

UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN PHARMACIE

ANNEE 2014

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

PLAZA CORRAL Amandine

Née le 19 Avril 1989 à Charleville-Mézières (Ardennes)

Présentée et soutenue publiquement le 24 Mars 2014

**EFFETS DU CHOCOLAT NOIR SUR LES
PARAMETRES LIPIDIQUES CHEZ LES PERSONNES
A FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRES**

JURY

Président : Madame MADOULET Claudie

Assesseurs : Monsieur JUSTE Michel

Madame DOE Sylvie



DOYEN	M. JM. MILLOT
ASSESSEURS	MME S. GANGLOFF
	M. D. JOUET
	M. JC. WILLEMIN

CONSERVATEUR DE BIBLIOTHEQUE

M. Q. BOSCOLO

PROFESSEUR EMERITE DES UNIVERSITES

M. B. GOURDIER	PHARMACIE CLINIQUE
M. M. MANFAIT	BIOPHYSIQUE - MATHEMATIQUES

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

MME M.C. ANDRY	PHARMACIE GALENIQUE
M. J. DEPAQUIT	PARASITOLOGIE
M. J. DUFER	HEMATOLOGIE
MME S. GANGLOFF	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
M. M. GUENOUNOU	IMMUNOLOGIE - BIOTECHNOLOGIE
M. D. GUILLAUME	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. P. JEANNESSON	BIOLOGIE MOLECULAIRE
M. M. KALTENBACH	PHARMACOLOGIE
MME C. LAVAUD	PHARMACOGNOSIE
M. R. LE NAOUR	IMMUNOLOGIE - BIOTECHNOLOGIE
MME C. MADOULET	BIOCHIMIE
M. J.M. MILLOT	CHIMIE ANALYTIQUE
MME C. MIRAND	CHIMIE ORGANIQUE
M. H. MORJANI	BIOCHIMIE
M. O. PIOT	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. J.H. RENAULT	PHARMACOGNOSIE
M. J. SAPI	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. D. SOCKALINGUM	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
MME CH. TRENTESAUX	BIOLOGIE MOLECULAIRE
MME C. VAUTION	PHARMACIE GALENIQUE
MME L. VOUTQUENNE-NAZABADIOKO ..	BOTANIQUE

PROFESSEUR AGRÉGÉ DU SECOND DEGRÉ

MME S. GOBERT..... ANGLAIS

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. A. ALABDULMAGID.	PHARMACOGNOSIE
M. J.F. ANGIBOUST.....	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. A. BELJEBBAR.....	CHIMIE ANALYTIQUE
MME H. BERBER	CHIMIE ORGANIQUE
MME E. BOURGUET	CHIMIE ORGANIQUE
MME E. BUACHE	BIOLOGIE MOLECULAIRE
MME M. COCHARD	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. C. DENHEZ	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. O. DEBARGE	DROIT PHARMACEUTIQUE
M. S. DUKIC	PHARMACOLOGIE
MME F. EDWARDS.....	PHARMACOTECHNIE
M. H. FERTÉ	PARASITOLOGIE
MME A. FOULEY.....	TOXICOLOGIE
MME CH. GAUVIN	CHIMIE ANALYTIQUE
M. S. GERARD	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. C. GOBINET	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
MME J. HUBERT.....	PHARMACOGNOSIE
M. D. JOUET	PARASITOLOGIE
M. B. LAMKHIOUED.....	IMMUNOLOGIE - BIOTECHNOLOGIE
MME E. LE MAGREX-DEBAR	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
MME H. MARTY	PHARMACOLOGIE
MME CH. MILLOT.....	PHYSIOLOGIE HUMAINE
M. J.B. REY	PHARMACIE THERAPEUTIQUE
MME E. SERRUROT-MILLEROT.....	TOXICOLOGIE
MME C. TOURNOIS-HIRZEL.....	BIOCHIMIE CLINIQUE
MME A. TRUSSARDI-REGNIER.....	BIOLOGIE CELLULAIRE
M. J.C. WILLEMIN	PHARMACIE GALENIQUE

A Madame Claudie MADOULET,

Professeur de biochimie et biologie moléculaire à la Faculté de Pharmacie de Reims

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse

Je vous prie d'accepter l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur Michel JUSTE,
Pharmacien hospitalier au Centre Hospitalier Auban-Moët d'Epernay

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse.

*Pour votre gentillesse, votre écoute et votre aide,
Pour m'avoir guidé et conseillé tout au long de l'élaboration de cette thèse,
Veuillez trouver toute ma reconnaissance et mes sincères remerciements.*

A Madame Sylvie DOE,
Docteur en Pharmacie à Charleville-Mézières,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury

*Pour m'avoir entourée et encouragée tout au long de cette année, pour sa disponibilité et sa
gentillesse.*

Que cette thèse soit le témoin de ma reconnaissance et de mon amitié.

Je dédie cette thèse

A ma Mère, mon Père et ma Sœur,

Sans qui rien n'aurait été possible,
Pour leur confiance sans faille tout au long de ces six années d'études,
Pour leur soutien et leur amour indéfectibles.

A mes grands-parents,

Pour leurs encouragements et leur présence de tous les instants.

A Baptiste,

Pour ses conseils, son écoute et sa patience,
Pour le bonheur qu'il m'apporte au quotidien.

A mes amies, Leslie, Pauline et Camille,

Sans qui ces six années d'études auraient été bien longues et beaucoup moins agréables,
Pour nos fous rires, notre complicité,
Pour les moments inoubliables passés ensemble.

Les opinions exprimées dans cette thèse n'engagent que son auteur et en aucun cas la
Faculté de Pharmacie de Reims.

INTRODUCTION

Gourmandise par excellence, le chocolat est un aliment apprécié par la plus grande majorité d'entre nous.

Il est souvent considéré à tort, qu'il fait partie de ces denrées alimentaires superflues, sans intérêt pour notre régime alimentaire. Cependant de nombreuses études ont prouvé ses actions bénéfiques sur le corps humain, aussi bien sur le plan psychologique que physiologique.

Notre société industrialisée et urbanisée a entraîné une modification de notre mode de vie caractérisé par un régime alimentaire riche en calories, en graisses saturées et en sel, l'absence d'exercice physique, une augmentation excessive du poids, le tabac débuté de plus en plus tôt et une vie stressante.

Ces habitudes de vie favorisent la survenue des maladies cardiovasculaires, actuellement deuxième cause de mortalité dans la population générale après les cancers en France. Celles-ci sont initiées et entretenues par la présence de facteurs de risque cardiovasculaires associés, parmi lesquels les dyslipidémies.

De nombreux traitements existent afin de diminuer la cholestérolémie mais ne pourrait-on pas associer bienfaits et plaisir en utilisant le chocolat noir comme remède?

Ce travail a pour but d'analyser les études et essais cliniques publiés récemment sur le sujet et ainsi de déterminer si le chocolat noir peut effectivement avoir des retentissements sur les paramètres lipidiques chez les personnes à facteurs de risque cardiovasculaires.

1. LE CHOCOLAT

[1, 2, 3, 4, 5, 6]

1.1 Historique

1.1.1. Le chocolat dans le nouveau monde

La plus ancienne trace du chocolat remonte à 1600 ans avant J.C., période de datation de bols mayas découverts en 1895 par des archéologues américains au Honduras. Toutefois, selon certains botanistes, le cacaoyer, arbre dont est issue la fève de cacao, existait déjà 4000 ans avant J.-C. dans certaines zones tropicales d'Amérique du Sud, notamment dans les bassins de l'Amazonie.

Ce sont certainement les peuples Olmèque et Maya qui développèrent la culture du cacaoyer. Les fèves de cacao étaient broyées, mélangées à de l'eau et agrémentées d'épices (cannelle, anis, poivre...), de piments et d'herbes pour les consommer sous forme de boisson appelée « chacau haa ». Dans les années 1200 après J.C., la culture des fèves de cacao nommées « cacahuatl » s'étend à la population Aztèque. Ceux-ci les utilisent alors comme unité de calcul et moyen de paiement. La « carga », leur mesure étalon, correspond à la charge qu'un homme pouvait porter sur son dos, évaluée à 8000 fèves de cacao. Elles sont la seule monnaie valable partout, avec laquelle les provinces conquises paient leurs impôts aux seigneurs aztèques. Pour ces civilisations, le cacao représente également un symbole d'abondance employé comme offrande lors de rituels religieux dédiés à leurs Dieux et lors des funérailles des élites.

Reconnu pour ses propriétés nourrissantes, fortifiantes et aphrodisiaques, les Aztèques tentent d'adoucir ce breuvage en y joignant du miel et de la vanille. Peu convaincus par cet ajout, ils le rebaptisent « xocoatl », signifiant littéralement eau amère.

En 1502, à l'occasion de son quatrième et dernier voyage vers les Indes, l'explorateur Christophe Colomb arrive au large de l'île de Guanaja située près des côtes de l'actuel Honduras.

Là, une pirogue indigène chargée de toutes sortes de marchandises et de petites amandes sombres aborde sa caravelle. Le chef manifeste alors son intention de commercer en proposant à Christophe Colomb ses fèves de cacao comme monnaie d'échange. Il lui présente

également, ainsi qu'à ses compagnons, une curieuse boisson amère et épicée. Des Européens venaient de boire du chocolat pour la première fois et l'avaient trouvé franchement mauvais.



Figure 1 : Situation géographique de l'île de Guanaja.

La vraie valeur de cet « Or brun » n'est réellement révélée que par Hernan Cortés en 1519. En effet, aux yeux de l'empereur aztèque Moctezuma, ce conquérant et ses soldats qui venaient du levant ne pouvaient être que la réincarnation de leur Dieu bienfaisant Quetzalcoatl, le serpent à plumes. L'équipage se fit alors couvrir d'or, d'objets précieux et offrir une plantation de cacaoyers.



Figure 2 : Représentation aztèque de Quetzalcoatl.

Trouvant peu à son goût le xocoalt servi par le peuple Aztèque, Cortés améliore alors la recette en remplaçant le miel par du sucre venant des champs de canne à sucre du Mexique. De l'anis, des amandes et des noisettes sont également ajoutés. Le xocoalt est désormais servi chaud. L'eau bouillante est versée directement sur la pâte de cacao et les épices. Le liquide est alors fouetté pour le rendre mousseux et le plus homogène possible.



Figure 3 : Portrait d'Hernán Cortés.

1.1.2. Un monopole espagnol

En 1528, H. Cortés, lors de son retour dans la péninsule ibérique, rapporte de nombreux produits encore inconnus en Europe : la tomate, la pomme de terre, le tabac, le maïs, le haricot blanc et... les fèves de cacao. Il les apporte à son roi, Charles Quint, en lui disant : « *une tasse de cette précieuse boisson permet à un homme de marcher un jour entier sans manger* ». C'est alors aux monastères espagnols qu'il décide de confier le matériel et les recettes nécessaires à la préparation du chocolat sous forme de boisson.

Ce n'est qu'à la fin du XVI^e siècle que les premières cargaisons commerciales de fèves de cacao arrivent en Espagne depuis le port Mexicain de Veracruz. Dès lors, des transports réguliers s'organisent pour alimenter l'Espagne en cacao et satisfaire la très grande demande. Le cacao devient une boisson extrêmement appréciée de l'aristocratie espagnole, fascinée par cette nouvelle saveur. Le poivre et les épices aztèques sont remplacés par le suc d'agave, auquel sont ajoutés de la fleur d'oranger, de la vanille et du musc, beaucoup plus en accord avec les goûts espagnols.

1.1.3. Le chocolat à la conquête de l'Europe

Pendant longtemps, le chocolat reste une exclusivité espagnole et un produit de luxe lourdement taxé par Charles Quint.

Au cours du XVII^e siècle, le cacao se dévoile au reste de l'Europe et conquiert victorieusement tous les palais qu'il y rencontre.

Terres espagnoles, c'est ensuite au tour des Flandres et des Pays-Bas de faire connaissance avec le chocolat.

En 1559, le Duc Emmanuel-Philibert de Savoie introduit les fèves de cacao dans le Nord de l'Italie, au Piémont, où plusieurs Turinois deviennent rapidement d'excellents chocolatiers. Le succès est immédiat et en 1606, les premiers « ciocolatieri » se consacrent à apprêter de mille manières agréables le chocolat fabriqué. Leur art est apprécié aussi bien dans les cafés de Florence et de Venise qu'à l'étranger et les chocolatiers italiens sont alors de plus en plus demandés, à travers toute l'Europe.

Le chocolat arrive probablement en Allemagne vers 1646, grâce à un savant de Nuremberg, Johan Georg Volckammer s'étant régalé à Naples. D'abord réticents, les Allemands s'en engouent vite. Mais le gouvernement taxe le produit et le chocolat reste un plaisir de privilégiés.

Quelques années plus tard, en 1657, c'est au tour des Anglais de le découvrir. D'abord considéré comme une extravagance et limité à des milieux très restreints, son usage se développe assez rapidement. De nombreuses maisons de dégustation ouvrent leurs portes et c'est en 1746 qu'est fondé le célèbre club « la Cacaotree ». Là, des amateurs de chocolat se réunissent et innovent : ils substituent l'eau du chocolat par du lait et ajoutent d'autres ingrédients comme des œufs, de l'alcool...

C'est en 1755 que les Américains, alors colonie anglaise, le découvrent enfin.

1.1.4. La France et le chocolat

En France, le cacao arrive en deux étapes. Il entre d'abord anonymement en 1609 sous l'inquisition, par l'intermédiaire des Juifs portugais et espagnols qui trouvent asile à Bayonne. C'est dans ce port atlantique ouvert aux réfugiés, qu'ils y installent leurs ateliers de chocolatiers.

Mais la denrée exotique ne fait une entrée remarquée en France qu'en 1615, année où Anne d'Autriche, fille aînée du roi d'Espagne Philippe II, tout juste âgée de quinze ans, épouse Louis XIII fils de Marie de Médicis. Outre son trousseau, Anne apporte dans ses malles tous les ingrédients nécessaires à la préparation de cette boisson espagnole qu'elle craignait de ne pas retrouver à la cour française et à laquelle elle n'était pas décidée à renoncer. A partir de ce moment, le chocolat gagne en France des alliés célèbres comme Marie-Thérèse d'Autriche (première épouse de Louis XIV), Madame de Sévigné, ou encore le Cardinal de Richelieu.

Dès 1659, le roi Louis XIV, conscient des revenus que pourrait lui apporter le chocolat, concède au négociant David Chaillou, pour une durée de vingt-neuf ans, le privilège exclusif de « faire vendre et débiter une certaine composition qui se nomme chocolat...soit en liqueur ou pastilles ou en telle autre manière qu'il lui plaira ». Le premier chocolatier français ouvre boutique rue de l'Arbre-Sec dans le quartier des Halles à Paris. La mode du chocolat commence à se répandre en ville, mais reste limitée, à la capitale et à la cour.

1.1.5. L'ère de l'industrialisation

Le chocolat connaît une expansion croissante à travers l'Europe et le Monde en se métamorphosant au gré du temps. Toutes ses productions restent artisanales et le chocolat, depuis les fèves jusqu'au produit terminé, se fait à la main. C'est en 1777, à Barcelone qu'un certain Fernandez prend le titre de « fabricant de chocolat de Mme la Dauphine et des Princes et Seigneurs de la cour » et fabrique mécaniquement le chocolat pour la première fois.

La Révolution Française et les bouleversements politiques de la fin de ce siècle freinent un moment le développement industriel du chocolat. C'est au début du siècle suivant que se développe la culture du cacaoyer à travers le monde. En même temps, l'industrie du chocolat se mécanise et s'organise à peu près simultanément dans différents pays.

En 1819, le Suisse François Louis Cailler, de retour d'un apprentissage de maître chocolatier à Turin, installe dans son pays, la première fabrique de chocolat dans un moulin près de Vevey. Il y perfectionne le broyeur en pierre en le faisant fonctionner à l'énergie hydroélectrique. Il met également au point une technique permettant de solidifier le chocolat pour le proposer sous forme de tablettes.

En 1821, le britannique Cadbury démocratise le chocolat noir à croquer ainsi que les biscuits au chocolat.

En 1824, en France, Antoine Brutus Menier fonde à Noisiel-Sur-Marne la première chocolaterie construite à l'échelle mondiale.

Sept ans plus tard, le Hollandais Conrad Van Houten met au point la technique permettant de produire le cacao en poudre.

En 1855, lors d'une exposition internationale à Paris, le confiseur Suisse Philippe Suchard remporte toutes les médailles d'or. Vingt ans plus tard, grâce au nouveau procédé de condensation du lait découvert par Henri Nestlé, l'Helvète Daniel Peter imagine le chocolat au lait, qui fait très vite de la Suisse le pays du chocolat.

De son côté, la chocolaterie française Menier atteint des sommets en 1867 avec vingt-cinq mille tonnes annuelles de chocolat produit.

L'aventure du chocolat belge commence en 1870, date où les fèves de cacao débarquent dans le port d'Anvers. Charles Neuhaus lance son entreprise Côte d'Or ® et Godiva ainsi que Léonidas font connaître le chocolat belge au monde entier en 1931.

En 1878, Auguste Poulain connaît un immense succès avec un chocolat de bonne qualité et peu cher. Ses usines produisent alors cinq tonnes de chocolat par jour.

En 1879, Rodolphe Lindt invente le conchage, procédé qui transforme après plusieurs heures, voire plusieurs journées de frottage et de malaxage, un produit grossier et friable en une masse lisse et douce. Cette technique permet de proposer un chocolat fondant en bouche du fait d'une texture affinée.

Outre Atlantique, en 1894, Milton Hershey fonde sa première compagnie et lance la barre de chocolat qui alimentera plus tard les GI américains pendant la Deuxième Guerre mondiale.

En 1923, c'est Franck Mars qui fait parler de lui en lançant à Chicago la première barre chocolatée, la Milky Way ®, donnant naissance à un nouveau marché : la confiserie de chocolat.

L'Italie n'est pas en reste notamment avec le pâtissier piémontais Pietro Ferrero, qui invente en 1946 une pâte à tartiner à base de cacao et de noisettes, promise à un brillant avenir : le Nutella®. Puis la société Ferrero va encore plus loin en lançant en 1968 la marque Kinder ®.

Le succès que connaît alors le chocolat est mondial et entraîne l'extension des zones de culture du cacaoyer en Afrique puis en Indonésie, régions où il s'acclimate très bien.

Partout sur la planète, le chocolat devient vraiment synonyme de plaisir, bien loin de l'amère boisson de Quetzalcoatl.

1.2. Botanique

1.2.1. Classification

Le cacaoyer ou cacaotier est une espèce du genre *Theobroma*, mot grec signifiant « breuvage des Dieux ». Dans la classification de Linné, le cacaoyer correspond à l'espèce *Theobroma cacao*. Il existe d'autres espèces cultivées du même genre, dont *T. angustifolia*, *T. bicolor* ou *T. pentagona*, toutefois celles-ci sont sans intérêt pour l'exploitation commerciale du cacao.

Le *theobroma cacao* L. comprend trois groupes :

- Le cacaoyer Criollo est celui d'origine, celui que cultivaient les Mayas. Ce sont ces fèves que les Espagnols importèrent en Europe. Ils le baptisèrent « Créole », c'est-à-dire « Etranger ». Il est encore cultivé en Amérique Centrale, notamment au Venezuela, en Colombie ou encore au Nicaragua. Cette variété, la plus aromatique et la plus fine des trois, possède une saveur délicate et un goût peu amer. Elle ne représente aujourd'hui que 5 à 10 % de la production mondiale et est surtout utilisée dans la chocolaterie de luxe.

- Le Forastero, originaire de haute Amazonie, est aujourd'hui devenu le « cacao africain » par excellence. Il est actuellement cultivé au Brésil, en Amérique centrale, aux Antilles et représente près de 80% de la production mondiale de cacao. Il donne des cacaos qualifiables de « robustes » et « courants » présentant une saveur amère et des arômes plutôt acides.

- Le Trinitario, issu d'un croisement entre les deux variétés précédentes, vient de l'île de Trinidad sur laquelle poussaient, à l'origine, les cacaoyers Criollo. Ceux-ci, détruits par un cyclone au début du XVIII^e siècle, avaient été remplacés par des cacaoyers Forestaro. Mais certains des Criollo avaient survécu, d'où le croisement. Les cacaoyers Trinitario sont actuellement cultivés en Amérique centrale et du sud, au Venezuela notamment, ainsi qu'en Indonésie et au Sri Lanka. Ce sont des cacaos fins, riches en matières grasses, qui comptent pour 10 à 15% de la production mondiale.

1.2.2. Environnement

La forme sauvage du cacaoyer est originaire de la région du río Negro, le plus grand affluent de la rive gauche de l'Amazone. La plante qui donne les fèves tant appréciées appartient à la famille des Sterculiacées, qui se caractérisent par une racine pivotante très profonde ainsi que par des fleurs et des fruits poussant à même le tronc. On retrouve cette propriété inhabituelle, la cauliflorie, chez quelques rares autres familles de plantes.

Le cacaoyer n'accepte de croître qu'aux environs de six cents mètres d'altitude et pas au-delà de mille deux cents mètres. On le trouve seulement au sein de la bande qui ceinture le globe entre le vingt-deuxième parallèle, Cuba au nord, et le vingt et unième parallèle, La Réunion au sud, zone où s'épanouissent tant de produits goûteux comme le café, la canne à sucre ou encore la vanille.

Plutôt délicat, il ne se plaît que sous des climats chauds et humides, sous les ombrages de la grande forêt tropicale, dans la semi-obscurité.

1.2.3. Description

1.2.3.1. L'arbre

Theobroma cacao est un arbre qui, en pleine nature, peut atteindre quinze mètres de hauteur. Cultivé, on le maintient à une taille maximale de huit mètres.

Sa longévité est de vingt-cinq à trente ans en plantation mais il peut aller jusqu'à quarante ans dans un environnement favorable. Le diamètre maximum du tronc à l'âge adulte est de trente centimètres.

L'écorce d'abord mince, brune, à reflets argentés, s'épaissit en vieillissant.

Le bois est léger car poreux, de couleur rosée.

L'arbre donne généralement cinq branches principales dressées d'où partent d'autres branches dites « en éventail ». En effet, celles-ci poussent en oblique vers le haut et s'écartent, conférant ainsi à l'arbre une charpente en étages.



Figure 4 : Plantation de cacaoyers.

Les racines sont caractérisées par deux réseaux : un pivot vertical qui peut atteindre deux mètres de profondeur et des racines latérales formant un réseau chevelu pouvant rayonner jusqu'à cinq à six mètres autour du tronc.

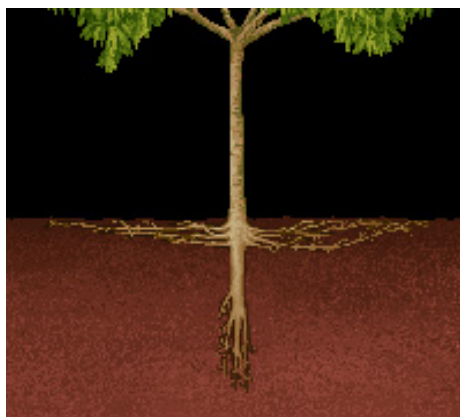


Figure 5 : Racines de cacaoyer.

Arbre original qui porte à la fois feuilles, fleurs et fruits, le cacaoyer a plusieurs poussées de feuilles dans l'année mais est sans cesse en floraison.

1.2.3.2. Les feuilles

Les feuilles de *Theobroma cacao* sont persistantes, brillantes et ont une forme ovale-elliptique. D'abord roses pâles, elles deviennent vertes foncées à maturité et peuvent alors mesurer jusqu'à trente centimètres.

Elles donnent une belle ombre dont elles profitent elles-mêmes, car le cacaoyer n'aime pas le soleil. C'est pourquoi les jeunes arbres, dont le feuillage n'est pas encore complètement formé ont besoin de l'ombre de leurs voisins. On appelle ces dispensateurs d'ombre les « mères » du cacaoyer.

Les poussées foliaires se produisent quatre à cinq fois par an. Chaque feuille vit environ un an.



Figure 6 : Feuilles de cacaoyer.

1.2.3.3. Les fleurs

Les fleurs, petites (à peine un centimètre), rosâtres ou blanches, sans parfum, sortent directement sur le tronc (cauliflorie) ou sur les grosses branches (ramiflorie). Leur vie est de courte durée (quarante-huit heures) et elles sont hermaphrodites (à la fois mâles et femelles).

A première vue, elles rappellent celles des orchidées, dont elles se distinguent cependant nettement par leur structure pentamère : cinq sépales, cinq pétales blancs ou rouges pâles, cinq étamines fertiles ; et par leur ovaire supère à cinq quartiers, couronné par un stigmate également pentamère.

Pleinement productif vers l'âge de dix ans, le cacaoyer commence à fleurir au bout de trois ou quatre ans et peut porter de cinquante mille à cent mille fleurs par an. 5% uniquement seront pollinisées par de petits insectes (moustiques, mouches, fourmis). En effet, l'absence de nectar et d'arôme n'attire pas d'autres transmetteurs. Cette difficulté de transmission de pollen est palliée dans les plantations par une pollinisation manuelle ouvrière dans les heures qui suivent la floraison.



Figure 7 : Fleur de cacaoyer.

1.2.3.4. Les fruits

Les fruits, en forme de fuseaux élargis, mesurent de dix à vingt centimètres de longueur. Ces grosses drupes sèches, appelées « cabosses », sont coriaces à ligneuses, jaunes à bruns-rouges et pèsent de trois cents à cinq cents grammes. La maturation des fruits dure, selon les géotypes, de cinq à sept mois. En moyenne un arbre donne environ cent cinquante cabosses par an, ce qui donne près de six kilogrammes de cacao.



Figure 8 : Cabosses sur le tronc d'un cacaoyer.

A l'intérieur du fruit, entre vingt cinq et soixante quinze graines sont regroupées en épis. Ces fèves de cacao riches en amidon, en matières grasses et en alcaloïdes ont la forme de haricots et sont disposées sur cinq rangées autour d'un fuseau central. Chaque graine mûre est entourée d'une pulpe mucilagineuse aigre-douce, blanchâtre ou rougeâtre.



Figure 9 : Cabosse ouverte et ses fèves.

1.3. Fabrication du chocolat

1.3.1. La cueillette

Bien que le cacaoyer fleurisse et donne des fruits tout au long de l'année, la cueillette s'étend généralement d'octobre à mars, période au cours de laquelle 80% de la récolte mondiale de cacao est réalisée.

La récolte doit être effectuée avec le plus grand soin. Comme au temps des Aztèques, elle se fait encore à la main. Les fruits sont prélevés sur le tronc à l'aide de grands couteaux très tranchants, tout en veillant à n'endommager ni les fleurs (encore productives) ni les fruits qui ne sont pas encore mûrs.

Il est important d'effectuer la cueillette au bon moment, car les graines se détachent mal des fruits qui ne sont pas arrivés à maturité et se prêtent moins bien au processus de fermentation qui s'ensuit.

1.3.2. L'écabossage

Les graines doivent être retirées de la cabosse peu après la récolte, afin d'éviter qu'elles ne commencent à germer, ce qui les rendraient inutilisables pour la fermentation. Cette opération appelée « écabossage » a donc lieu au maximum deux à quatre jours après la cueillette, sur le lieu même de la récolte, sur la plantation.

L'ouvrier prend un fruit dans la main et lui donne un coup sec à l'aide d'une machette ou d'un bâton. La cabosse s'ouvre alors en deux. On retire manuellement les graines de la pulpe mucilagineuse humide qui les protégeait et on les jette dans des paniers ou tout autre récipient. La fermentation peut alors commencer.

1.3.3. La fermentation

Diverses méthodes sont employées suivant la taille de l'exploitation. Dans les petites exploitations, il est courant de faire fermenter les graines entre des feuilles de bananiers. Sous un soleil de plomb, les graines commencent à suer, et l'humidité qui se forme tombe sur celles-ci par condensation. On remue les graines à plusieurs reprises pour accentuer ce phénomène. Dans les grandes exploitations, les graines fermentent dans des caisses en bois à fond perforé. Suivant la variété, les graines germent en deux jours (*criollo*) ou en huit jours (*forastero*).

Pendant ce temps, la pulpe sucrée se transforme en alcool sous l'action de micro-organismes anaérobies (levures) et de l'important réchauffement qui se produit (jusqu'à 50°C).

Puis, sous l'effet de l'oxygène apporté lors des brassages des graines, l'alcool s'oxyde en acide acétique. Les graines jaunes blanchâtres prennent alors une belle couleur brune, les substances amères sont détruites et la formation de l'arôme typique du chocolat est en bonne

voie. Les substances aromatiques qui se forment au cours du processus de fermentation sont les précurseurs de l'arôme du cacao proprement dit qui se développe par la suite lors de la torréfaction.

1.3.4. Le séchage

Pour que les fèves de cacao puissent être stockées et manipulées, il est impératif de réduire leur teneur en eau de 50 à 5 ou 7%. Ce séchage est généralement la dernière opération effectuée sur la plantation. Les fèves fermentées sont soit simplement répandues sur des tapis posés à même le sol, ou étalées dans de grands casiers plats en bois exposés au soleil, soit séchées dans des installations spéciales. Elles sont retournées de façon régulière afin d'assurer un séchage homogène. Le séchage dure cinq à sept jours. Pendant cette période, l'arôme des fèves du cacao poursuit son développement, et les caractéristiques de chaque variété s'affirment.

Une fois les fèves sèches et transportables, on parle de « cacao brut ».

Elles sont ensuite expédiées et le reste du traitement se déroule en chocolaterie.

1.3.5. Le nettoyage

Dès leur arrivée à la fabrique de chocolat, les fèves sont contrôlées sur le plan de la qualité suivant un processus très strict. Elles doivent, en particulier, ne présenter ni odeur ou saveur étrangère, être dépourvues de tout corps étranger et ne pas dépasser une certaine teneur en eau.

Un peu sales, mélangées de poussières et de débris variés, les fèves passent sur un tamis oscillant et un système dépoussiérant, qui les débarrassent de toutes impuretés.

1.3.6. La torréfaction

Opération fondamentale pour sécher, développer l'arôme et donner une belle couleur au cacao, la torréfaction est une opération délicate. Il s'agit de faire griller les fèves de cacao pendant dix à trente-cinq minutes suivant le degré de torréfaction souhaité. La première étape, le séchage, consiste à réduire la teneur en eau des fèves à 3% et à commencer à détacher leur enveloppe. La phase suivante a pour objectif de développer l'arôme. Pour cela il faut

déterminer la température de réaction correspondant à chaque variété. Elle est comprise entre 100 et 140°C suivant s'il s'agit d'un cacao noble ou de consommation courante.

Deux méthodes de torréfaction existent : soit la pellicule dure des graines se détache au cours de l'opération, soit on les débarrasse de leurs coques, puis on les broie avant de les torréfier.

1.3.7. Le concassage, le tamisage et le broyage affinage

Le concassage consiste à séparer la coque du grain. Les fèves de cacao pré-séchées sont dirigées vers le concasseur et sont broyées en particules grossières. Celles-ci sont alors passées au tamis (appelé tarare) dans le but de séparer les grains de cacao des téguments, germes et coques.

Après avoir été refroidis, les grains de cacao sont engagés dans des broyeurs qui les transforment en une pâte liquide appelée masse de cacao (ou pâte de cacao ou liqueur). Un affinage est toujours nécessaire. Il s'effectue dans des broyeurs à meules.

A la sortie, la taille des particules de cacao est de l'ordre de vingt à trente microns. A ce stade, la pâte de cacao affinée prend des voies différentes. Soit, elle est livrée en l'état pour la fabrication de chocolat, soit elle est pressée pour obtenir d'une part le beurre de cacao et d'autre part les tourteaux à partir desquels sont fabriquées les poudres.

1.3.8. Ajout d'ingrédients et conchage

Les étapes précédentes ont permis d'obtenir une masse de cacao à laquelle on ajoute différents ingrédients suivant le chocolat que l'on désire.

- Pour obtenir du chocolat noir, on ajoute à la pâte de cacao du sucre et éventuellement du beurre de cacao pour le fondant (ou une autre graisse végétale).
- Pour obtenir du chocolat au lait, on ajoute à la pâte de cacao du beurre de cacao (ou une autre graisse végétale), du lait en poudre et du sucre.
- Pour obtenir du chocolat blanc, on ne garde que le beurre de cacao, et on ajoute du lait en poudre et du sucre.

Pour tous les chocolats, on ajoute souvent des arômes, très fréquemment de la vanille, mais aussi d'autres épices.

Le conchage est le fait de chauffer le cacao afin d'augmenter l'homogénéité, l'arôme et l'onctuosité du futur chocolat. Il dure environ douze heures et se déroule à environ 70°C dans une mélangeuse qui brasse lentement le mélange de chocolat. C'est durant cette étape que l'on ajoute éventuellement des émulsifiants. Les chocolats industriels en contiennent pratiquement tous sous forme de lécithine de soja, qui prolonge l'homogénéité du mélange.

1.3.9. Tempérage

Le conchage terminé, le chocolat est stocké dans des réservoirs à 40 °C avant de passer dans une tempéreuse. Le tempérage du chocolat consiste à amener le beurre de cacao dans sa forme cristalline la plus stable. Le beurre de cacao est composé de cinq molécules grasses différentes fondant chacune à des températures distinctes (comprises en 26 et 31 °C). Ce mélange donne au chocolat un haut degré de cristallinité : il peut cristalliser en six formes différentes. Parmi ces six états, le tempérage amène au plus stable : la forme dite *bêta* du beurre de cacao.

Le tempérage donne au chocolat (une fois qu'il a été refroidi) un aspect brillant et lisse, une dureté et un fondant caractéristiques ainsi qu'une plus longue durée de conservation.

1.4. Variétés de chocolat

1.4.1. Le chocolat noir

Le chocolat noir, aussi appelé chocolat fondant ou chocolat amer, est le chocolat à proprement parler. C'est un mélange de cacao et de sucre qui doit contenir au minimum 35 % de cacao. En dessous, les grandes marques utilisent « confiserie chocolatée » à défaut de terme légal. La quantité de sucre utilisée dépend de l'amertume de la variété de cacao utilisée.

1.4.2. Le chocolat au lait

Le chocolat au lait est obtenu en ajoutant du lait en poudre ou du lait concentré à la pâte de cacao. La loi américaine exige une concentration minimum de 10 % de cacao alors que les

réglementations européennes et suisses indiquent un minimum de 25 % de cacao. Il est aussi calorique que le chocolat noir, moins gras mais plus sucré.

1.4.3. Le chocolat blanc

Le chocolat blanc est une préparation à base de beurre de cacao, additionnée de sucre, de lait et d'arômes. Bien qu'il soit reconnu comme chocolat il n'est pas composé de cacao. Il est utilisé en confiserie pour jouer sur le contraste des couleurs, ou sous forme de plaques.

1.5. Consommation du chocolat en Europe

[7, 8]

Selon le syndicat du chocolat, 392.300 tonnes de chocolats ont été vendues en France en 2012, ce qui correspond à un budget de cent dix euros par an et par habitant.

La France se situe au septième rang européen en consommation annuelle avec 6,7 kilogrammes par an et par habitant.

Même s'ils sont dans la moyenne de l'Union européenne, les Français restent toutefois loin derrière les Irlandais, les Suisses, les Allemands, les Britanniques ou les Belges qui engloutissent tous plus de dix kilogrammes par habitant et par an.

97% de Français consomment du chocolat au moins une fois par semaine.

La majorité des ventes correspond à des confiseries chocolatées ainsi qu'aux tablettes. La répartition est décrite dans la Figure 10.

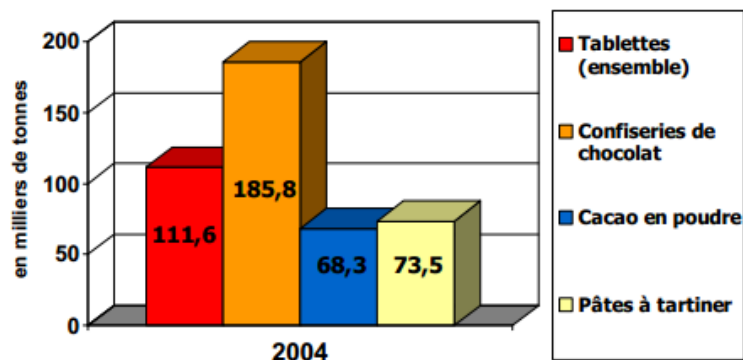


Figure 10 : Quantités consommées des produits chocolatés en France en 2004.

La consommation journalière moyenne est de 10 grammes de chocolat chez les enfants alors que les adultes n'en ingèrent que 3,8 grammes.

La consommation de chocolat varie selon l'âge et la catégorie de chocolat considérée :

Chez les enfants, la quantité de chocolat consommée progresse avec l'âge : elle passe de 8,2 g/j pour les 3-6 ans à 11,7 g/j pour les 12-14 ans. Exceptés pour les barres et confiseries, les 12-14 ans sont, en termes de quantité, les plus grands consommateurs de chocolat.

Le déclin s'opère chez les adultes à partir de 15 ans (9,4 g/j) et chute fortement dès 25 ans (3,7 g/j pour les 25 - 49 ans et 2,2 g/j pour les 50 ans et plus).

Les seniors délaissent les barres et confiseries (0,2 g/j), les pâtes à tartiner (0,3 g/j) et conservent un attrait pour les tablettes (1,7 g/j). (Figure 11)

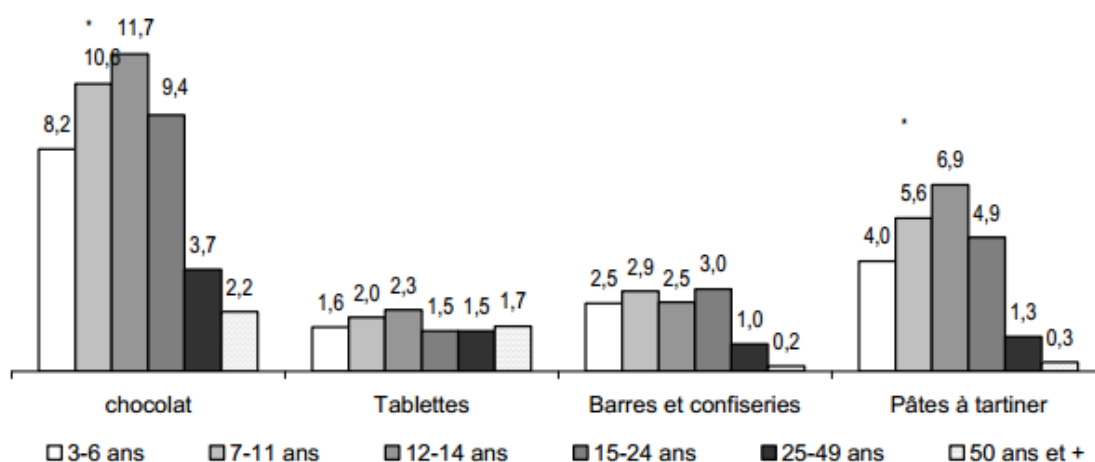


Figure 11 : Quantités de chocolat consommées selon l'âge (gramme/jour).

1.6. Intérêts nutritionnels du chocolat

1.6.1. Valeur nutritionnelle

[9]

Le chocolat est un aliment très complet sur le plan nutritionnel, puisqu'il contient l'ensemble des macronutriments (protéines, lipides, glucides et fibres) et de nombreux micronutriments (vitamines, minéraux, et oligo-éléments).

C'est un aliment énergétique qui apporte globalement pour 100 grammes de chocolat noir:

- 500 à 560 kilocalories (soit environ 30% de l'apport énergétique journalier moyen),
- 58 grammes de glucides (sucres simples et amidon)
- 30 grammes de lipides, dont des phytostérols
- 4,5 grammes de protéines
- 6 grammes de fibres
- Des minéraux : magnésium, potassium, phosphore, calcium (si lait)
- Des substances toniques et stimulantes :
 - De la théobromine (250 à 500 mg/100 g),
 - De la caféine (70 mg/100g),
 - De la phényléthylamine,
 - Des polyphénols.

Tableau I : Composition nutritionnelle des différentes variétés de chocolat
pour 100 grammes. [10]

	Energie	Glucides	Lipides	Protéines	Fibres
	(en kcal)	(en g)	(en g)	(en g)	(en g)
Chocolat noir 64% cacao	521	39	37	8	4
Chocolat noir 76% cacao	550	28,5	44,8	8,5	6,7
Chocolat noir 86% cacao	565	19,1	50,2	9,7	9,3
Chocolat au lait	567	51	37,3	6,7	1,2
Chocolat blanc	543	58,3	30,9	8	0

La composition en glucides du chocolat est influencée par la teneur en cacao et beurre de cacao (et donc en lipides). Le chocolat est un aliment dense, ne comprenant quasiment pas d'eau, d'où une densité énergétique élevée quelle que soit la recette (chocolat noir, au lait, aux noisettes, barre chocolatée, pâte à tartiner,...).

1.6.2. Index glycémique

L'indice glycémique est un critère de classement des aliments contenant des glucides, basé sur leurs effets sur la glycémie durant les deux heures suivant leur ingestion. Il permet de comparer le pouvoir glycémiant de chaque aliment, mesuré directement lors de la digestion. L'indice glycémique d'un aliment est donné par rapport à un aliment de référence, auquel on attribue l'indice 100 (généralement le glucose pur ou le pain blanc).

La plupart des chocolats possèdent un index glycémique bas (22 pour le noir à 70% de cacao, 33 pour la pâte à tartiner et le lait chocolaté, 41 à 44 pour la barre chocolatée, 45 pour les chocolats au lait et blanc).

1.6.3. Composition en macronutriments

[9]

1.6.3.1. Les lipides

1.6.3.1.1. Le beurre de cacao

Le beurre de cacao est une matière grasse végétale obtenue par pression des fèves de cacao. Il représente 73% des matières grasses utilisées dans la fabrication des produits de chocolat. De couleur ivoire à marron, il est l'une des graisses les plus stables et peut se conserver de trois à cinq ans sans devenir rance. Il est solide à température ambiante et fond à une température de 34-35°C.

Utilisation :

Jusqu'au milieu du XX^e siècle, il entre dans la composition des suppositoires. C'est à partir des années 1980 que les pharmaciens délaissent le beurre de cacao pour les préparations officinales au profit de matières synthétiques non sujettes à la surfusion.

La surfusion est une altération du beurre de cacao qui se produit lors d'un chauffage trop important visant à le faire fondre, le rendant impropre à son utilisation.

De nos jours, le beurre de cacao est utilisé dans les produits cosmétiques et parapharmaceutiques pour ses propriétés hydratantes, nourrissantes, adoucissantes et régénérantes pour la peau. Ce beurre végétal est notamment un composant de choix pour la fabrication de baumes à lèvres et de crèmes nourrissantes pour le corps, le visage et même les cheveux.

Composition :

La composition en acides gras est très variable, fonction de l'origine des fèves de cacao.

La répartition moyenne est de 65% d'acides gras saturés (AGS), 35% d'acides gras monoinsaturés (AGMI) et de 5% d'acides gras polyinsaturés (AGPI).

- Acides gras saturés

Il s'agit d'un acide gras ayant des atomes de carbone totalement saturés en hydrogène. Qu'il soit d'origine animale ou végétale, il est généralement sous forme solide.

Dans l'alimentation humaine occidentale, ce sont les matières grasses des viandes et des produits laitiers ainsi que celles introduites dans les viennoiseries qui apportent le plus d'AGS. Ces acides gras sont reconnus pour favoriser l'augmentation de la LDL-Cholestérolémie et favoriser l'apparition de maladies cardiovasculaires. Il est donc nécessaire de modifier nos habitudes alimentaires afin de réduire au maximum leurs consommations.

Les principaux AGS présents dans le beurre de cacao sont l'acide stéarique et l'acide palmitique.

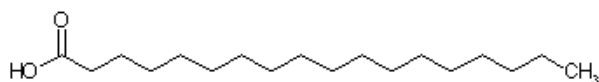


Figure 12 : Structure chimique de l'acide stéarique.

L'acide stéarique représente 35% des AGS du beurre de cacao. Il se désature très rapidement dans l'organisme pour donner l'acide oléique (AGPI).

- Acides gras insaturés

A l'inverse des AGS, les AGI sont reconnus pour diminuer les risques de maladies cardiovasculaires en agissant de façon préventive sur celles-ci. Il s'agit d'AG comportant une ou plusieurs doubles liaisons carbone-carbone. Une alimentation riche en AGMI et AGPI est à privilégier pour maintenir une bonne santé. On les trouve dans le poisson, les crustacés, le tofu, les amandes, les noix ainsi que dans certaines huiles végétales comme les huiles de graines de lin, de noix ou de colza.

Les AGMI sont principalement représentés par l'acide oléique présent à 35% dans le beurre de cacao.

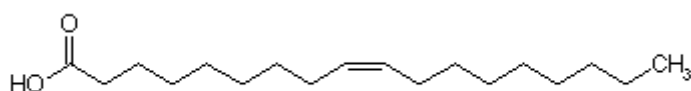


Figure 13 : Structure chimique de l'acide oléique.

Concernant les AGPI, il s'agit surtout d'acide linoléique.

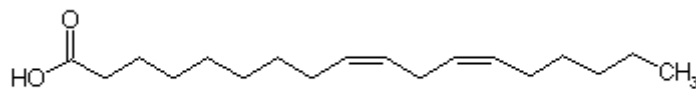


Figure 14 : Structure chimique de l'acide linoléique.

1.6.3.1.2. Autres matières grasses

Le 15 Mars 2000, a été votée par le Parlement Européen à Strasbourg, la modification de la directive 73/241/EEC autorisant le remplacement du beurre de cacao par certaines graisses végétales à hauteur de 5% du produit fini. Celles-ci sont principalement utilisées dans la formulation de fourrages au chocolat.

Ces matières grasses végétales peuvent être de trois types :

- Matières grasses hydrogénées et non hydrogénées telles que les huiles de palme, de palmiste, de coprah, de colza et de tournesol.
- Beurre concentré ou en l'état
- Margarine

Remarque : Ce sont notamment dans les huiles végétales que l'on retrouve les phytostérols. Ces composés, issus de la famille des stérols, possède une structure très proche de celle du cholestérol et exerce une action hypocholestérolémiant intéressante.

1.6.3.2. Les glucides

Les fonctions des sucres et autres matières sucrantes sont multiples :

- Elles arrondissent le goût du chocolat et recouvrent le goût amer du cacao,
- Elles influencent sa texture, sa dureté, sa casse, sa viscosité,
- Elles jouent un rôle important au niveau du rendement lors de la phase de pétrissage et de broyage.

Matières sucrantes utilisées

• Le saccharose

Ce glucide de la catégorie des diholosides est formé par la condensation de deux oses : une molécule de glucose et une molécule de fructose. Il représente 89% des matières sucrantes utilisées.

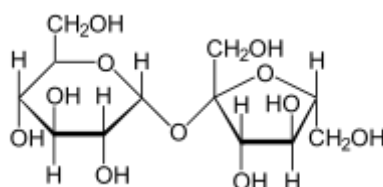


Figure 15 : Structure chimique du saccharose.

• Le lactose

Glucide des produits laitiers, il accompagne toujours le saccharose dans les chocolats au lait et le chocolat blanc. Technologiquement, il joue un rôle important au niveau du développement de la réaction de Maillard lors de la phase de conchage.

Les réactions de Maillard sont des réactions chimiques observables lors de la cuisson des aliments et correspondent à l'action des sucres sur les protéines. Elles sont notamment responsables du goût caractéristique des viandes rôties.

Parfois, le lactose est ajouté en substitution du saccharose et ceci à 5% du poids total du produit chocolaté. Dans ce cas, son rôle est souvent triple : augmenter l'intensité du développement de la réaction de Maillard, réduire la saveur sucrée et abaisser le prix de revient.

Le lactose est un diholoside (ou disaccharide), composé d'une molécule de β -D-galactose et d'une molécule de α/β -D-glucose reliées entre elles par une liaison osidique β (1 $\rightarrow$ 4).

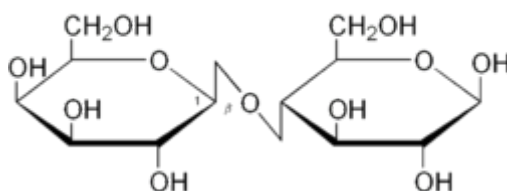


Figure 16 : Structure chimique du lactose.

- **Le dextrose**

Il s'agit d'un monosaccharide pouvant également être ajouté à des taux de l'ordre de 5% dans le chocolat, avec pour but, soit d'influencer l'intensité de la réaction de Maillard, soit de réduire la saveur sucrée.

Il peut également être ajouté dans une proportion comprise entre 5 et 20% du poids total du produit. Dans ce cas, la dénomination du produit doit être accompagnée de la mention « avec dextrose ».

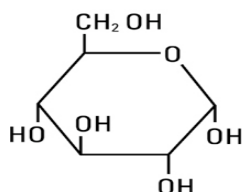


Figure 17 : Structure chimique du dextrose.

- **Le fructose**

Egalement ajoutable à raison de 5% dans le chocolat, il peut être utilisé en remplacement du saccharose dans les chocolats pour diabétiques. On le retrouve aussi dans certains chocolats diététiques de l'effort.

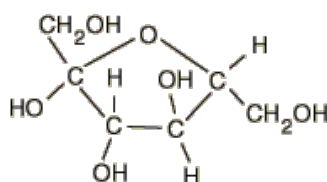


Figure 18 : Structure chimique du fructose.

- **Les polyols et édulcorants intenses**

On les retrouve également dans les chocolats « sans sucre ajouté » et dans les chocolats « à valeur énergétique réduite ».

L'étiquetage de l'effet laxatif des polyols est obligatoire s'ils sont incorporés à plus de 10%.

1.6.3.3. Les protéines

Les fèves de cacao contiennent entre autres, les huit acides aminés essentiels à l'Homme : le tryptophane, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la thréonine, la valine, la leucine et l'isoleucine.

Ils ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme, et doivent être par conséquent apportés en quantité suffisante par l'alimentation.

1.6.4. Composition en micronutriments

Le chocolat renferme de nombreux micronutriments potentiellement énergétiques : des vitamines du groupe B, du magnésium et du potassium essentiellement. Bien qu'ils ne soient pas présents en quantité importante, ils peuvent, dans le cadre d'une alimentation équilibrée et variée, apporter une contribution intéressante.

Concernant les vitamines, il s'agit en particulier de la thiamine, appelée aussi vitamine B₁. Cette vitamine participe à la dégradation des sucres et intervient donc dans l'utilisation des réserves énergétiques de l'organisme.

Le chocolat contient de la riboflavine également appelée vitamine B₂, qui contribue à la fabrication de nombreuses enzymes.

Le magnésium intervient entre autres dans le fonctionnement des cellules, dans la transmission de l'influx nerveux et dans les systèmes enzymatiques liés à la production d'énergie. Les carences en magnésium se manifestent le plus souvent par des crampes et des faiblesses musculaires, de la fatigue ou au contraire de la nervosité.

Le chocolat, en particulier sous forme de poudre, représente l'un des aliments les plus riches en potassium. Ce minéral, indispensable au bon fonctionnement des cellules, manque souvent cruellement aux personnes fatiguées ou souffrant du syndrome de fatigue chronique. Il joue aussi un rôle important dans l'activité musculaire, dans la pression artérielle et il est indispensable à la performance et à la récupération sportive. L'alimentation moderne est très pauvre en potassium.

Tableau II : Composition en micronutriments des différentes variétés de chocolat, pour 100 grammes. [10]

	Chocolat noir	Chocolat au lait	Chocolat blanc
<u>VITAMINES</u>			
A	0,012 mg	0,090 mg	0 mg
B ₁	0,06 mg	0,1 mg	0,08 mg
B ₂	0,06 mg	0,3 mg	0,49 mg
C	1,14 mg	3,0 mg	0 mg
D	0,0013 mg	0,0018 mg	0,0004 mg
E	2,4 mg	1,2 mg	traces
<u>SELS MINERAUX</u>			
Calcium	20 mg	220 mg	250 mg
Magnésium	110 mg	50 mg	30 mg
Potassium	715 mg	470 mg	286 mg
Phosphore	130 mg	210 mg	200 mg
<u>OLIGO-ELEMENTS</u>			
Fer	2,0 mg	0,8 mg	traces
Cuivre	0,7 mg	0,4 mg	traces
<u>ALCALOIDES</u>			
Théobromine	0,6g	0,2g	-

1.6.4.1. Les flavonoïdes

[11, 12, 13, 14]

Certainement les composants les plus bénéfiques du chocolat, les flavonoïdes appartiennent à la famille des polyphénols. Les flavonoïdes se divisent en plusieurs sous familles chimiques. Tous sont dérivés d'un squelette chimique de base, le 2-phénylbenzopyrane, assemblage de deux cycles aromatiques ainsi que d'un noyau pyrane.

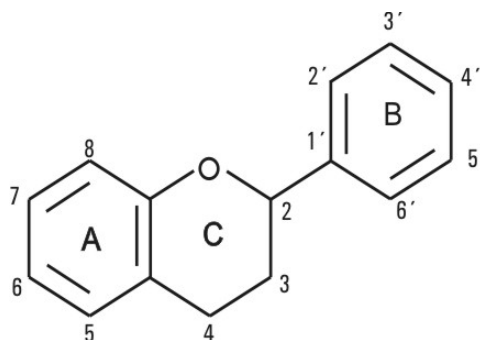


Figure 19 : Structure chimique de base des flavonoïdes.

Les différentes familles moléculaires descendant des flavonoïdes sont les flavonols, les flavones, les flavanones, les anthocyanidines et les flavanols aussi appelés flavan-3-ols ou encore catéchines.

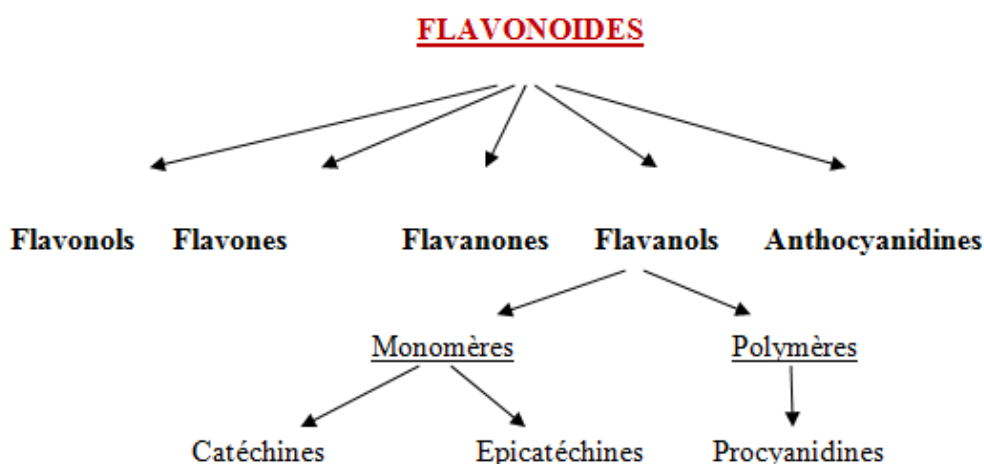


Figure 20 : Sous-classes de la famille des flavonoïdes.

Cette dernière sous classe est la plus intéressante pour la partie qui nous concerne. Les flavanols ne sont pas spécifiques du cacao mais peuvent être retrouvés en plus petites proportions dans certains fruits comme les abricots, les cerises, les pommes, dans certains thés ou encore dans le vin rouge.

Les principales structures retrouvées dans les fruits et le chocolat noir sont les formes monomériques (-) épicatechine et (+) catéchine. Ces monomères peuvent se regrouper et former des dimères, des oligomères ou même des polymères de 10 unités voire plus. Ces polymères sont les procyanidines. Elles représentent 12 à 48% de la masse sèche des graines de cacao. Il s'agit principalement de polymères de dix unités.

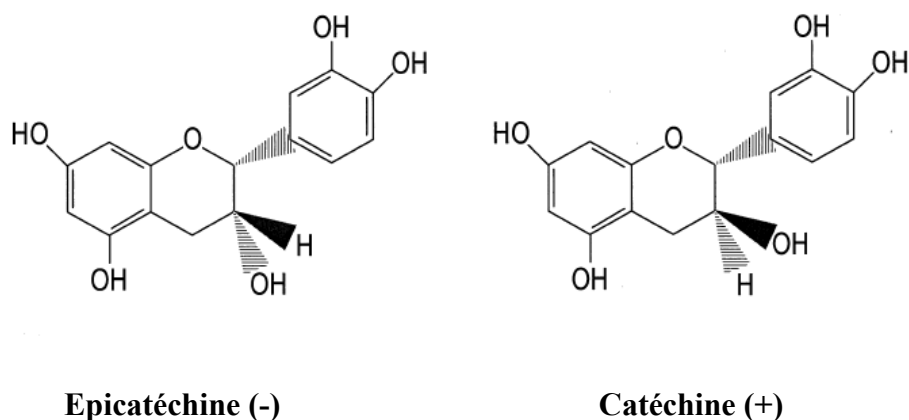


Figure 21 : Structures chimiques des deux formes de monomères de flavanols.

La taille des molécules est importante car elle influe sur leur absorption intestinale. Les grosses molécules comme les procyanidines restent dans la lumière intestinale alors que les plus petites structures peuvent se retrouver en grande concentration dans le plasma.

La concentration en flavanols dans le cacao est réduite par les opérations industrielles successives que les graines subissent comme la fermentation ou la torréfaction.

Une étude par HPLC (High-Performance Liquid Chromatography) a démontré que le cacao et les pommes avaient le même profil concernant les procyanidines, alors que le thé et le vin contiennent principalement des monomères de flavonoïdes. [13]

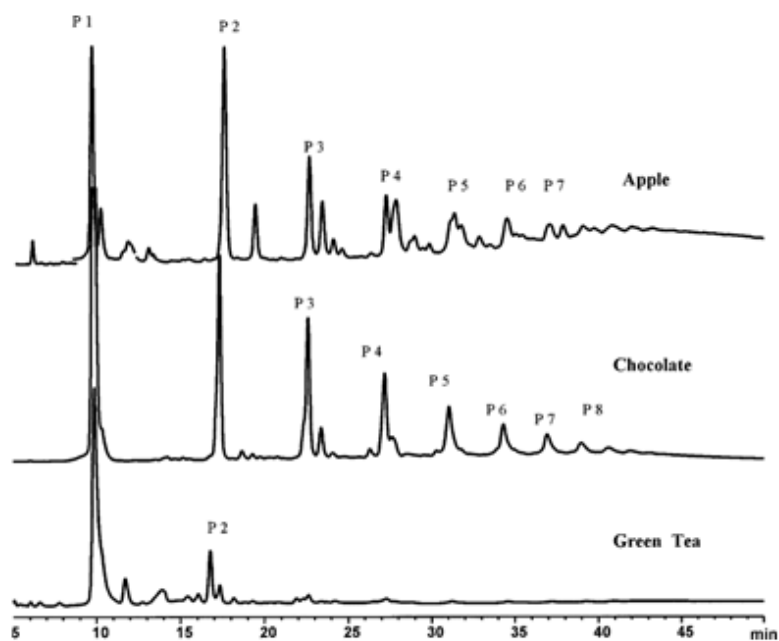


Figure 22 : HPLC des procyanidines retrouvées dans une pomme, du chocolat noir et du thé vert. [13]

Le pic P1 représente les monomères et les pics P2 à P8 correspondent aux oligomères. On peut remarquer que les pommes, le chocolat noir et le thé vert sont très similaires en ce qui concerne leurs contenus en monomères alors que le thé vert ne contient pratiquement aucun oligomères contrairement aux deux autres.

Tableau III : Contenu en flavanols monomériques dans le chocolat noir, la pomme, le thé et le vin rouge. [13]

	Quantités de flavanols présents en mg
Chocolat noir 100 g	170.0
Pomme 100 g	106.0
Thé 2g de thé / 200mL d'eau	40.0
Vin rouge 100 g	22.0

Leurs effets sur la santé font l'objet de recherches approfondies depuis la découverte du French paradox (faible mortalité des populations méditerranéennes malgré une consommation importante de vin rouge et une alimentation riche en graisses saturées).

Les flavonoïdes possèdent de nombreuses propriétés biologiques intéressantes dont :

- Activités anti oxydantes,
- Limitation des voies de l'inflammation,
- Amélioration de la dilatation vasculaire,
- Diminution de la pression sanguine,
- Atténuation de l'activation plaquettaire,
- Modification de la réponse immunitaire,
- Réduction de l'insulinorésistance,
- Et normalisation du profil lipidique.

La structure chimique des flavonoïdes suggère que cette classe de métabolites a des propriétés antioxydantes notamment grâce au groupe pyrocatechol présent sur le cycle B. Ils ont la capacité de capter les radicaux libres et de chélater les ions métalliques. Cette activité contribue au maintien du bon fonctionnement des mécanismes de défenses plasmatique et cellulaire, à la diminution de l'oxydation des lipides de la membrane cellulaire, des LDL et à la réduction de l'agrégabilité plaquettaire. [12]

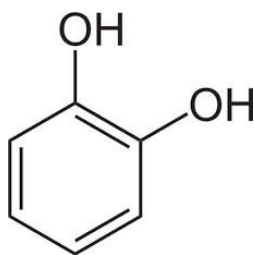


Figure 23 : Structure chimique du groupe pyrochatéchol.

Il en résulte une multitude d'intérêts cliniques : activités antiathérosclérose, anti-inflammation, antithrombose, antiostéoporose, antitumorale... La toxicité des flavonoïdes s'exerçant préférentiellement vers les cellules cancéreuses de l'organisme expliquerait leur rôle possible dans la prévention de certains cancers.

Après une ingestion de chocolat noir, le taux de flavanols sanguins et donc le potentiel antioxydant augmentent. Ces effets sont beaucoup moins flagrants si le cacao est consommé avec du lait ou s'il s'agit de chocolat au lait. En effet, en se liant aux flavonoïdes, les protéines présentes dans le lait vont empêcher l'absorption intestinale de ces molécules d'intérêt et donc limiter leur pouvoir antioxydant.

Le pic de concentration en flavanols est obtenu deux à trois heures après l'ingestion et est toujours détectable huit heures après la prise.

De plus, plus les unités de flavanols sont petites, plus leur concentration sanguine sera importante. [14]

On observe toutefois une large variation inter individuelle concernant l'absorption de ces molécules. Avec la taille des molécules, bien d'autres facteurs doivent être considérés pour comprendre la variabilité d'efficacité des flavanols. Leur transformation métabolique au sein des cellules intestinales et hépatiques, leur liaison aux protéines, leur accumulation cellulaire ainsi que le taux d'élimination urinaire doivent être pris en compte.

Enfin, une grande prudence est de mise lors des comparaisons des effets *in vitro* et *in vivo* des flavonoïdes. Par exemple, bien que les procyanidines soient naturellement actives *in vitro*, leur difficulté à passer la barrière intestinale explique une faible activité *in vivo*.

1.6.4.2. La théobromine

[2, 5]

Il s'agit d'un alcaloïde de la famille des méthylxanthines, comprenant des composés comme la caféine ou la théophylline.

Théobromine est un mot dérivé de *Theobroma*, nom générique du cacaoyer, composé des racines grecques *Theo* (« Dieu ») et *broma* (« nourriture »), signifiant « nourriture des dieux », auxquelles on a ajouté le suffixe « -ine » donné aux alcaloïdes et autres composés basiques contenant de l'azote.

Elle est présente dans le cacao et donc dans le chocolat, et elle serait une des causes des hypothétiques effets positifs du chocolat sur l'humeur. La quantité trouvée dans le chocolat est suffisamment faible pour qu'il puisse en toute sécurité être consommé par les humains en grande quantité.

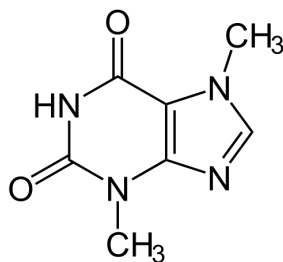


Figure 24 : Structure chimique de la molécule de théobromine.

1.6.4.3. Autres composés

La phényléthylamine (PEA) :

Il s'agit d'une substance naturellement produite par le corps humain. En cas de défaut de fabrication, une carence est constatée et de nombreux effets se font sentir : fatigue, dépression... Tandis que sécrétée en quantités trop importantes, elle peut provoquer nervosité et paranoïa.

Une concentration cérébrale plus élevée de cette hormone est constatée chez les sportifs ou les personnes amoureuses et plus faible chez les personnes souffrant de dépression, d'où son surnom « peptide de l'amour ». En effet, cet alcaloïde stimule la sécrétion de dopamine, un neurotransmetteur agissant sur plusieurs processus physiologiques et psychologiques dont le « système de récompense ». La dopamine permet de renforcer certains comportements qui nous apportent du plaisir et de la satisfaction et nous amène à réitérer ces expériences.

Cette hormone du plaisir possède une structure analogue aux amphétamines procurant au chocolat sa propriété coupe-faim et stimulante du système nerveux central.

On la retrouve dans le chocolat mais aussi dans le fromage et dans le vin rouge.

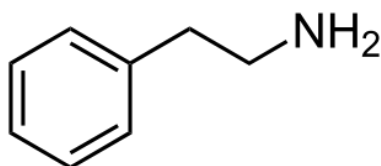


Figure 25 : Structure chimique de la molécule de PEA.

L'ingestion de chocolat engendre également la production d'endorphines, hormones à effet analgésique. Cette substance ainsi que la sérotonine, neurotransmetteur présent dans le chocolat, influence notre humeur et est associée à une action anti-stress et apaisante.

Le tryptophane

Il s'agit de l'un des huit acides aminés essentiels pour l'Humain, c'est-à-dire non synthétisé par le corps et devant être apporté par l'alimentation. Il est requis pour la synthèse de la sérotonine et de l'hormone du sommeil, la mélatonine.

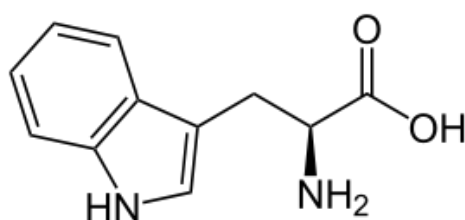


Figure 26 : Structure chimique du tryptophane.

La caféine et la théophylline :

Tous deux alcaloïdes de type méthylxanthine, ils sont présents en très petites quantités dans le chocolat.

Bien connue de tous, la caféine est un stimulant psychotrope et un léger diurétique.

On retrouve environ soixante dix milligrammes de caféine dans cent grammes de chocolat noir. A cette dose, aucun effet de la caféine ne s'exerce.

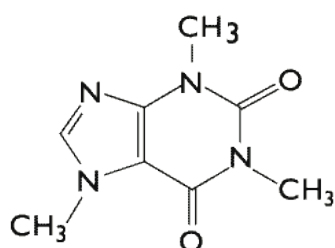


Figure 27 : Structure chimique de la caféine.

La théophylline est principalement utilisée comme bronchodilatateur dans le traitement de la bronchite chronique et de l'asthme sévère. On la retrouve également dans certains dermocosmétiques pour ses effets lipolytiques. On ne la trouve dans le chocolat qu'à l'état de traces.

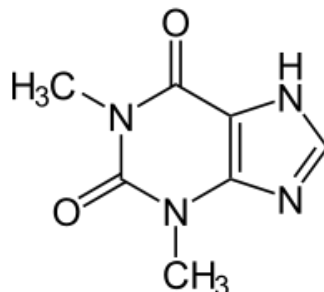


Figure 28 : Structure chimique de la théophylline.

2. LES DYSLIPIDEMIES

2.1. Les lipides sanguins

[15, 16, 17, 18, 19]

2.1.1. Description des lipides sanguins

Les lipides sont de petites molécules dans la mesure où ce ne sont pas des polymères. Ils sont hydrophobes car constitués d'une tête polaire fixée sur une structure plus ou moins longue apolaire. En milieu aqueux, elles s'associent par des forces non covalentes et forment des micelles ou des couches membranaires. Au niveau sanguin, on trouve trois principales sortes de composés, les triglycérides, le cholestérol et les phospholipides.

2.1.1.1. Les triglycérides

Les triglycérides ou triacylglycérides (TAG) sont une forme de stockage des acides gras (AG). Ils sont formés à partir de deux constituants différents, le glycérol et trois AG.

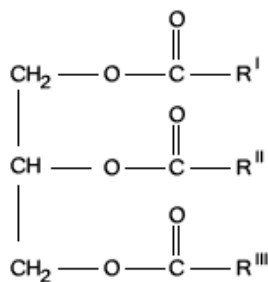


Figure 29 : Structure générale des TAG.

R', R'' et R''' correspondent à la chaîne carbonée de chacun des trois AG.

Les triglycérides sont mis en réserve surtout dans le cytoplasme des adipocytes où ils sont stockés sous forme de gouttelettes lipidiques. Ils représentent environ 12% de la masse corporelle d'un individu.

2.1.1.2. Le cholestérol

Description:

Le cholestérol libre est un lipide de la famille des stérols qui joue un rôle central dans de nombreux processus biochimiques.

C'est un composant majeur des membranes cellulaires qui contribue à leur stabilité et au maintien de leurs structures en s'intercalant entre les phospholipides (formant la bicouche de la membrane).

Il rigidifie la membrane et diminue la perméabilité membranaire aux molécules hydrosolubles.

Le métabolisme du cholestérol est également précurseur de nombreuses molécules comme

- les hormones stéroïdes : cortisol, cortisone, et aldostérone,
- les hormones stéroïdes sexuelles : progestérone, œstrogènes, et testostérone,
- le cholécalciférol (vitamine D3),
- les acides biliaires.

La molécule de cholestérol comprend quatre cycles carbonés appelés noyau cyclopentano-perhydro-phénanthrénique. Il possède un groupe hydroxyle -OH qui constitue la tête polaire. Ce groupement R-OH constitue donc la partie hydrophile du cholestérol. La fonction OH du cholestérol peut être estérifiée par un acide gras qui rend la molécule totalement insoluble dans l'eau.

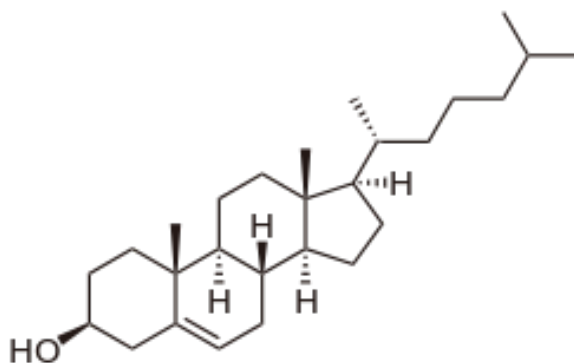


Figure 30 : Structure chimique du cholestérol.

Métabolisme :

Le cholestérol possède deux origines. Il peut être exogène (alimentaire), d'origine animale. On le retrouve dans des aliments tels la viande, le foie, la cervelle, les produits laitiers ou encore le jaune d'œuf.

Mais il est principalement issu de la voie endogène. Les organes responsables de sa synthèse sont le foie (au 4/5^e), l'intestin, les corticosurrénales, les gonades ou la peau.

Voie de la biosynthèse:

La synthèse du cholestérol se fait dans le cytoplasme des cellules du foie et de l'intestin principalement. La synthèse débute par la condensation de trois molécules d'acétyl-Coenzyme A (2 carbones) en hydroxy-méthyl-glutarate-CoA (ou HMG-CoA). Cette synthèse est effectuée par une enzyme, l'hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase (ou HMG-CoA réductase) et de coenzyme A, un cofacteur d'enzyme. L'HMG-CoA est ensuite réduit en mévalonate.

Le mévalonate est ensuite décarboxylé en isoprénoïdes à 5 carbones (l'isopentényl pyrophosphate et le diméthylallyl pyrophosphate). La condensation de six molécules d'isoprénoïdes aboutit finalement au squalène (30 carbones). Grâce à la squalène cyclase, il y a cyclisation du squalène en lanostérol puis transformation de celui-ci en cholestérol.

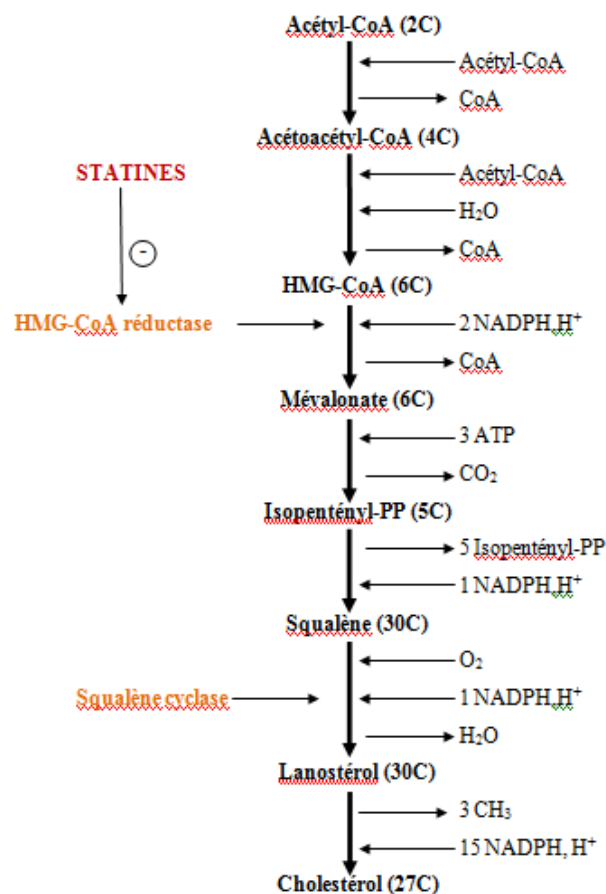


Figure 31 : Schéma de la biosynthèse du cholestérol.

Régulation :

Concernant le cholestérol absorbé ou produit par l'organisme, il existe quatre niveaux principaux de régulation naturelle du cholestérol, le but étant de diminuer le taux de cholestérol de la cellule quand il est en excès :

- Le cholestérol libre dans la cellule inhibe la production de ses propres récepteurs membranaires. Pour ce faire, il inhibe la transcription du gène qui code ceux-ci. Par conséquent, le flux entrant de cholestérol dans la cellule est diminué.
- Le cholestérol libre inhibe la HMG-CoA réductase, ce qui empêche la poursuite de la réaction de synthèse du cholestérol.
- Le cholestérol libre stimule l'acyl transférase (ACAT), enzyme catalysant son estérification en stéride. Ceci favorise le stockage du cholestérol libre.
- Enfin, son catabolisme est contrôlé par la 7- α hydroxylase, enzyme clé de la transformation du cholestérol en acides biliaires.

La cholestérolémie peut également être contrôlée et diminuée par la prise de médicaments.

La synthèse de mévalonate, deuxième étape de la synthèse du cholestérol, est très régulée par le métabolisme. L'activité de l'HMG-CoA réductase, enzyme catalysant cette synthèse, est diminuée lorsque l'apport alimentaire en cholestérol est élevé ou par des médicaments de la famille des statines.

Dans le cadre d'une alimentation équilibrée, la proportion de cholestérol d'origine endogène est estimée entre 50 % et 80 % (environ 700 mg/j), le reste du cholestérol étant d'origine alimentaire (entre 50 % et 20 %). L'augmentation des apports en cholestérol d'origine alimentaire inhibe la synthèse du cholestérol d'origine endogène.

Transport :

En raison de leur caractère hydrophobe, les lipides ne sont pas transportés dans le sang sous forme libre, mais associés à des protéines. Ils constituent ainsi différentes familles de lipoprotéines. Ces dernières sont des particules servant au transport plasmatique des lipides, principalement le cholestérol et les TAG, en direction des tissus.

Elles sont constituées d'un noyau hydrophobe contenant différentes proportions de TAG et d'esters de cholestérol (CE). C'est ce noyau qui détermine la masse caractéristique de la particule et qui distingue les différentes familles de lipoprotéines.

La surface des lipoprotéines est constituée par des phospholipides contenant du cholestérol non estérifié ou libre et des protéines spécifiques ou apolipoprotéines. Ces protéines jouent un rôle structural au sein des lipoprotéines. Ce sont également elles qui sont reconnues en tant que ligand par les récepteurs des lipoprotéines.

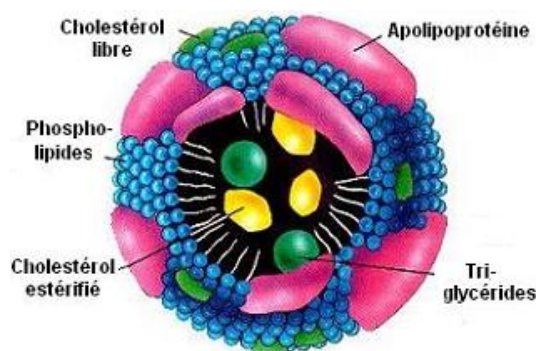


Figure 32: Représentation schématique d'une lipoprotéine.

On distingue 4 lipoprotéines identifiables par un contenu et une taille bien spécifiques. Elles sont classées selon leur densité :

- **Les chylomicrons** sont de très grosses particules, très riches en triglycérides. Ces lipoprotéines sont synthétisées au niveau des entérocytes, passent via la lymphe dans le canal thoracique et assurent en période post-prandiale le transport des TAG de l'intestin vers les tissus périphériques puis le foie. Au fur et à mesure de leur progression, ils vont être dégradés par une enzyme spécifique, la lipoprotéine lipase (LPL), localisée au niveau de l'endothélium vasculaire. L'apolipoprotéine C₂, présente à la surface des chylomicrons, active cette enzyme. Les TAG transportés par les chylomicrons sont progressivement hydrolysés par la LPL, entraînant la libération d'AG libres non estérifiés. Les AG et le glycérol sont immédiatement captés par les tissus utilisateurs. Les chylomicrons appauvris en TAG sont devenus des résidus de chylomicrons (ou IDL, Intermediate Density Lipoprotein), qui seront captés par le foie grâce à des récepteurs hépatiques qui reconnaissent l'ApoE exposée à leurs surfaces.
- **Les VLDL** (Very Low Density Lipoproteins) sont les lipoprotéines dans lesquelles sont mis en circulation les lipides aussi bien endogènes, qu'exogènes. Ces VLDL, bien que beaucoup plus petites que les chylomicrons, contiennent beaucoup de triglycérides. Sécrétées par le foie, elles vont avoir un sort assez analogue à celui des chylomicrons, c'est-à-dire une dégradation progressive des TAG par la LPL avec la libération d'AG libres rapidement captés par les tissus utilisateurs. La lipoprotéine va diminuer de taille au fur et à mesure de l'hydrolyse des TAG donnant naissance aux IDL (ou remnants). Une partie des IDL est captée et métabolisée par le foie via les récepteurs membranaires de l'ApoE. Le reste est transformé en LDL essentiellement par la lipase hépatique mais aussi par la LPL.
- **Les LDL** (Low Density Lipoproteins) proviennent donc de l'hydrolyse des VLDL et transportent le cholestérol sous forme estérifiée au niveau des parois artérielles. Ce sont les principales particules athérogènes, d'où leur appellation de « mauvais cholestérol ». Une fois que les tissus se sont servis, près de deux tiers des LDL sont récupérées par le foie pour être recyclées. Dans la plupart des cas, les hypercholestérolémies sont le résultat d'une insuffisance d'efficacité du recaptage

qui entraîne une augmentation des LDL circulantes et donc du niveau du LDL-Cholestérol qu'elles transportent.

La lipoprotéine (a) présente des propriétés physicochimiques voisines de celles des LDL mais s'en distingue par la présence d'une glycoprotéine spécifique l'Apo(a), liée à l'apolipoprotéine B100 par un seul pont disulfure.

- **Les HDL** (High Density Lipoproteins) captent le cholestérol libre excédent au niveau de la paroi artérielle et le ramènent au foie pour la synthèse des acides biliaires. Elles sont très riches en apolipoprotéines A₁ et A₂, reconnues par les récepteurs aux HDL sur toutes les cellules.

Elles sont protectrices vis-à-vis du risque vasculaire d'où leur réputation de « bon cholestérol ».

Leur synthèse peut survenir selon différentes voies métaboliques, incluant, soit une synthèse directe par le foie ou l'intestin, soit un transfert de lipides et d'apolipoprotéines vers les HDL sous l'action de la lipolyse des particules riches en TAG (chylomicrons et VLDL).

Tableau IV : Caractéristiques des différentes lipoprotéines.

	Diamètre nm	TAG %	CE %	Protéines %	Apolipoprotéines
Chylomicrons	100-500	80-90	4	2	A ₁ , A ₂ , B ₄₈ , C ₂ , E
VLDL	50-100	45-60	18	10	B ₁₀₀ , C ₂ , E
LDL	10-30	5	40	20	B ₁₀₀ , E
HDL	<10	7	14	50	A ₁ , A ₂ , C ₁ , E

2.1.1.3. Les phospholipides

Un phospholipide est un lipide amphiphile, c'est-à-dire constitué d'une « tête » polaire (hydrophile) et de deux « queues » aliphatiques (hydrophobes). La plupart des phospholipides sont des phosphoglycérides, dont la tête s'organise autour d'un résidu glycérol-3-phosphate

estérifié par une molécule polaire, et les deux queues sont les chaînes aliphatiques de deux acide gras.

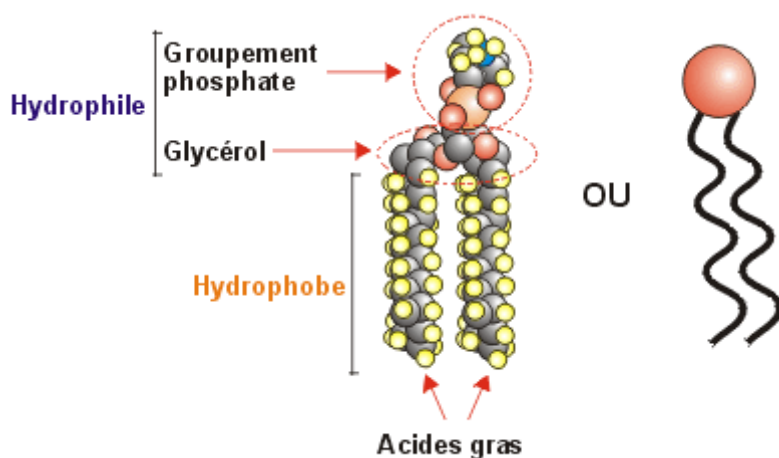


Figure 33 : Représentation schématique d'un phospholipide.

Les propriétés physicochimiques des phospholipides dépendent à la fois de la molécule polaire de la tête hydrophile et des chaînes aliphatiques des queues hydrophobes. En milieu aqueux, de telles molécules amphiphiles tendent à s'organiser de telle sorte que seule leur tête hydrophile soit en contact avec les molécules d'eau, ce qui aboutit typiquement à des structures en micelle, en liposome ou en bicouche lipidique.

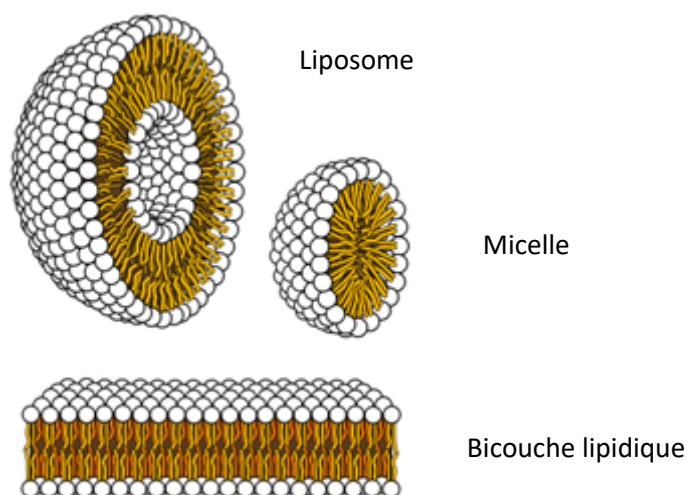


Figure 34 : Représentation d'un liposome, d'une micelle et d'une bicouche lipidique.

La nature des acides gras joue notamment un rôle dans la fluidité de ces membranes ainsi que dans leur perméabilité à certaines molécules ou à certains ions. Ainsi, plus la proportion d'acides gras saturés est élevée, plus la bicouche lipidique tend à « figer » du fait de la multiplication des interactions intermoléculaires le long de chaînes latérales aliphatiques. A l'inverse, si la proportion d'acides gras insaturés augmente, les membranes tendent à se fluidifier en raison des « coudes » moléculaires introduits par chaque double liaison dans les chaînes latérales aliphatiques. Ces coudes brisent la régularité des chaînes latérales aliphatiques et les empêchent de s'organiser parallèlement entre elles.

2.1.2. Valeurs usuelles

Le dépistage d'une dyslipidémie repose sur l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL). Celle-ci s'effectue grâce à un prélèvement sanguin veineux effectué après un jeûne de douze heures. Le prélèvement peut s'effectuer avec ou sans anticoagulant.

L'EAL comprend :

- L'aspect du sérum
- La cholestérolémie totale
- La HDL-Cholestérolémie
- La LDL-Cholestérolémie
- La triglycéridémie

La HDL-Cholestérolémie est obtenue grâce à la formule de Friedwald.

Les concentrations s'entendent en mmol/L.

$$[\text{LDL-Cholestérol}] = [\text{Cholestérol total}] - [\text{HDL-Cholestérol}] - ([\text{Triglycérides}] / 2,2)$$

De même, il est possible de déterminer la concentration de la VLDL-Cholestérolémie par la formule suivante:

$$[\text{VLDL-Cholestérol}] = [\text{Triglycérides}] / 2,2$$

Les valeurs usuelles d'un bilan lipidique chez un patient sans facteur de risque cardiovasculaire sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau V : Valeurs usuelles des paramètres lipidiques sériques (Se) chez un patient sans facteur de risque cardiovasculaire.

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

En présence d'un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires (Sexe, âge, antécédents familiaux, tabagisme, obésité, hypercholestérolémie, hypertension artérielle, diabète non insulino-dépendant...), les objectifs thérapeutiques attendus sont modifiés.

Les valeurs souhaitées sont données dans le tableau suivant :

Tableau VI : Valeurs attendues de la LDL-Cholestérolémie en fonction du nombre de facteurs de risque cardiovasculaires.

	Valeurs attendues de la LDL-Cholestérolémie	
Présence d'un seul facteur de risque	<4,9 mmol/L	<1,90g/L
Présence de 2 facteurs de risque	<4,1 mmol/L	<1,60 g/L
Présence de plus de 2 facteurs de risque	<3,4 mmol/L	<1,30 g/L
En cas d'antécédents cardiovasculaires	<2,6 mmol/L	<1,00g/L

Afin de faciliter la permutation entre les différentes unités des résultats, des coefficients de conversion sont utilisés.

Coefficients de conversion :

- **Cholestérol:** $\text{g/L} \times 2,58 = \text{mmol/L}$;
 $\text{mmol/L} \times 0,387 = \text{g/L}$
- **Triglycérides:** $\text{g/L} \times 1,14 = \text{mmol/L}$;
 $\text{mmol/L} \times 0,875 = \text{g/L}$

Dans un second temps, et en fonction du risque global, des analyses complémentaires peuvent être effectuées :

- La mesure de la glycémie à jeun, de façon systématique en cas de dyslipidémie (le diabète de type 2 peut en être une cause).
- L'électrophorèse des lipoprotéines (lipidogramme), afin de repérer la présence d'une lipoprotéine anormale.
- La mesure d'autres marqueurs du risque cardiovasculaire comme l'Apo A1, l'Apo B et la lipoprotéine (a).

2.2. Les dyslipidémies et leurs conséquences

Les dyslipidémies regroupent l'ensemble des augmentations d'une ou plusieurs classes de lipoprotéines plasmatiques. Ces hausses s'accompagnent le plus souvent également d'une modification qualitative des lipoprotéines, c'est pourquoi on parle aussi de dyslipoprotéïnémies.

Selon le rapport publié en 2002 par le Haut Comité de la Santé Publique (HCSP), ces dyslipidémies concernent 16% de la population française.

Le nombre de sujets chez lesquels ces pathologies sont diagnostiquées augmente avec l'âge et celles-ci sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes. Cette augmentation atteint un plateau à partir de 55 ans chez les femmes (16% de la population) et entre 45-49 ans chez les hommes (12%).

Un quart des sujets âgés de plus de 64 ans sont concernés par ces dyslipidémies.

En 2003, le montant des remboursements pour cette classe pharmacologique était estimé à 9,7 milliards d'euros pour le régime général, soit environ 26% de la totalité des médicaments remboursés. [20, 21]

L'hérédité, l'âge et le sexe influencent la cholestérolémie. L'alimentation a également un impact direct sur la survenue de dyslipidémies, notamment la consommation d'acides gras saturés. De même, un surplus de poids majeur ou une absence d'activité physique peuvent contribuer à des dysrégulations lipidiques.

2.2.1. Classification des dyslipidémies

[22,23]

Il en existe deux types, primitives (d'origine génétique) ou secondaires, induites par une maladie ou un agent pharmacologique.

2.2.1.1. Dyslipidémies primitives

Classification de Fredrickson :

En 1967, Fredrickson relève (via électrophorèse), cinq types de dyslipidémies suivant la fraction lipoprotéique augmentée. Il s'agit de la classification retenue par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

On distingue :

- **L'hyperchylomicronémie**

Cette hypertryglycémie exogène correspond au type I de la classification de l'OMS. Elle est exceptionnelle ($<10^{-6}$ % de la population), héréditaire et familiale. Cette affection est la conséquence de déficit dans le système de la lipoprotéine lipase. Les chylomicrons, synthétisés dans l'intestin après un repas riche en lipides, persistent dans la circulation générale. Du fait de leurs tailles importantes, ils peuvent alors entraver la microcirculation pancréatique et entraîner des pancréatites aiguës.

- **L'hypercholestérolémie de type IIa**

Cette affection est familiale et représente plus de 60% des dyslipidémies infantiles. Elle est liée le plus souvent à une anomalie des récepteurs des LDL, due à une mutation au niveau d'un gène de structure de ces récepteurs.

La diminution du nombre des récepteurs entraîne une augmentation du temps de séjour des LDL dans le plasma (demi-vie de cinq jours au lieu de trois). Il en résulte une élévation du taux des LDL, une hypercholestérolémie dès la naissance et un processus athéromateux très important.

Les manifestations cliniques sont dominées par les dépôts extravasculaires de cholestérol se caractérisant par des arcs cornéens, des xanthélasmas (excroissances cutanées de couleur jaunes formées par un infiltrat de cellules lipidiques), des xanthomes tendineux...

- L'hyperlipidémie mixte de type IIb

Cette pathologie est assez fréquente (0,5% de la population) et est génétique. Sa physiopathologie est une hypersynthèse de l'apolipoprotéine B.

Elle est souvent associée à des troubles du métabolisme glucidique, une hyperuricémie et une hypertension artérielle.

- L'hyperlipidémie de type III

Cette maladie très rare (0,01 à 0,04% de la population) se caractérise par une surcharge en IDL. On observe une diminution de leur affinité pour leurs récepteurs Apo E d'où un ralentissement de leur catabolisme hépatique et donc leur accumulation.

Ses principales conséquences sont des dépôts extravasculaires et de l'athérosclérose.

- L'hypertryglycémie endogène de type IV

Cette pathologie est principalement due à l'augmentation de la lipogénèse hépatique. Les VLDL sont plus grosses que la normale et un défaut de leur catabolisme surenchérit leur accumulation dans la circulation sanguine.

Cette maladie est retrouvée chez 0,2 à 0,3 % de la population.

Elle est assez athérogène. En effet, l'épuration des LDL est diminuée et le métabolisme des HDL, facteur antiathérogène, est perturbé.

Obésité, diabète et hyperuricémie accompagnent souvent cette maladie. Le signe clinique le plus fréquent est le xanthélasma.

- L'Hypertryglycémie mixte de type V

Cette pathologie est très rare ($< 10^{-6}$ % de la population) et associe une élévation des chylomicrons et des VLDL.

Tout comme l'hypertryglycémie de type I, le principal mécanisme pathogénique du type V est dû à une anomalie du système de la LPL et peut entraîner des pancréatites aiguës.

Tableau VII : Caractéristiques des différentes dyslipidémies.

Phénotype	Pathologie	Lipoprotéines	CT	TAG	Athérogénécité	Fréquences
I	Hypertriglycémie exogène	Chylomicrons	Normale à ↑	↑↑↑↑	Rare	<1%
Ila	Hypercholestérolémie familiale	LDL	↑↑	Normale	+++	10%
Ilb	Hyperlipidémie mixte	LDL et VLDL	↑↑↑	↑↑	++	40%
III	Hyperlipidémie mixte	IDL	↑↑	↑↑	++	<1%
IV	Hypertryglycémie exogène	VLDL	↑	↑↑	+	45%
V	Hypertryglycémie mixte	VLDL et Chylomicrons	Normale à ↑	↑↑↑↑	+	5%

Classification de De Gennes :

En pratique, la classification de De Gennes est plus utilisée car représente la majorité des patients et guide le choix thérapeutique.

Elle définit trois groupes:

- Hypercholestérolémie pure
 - CT > 6 mmol/L
 - TAG < 1,5 mmol/L
 - Augmentation isolée du LDL (type Ila)
- Hyperlipidémie mixte
 - Hyperlipidémie Ilb le plus souvent
 - Rarement un type III

- Hypertryglycémie prédominante
 - Avec chylomicrons (type I ou V)
 - Sans chylomicrons (type IV)

2.2.1.2. Dyslipidémies secondaires

Elles sont importantes à prendre en compte car la maladie causale révélée par la dyslipidémie peut être grave.

De plus, la perturbation du métabolisme lipidique peut accélérer l'évolution de la maladie ou peut être une cause de morbidité.

Les principales causes des dyslipidémies secondaires sont résumées dans le tableau suivant.

Tableau VIII : Principales causes de dyslipidémies secondaires.

	<u>Hypercholestérolémie</u> <u>Pure</u>	<u>Hypertriglycémie</u>	<u>Hyperlipidémie</u> <u>mixte</u>
Secondaires à des pathologies			
Hypothyroïdie	+++		+
Syndrome néphrotique	+++		++
Insuffisance rénale chronique		++	+
Cholestase	+++		
Infection par le VIH		++	
D'origine médicamenteuse			
Corticoïdes		++	
Ciclosporine			++
Œstrogènes par voie orale		++	
Rétinoïdes		++	
Interféron alpha		++	
Traitements anti- rétroviraux		+	++

2.2.2. Facteurs de risque cardiovasculaires

[25]

Du fait de l'allongement de la durée de vie, on pourrait s'attendre à ce que la mortalité cardio-vasculaire augmente progressivement. Or depuis 1970, on observe en France une diminution de la mortalité cardio-vasculaire (-11% tous âges confondus et -15% chez les moins de 75 ans). Cependant, la morbidité déclarée liée aux maladies cardio-vasculaires a été multipliée par trois en 20 ans.

Au-delà de 65 ans, 35% des causes de décès, 16% des hospitalisations et 71% des causes de morbidité déclarée étaient liées à une maladie cardio-vasculaire. [24]

Pour enrayer ces maladies, on a détecté, sur des bases scientifiques, les facteurs les favorisant afin de les traiter avant l'installation de la maladie. L'identification du concept de "facteurs de risque" (FdR) et la possibilité de les traiter a eu une influence déterminante dans la diminution de cette mortalité.

Un facteur de risque correspond à un état physiologique, pathologique ou une habitude de vie corrélée à une incidence accrue d'une maladie cardio-vasculaire et dont l'éradication entraîne une raréfaction ou une diminution de gravité de l'affection.

Il est admis aujourd'hui que l'effet des FdR n'est pas seulement additif mais synergique.

De plus, la durée de vie augmentant, la durée d'exposition aux FdR s'allonge et le risque de développer une maladie cardio-vasculaire s'accroît.

Traditionnellement, les FdR sont divisés en deux classes.

La première comprend les facteurs dits constitutionnels, ou non modifiables qui sont l'âge, le sexe et la susceptibilité de l'individu à l'athérosclérose (patrimoine génétique).

La deuxième classe est constituée par les facteurs environnementaux et donc modifiables ou corrigibles, et comprend les consommations de tabac et d'alcool, l'obésité, la sédentarité, les facteurs psychosociaux...

Bien sûr, d'autres pathologies comme les diabètes insulino- ou non insulino-dépendant, les dyslipidémies ou l'hypertension possèdent des rôles prépondérants dans la survenue et le développement de maladies cardio-vasculaires.

2.2.2.1. Facteurs de risque constitutionnels

- **L'âge**

L'âge est considéré comme un FdR à partir de 50 ans chez les hommes et 60 ans chez les femmes. Cette différence s'explique par la protection cardiovasculaire qu'exercent les œstrogènes sur les vaisseaux sanguins.

De plus, l'âge est un FdR en ce qu'il reflète la durée d'exposition d'un individu aux autres facteurs de risque.

- **L'hérédité**

Les antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire qui ont touché un ou plusieurs parents du premier degré sont un FdR d'autant plus important que l'âge de survenue des événements a été précoce dans la famille (père < 55 ans et mère < 65 ans). Ces antécédents familiaux sont facilement accessibles à l'interrogatoire. Ils reflètent cependant à la fois une susceptibilité génétique et les habitudes de vie familiales (alimentaires par exemple). Dans le cas des maladies cardiovasculaires, la susceptibilité génétique est multifactorielle. Elle implique de nombreux gènes et de nombreuses interactions gène-gène et gène-environnement dans la détermination du risque.

- **Le sexe**

L'homme a un risque d'athérosclérose beaucoup plus élevé que la femme : sur cent infarctus, seulement vingt surviennent chez la femme. Cette protection est rattachée à l'influence bénéfique des œstrogènes naturels sur le profil lipidique, sur la sensibilité à l'insuline et sur la pression artérielle. Elle disparaît dix à quinze ans après la ménopause et explique l'âge tardif de survenue des complications de l'athérosclérose chez la femme.

2.2.2.2. Facteurs de risque environnementaux

2.2.2.2.1. Facteurs de risque comportementaux

- **Le tabac**

En plus de son effet cancérigène, il s'agit d'un FdR majeur quelque soit le type de tabagisme, actif ou passif. La consommation touche actuellement des populations jusque là moins exposées (femmes, sujets jeunes). Les effets délétères du tabac sont liés à la quantité quotidienne de tabac consommée par jour, à l'âge de début et à la durée de l'exposition. On évalue l'exposition au tabac en calculant le nombre de paquets-années consommés (nombre de paquets consommés par jour multiplié par le nombre d'années de consommation). Le risque augmente linéairement avec l'augmentation du nombre de paquets-années.

- **Le régime alimentaire**

C'est, après le tabac, le FdR comportemental le plus important, surtout dans le déterminisme du risque coronaire. L'effet athérogène alimentaire repose sur la modification de plusieurs FdR tels que les lipides, la glycémie, l'hypertension artérielle (HTA) et est très intriquée avec d'autres facteurs comme l'obésité. La consommation d'acides gras saturés est notamment impliquée, en augmentant le LDL-cholestérol.

Par exemple, le régime méditerranéen (pauvre en acides gras saturés et riche en acides gras insaturés) est associé à un des risques cardiovasculaires les plus bas et à l'une des espérances de vie les plus longues au monde.

- **L'alcool**

La mortalité cardiovasculaire est réduite chez les consommateurs modérés d'alcool, indépendamment du type d'alcool (10 à 30 g/jour d'éthanol chez l'homme et 10 à 20 g/jour chez la femme).

A cette dose, l'alcool aurait l'avantage d'augmenter la HDL-cholestérolémie, et d'exercer un pouvoir antiagrégant. De plus, les tanins contenus dans le vin possèdent un pouvoir antioxydant protecteur sur la santé humaine.

Cependant, l'alcool est susceptible d'augmenter la tension artérielle et la triglycéridémie. C'est pourquoi sa consommation doit restée modérée.

- **L'obésité**

Elle est évaluée par l'indice de masse corporelle (poids/ taille²) (IMC). Les valeurs usuelles sont de 20 à 25. On parle de surpoids lorsque l'IMC est supérieur à 26 et d'obésité au-delà de 30. L'obésité est dite morbide pour des IMC supérieurs à 40.

Par ailleurs, cette obésité peut être de type gynoïde ou androïde. On parle d'obésité gynoïde lorsque la répartition de la masse grasseuse s'effectue principalement au niveau des fesses, des cuisses et du bas ventre. Comme son nom l'indique, ce type d'obésité touche principalement les femmes. C'est la répartition androïde des graisses, notamment au niveau abdominal, qui augmente le plus le risque cardiovasculaire. Elle est mesurée par la circonférence abdominale (>102 cms chez l'homme et > 88 cms chez la femme).

- **La sédentarité**

Le manque d'activité physique régulière est associé à une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire dans la plupart des études épidémiologiques. L'activité physique modifie certains FdR et participe au maintien d'un poids normal, à la diminution de la consommation de tabac et à la modification du régime alimentaire. Par ailleurs, l'activité physique diminue la LDL-cholestérolémie, augmente la HDL-cholestérolémie et diminue la pression artérielle.

- **Les facteurs psychosociaux**

L'influence des facteurs psychologiques est indéniable. Elle est difficile à quantifier, cependant, les études épidémiologiques ont permis de cerner la notion « d'environnement stressant ». Il semble que l'environnement professionnel le plus stressant soit celui imposant des contraintes de productivité et de temps sur lesquels l'employé a peu de latitude de décision.

Ainsi, en France, le risque coronaire d'un employé non spécialisé est quatre fois supérieur à celui d'un chef d'entreprise. Les facteurs psychosociaux sont très impliqués avec d'autres facteurs comportementaux comme le tabagisme, le régime alimentaire...

2.2.2.2.2. Déterminants biochimiques et biophysiques

- **Le diabète**

Les diabètes de type I et II sont associés à une augmentation du risque cardiovasculaire.

Pour le diabète de type I, le risque cardiovasculaire apparaît dès l'âge de 30 ans. Il est d'autant plus important que le contrôle glycémique est mauvais et qu'une néphropathie est diagnostiquée.

Le diabète de type II et l'intolérance au glucose sont associés à un risque cardiovasculaire majeur. Le diabète non insulino-dépendant est en effet associé à d'autres FdR (HTA, dyslipidémie, obésité androïde).

Le diabète est actuellement défini par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 7 mmol/L (1,26 g/L) à deux reprises.

- **Les dyslipidémies**

Les élévations de la LDL-cholestérolémie et de la triglycéridémie sont délétères alors que celle du HDL-cholestérol est protectrice. Il s'agit avant tout de FdR de coronaropathies. En effet, ces pathologies sont les principales responsables de la formation de la plaque d'athérome, elle-même très impliquée dans la survenue d'accidents cardiovasculaires comme les infarctus du myocarde (IDM) ou les accidents vasculaires cérébraux (AVC).

- **L'HTA**

L'hypertension artérielle se définit par une pression artérielle systolique (PAS) habituellement ≥ 140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mm Hg. Son impact cardiovasculaire est essentiellement cérébral.

La pression artérielle pulsée (PAS - PAD) est étroitement corrélée à l'hypertrophie ventriculaire gauche, mais elle est également associée au développement des complications de l'HTA qu'il s'agisse de l'athérosclérose ou de l'atteinte de la microcirculation.

- **Le syndrome métabolique**

Il est défini par l'association d'au moins trois FdR :

- Tour de taille > 102 cms chez l'homme et > 88 cms chez la femme ;
- Triglycéridémie $\geq 1,71$ mmol/L ;
- HDL-cholestérolémie $< 1,03$ mmol/L chez l'homme et $< 1,29$ mmol/L chez la femme ;
- Tension artérielle $\geq 130/85$ mm Hg ;
- Glycémie à jeun $\geq 6,05$ mmol/L.

2.2.3. Pathologies cardiovasculaires entraînées

Dans le monde, les morbidité et mortalité cardiovasculaires sont causées en majorité par des cardiopathies ischémiques ou maladies coronariennes.

Elles recouvrent un ensemble de troubles dus à l'insuffisance des apports d'oxygène au myocarde du fait notamment du développement et des complications de l'athérosclérose au niveau d'une ou plusieurs artères coronaires. Leur occlusion peut être plus ou moins complète et plus ou moins brutale. Le défaut d'apport en oxygène qui en résulte peut entraîner des lésions du myocarde de gravité variable, de l'ischémie à la nécrose myocardique.

Cliniquement, ces lésions se traduisent par différents syndromes, de l'angor stable, au syndrome coronaire aigu et, en cas de nécrose, à l'IDM. La souffrance myocardique peut aussi provoquer des troubles graves du rythme cardiaque et être responsable de mort subite coronaire. En outre, les lésions du myocarde peuvent être responsables d'une insuffisance cardiaque, aiguë ou chronique.

Premières causes de décès cardiovasculaires, les IDM et les AVC font principalement suite à la rupture de plaques d'athérome. Leurs apparitions sont essentiellement dues à la présence de dyslipidémies. Prévenir la formation de ces plaques ou enrayer le processus d'athérogénicité, s'il a déjà commencé, sont donc des priorités afin de limiter la prévalence de ces pathologies.

Qu'est ce que l'athérosclérose?

L'athérosclérose se caractérise par le dépôt d'une plaque de lipides (athérome) sur la paroi des artères, entraînant par la suite sa lésion (sclérose).

Cette pathologie évolue en plusieurs phases. Les lésions débutantes ressemblent à de simples traînées surélevées sur la paroi interne de l'artère (l'intima). Elles contiennent des dépôts graisseux et sont appelées stries lipidiques. Les lésions caractéristiques surviennent dans un second temps. L'endothélium se couvre alors d'un noyau jaune-gris rempli de fibres, de cellules inflammatoires, de débris cellulaires et de lipides. Une des étapes cruciales de l'athérogenèse provient de l'infiltration de cellules sanguines (des monocytes ou encore des leucocytes) dans l'espace sous-endothélial des artères : là, ils se différencient en macrophages et entraînent une réaction inflammatoire chronique locale avec production de cytokines, favorisant le développement puis la fragilisation de la plaque.

Les lésions évoluées peuvent parfois se compliquer de calcifications. Le revêtement de l'endothélium se fissure. Des plaquettes sanguines s'agrègent aux fibres de collagène et aux lipides accumulés en plaque, ce qui provoque l'apparition d'un thrombus qui ralentit, puis bloque la circulation sanguine.

Le risque d'accidents cardiovasculaires est particulièrement important en présence de plaques instables. Celles-ci ne sont pas forcément très épaisses mais sont plus sujettes à la rupture ou à l'érosion de la couverture fibreuse sous jacente. En cas de décollement, la sécrétion soudaine de débris nécrotiques et de lipides oxydés agissent comme un inducteur de l'activation plaquettaire et de la libération du facteur tissulaire.

Le dysfonctionnement endothélial et la rupture de la plaque d'athérome sont deux événements majeurs menant à la formation de thrombus. [26]

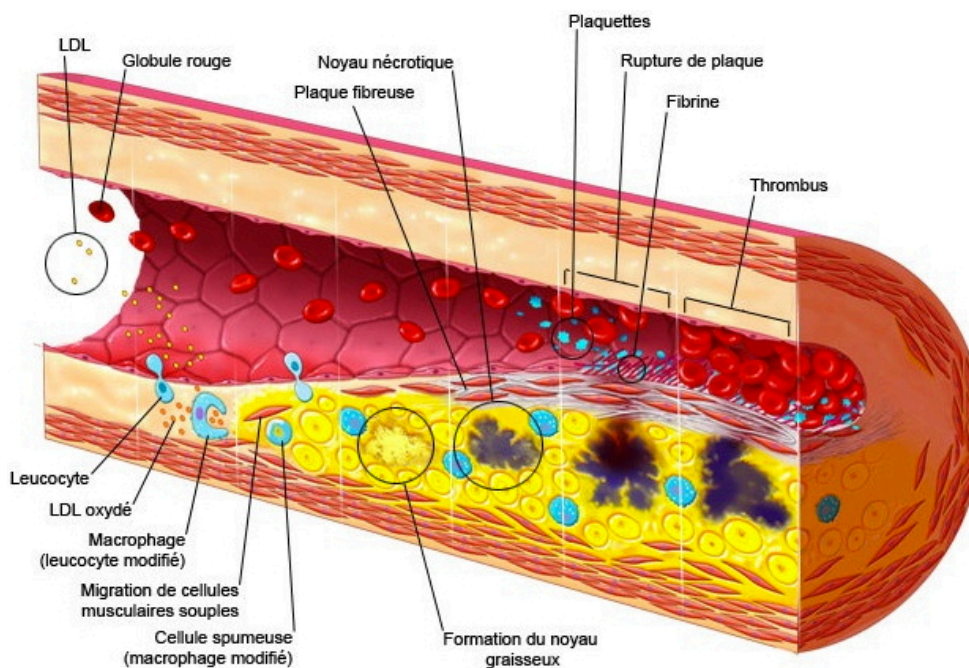


Figure 35 : Représentation schématique du processus d'athérogénèse.

Athérogénèse :

L'endothélium a un rôle de premier plan dans la préservation fonctionnelle de la paroi vasculaire. Il s'agit d'une fine surface continue non thrombogène à la surface des vaisseaux sanguins qui possède une perméabilité hautement sélective. En fonction des messagers chimiques ou physiques lui parvenant par voie sanguine, il synthétise et sécrète de nombreuses substances vasoactives dont de l'oxyde nitrique, des prostacyclines, des thrombomodulines, des glycoprotéines et des activateurs tissulaires du plasminogène.

En cas d'une dysrégulation endothéliale, le profil des substances sécrétées est modifié et des médiateurs favorisant l'adhésion des plaquettes et des leucocytes sont principalement exprimés (Facteur de Von Willebrand). Un enchainement complexe aboutit à la sécrétion de médiateurs de l'inflammation. Le processus d'athérogénèse est alors enclenché.

Ces déséquilibres peuvent être dus au tabac, à l'hypertension artérielle ou bien encore au diabète mais le LDL-Cholestérol joue un rôle prépondérant dans le déclenchement du processus d'athérogénèse.

Un des principaux responsables de ce phénomène est le stress oxydatif pouvant également causer des dommages sur certaines molécules comme l'acide désoryribonucléique (ADN), les lipides ou encore les protéines. Ce mécanisme agit via des radicaux libres, formes hautement réactives de l'oxygène. Il s'agit de molécules chimiques instables, responsables du vieillissement de nombreux tissus humains. Le déséquilibre entre l'augmentation de la synthèse des radicaux libres et la diminution de leur élimination, est certainement le principal mécanisme responsable de l'oxydation du LDL-C [27]. Les LDL-C oxydés ont plusieurs devenir. Par l'intermédiaire de leurs phospholipides, ils vont se fixer aux protéines et entraîner des dysfonctions au niveau de l'endothélium vasculaire. La peroxydation des LDL entraîne également la formation in situ d'aldéhydes qui peuvent à leur tour, oxyder des LDL. Ces LDL modifiées sont reconnues par les macrophages au sein desquels elles s'accumulent et se différencient en cellules spumeuses, cellules qui contribuent au développement de l'athérosclérose.

De plus, le dysfonctionnement endothélial entraînent la réduction du taux disponible d'oxyde nitrique (NO) et jouent également sur l'expression de la NO synthase endothéliale (eNOS), nécessaires à la synthèse du NO.

Le NO est synthétisé par la eNOS à partir d'un acide aminé : la L-arginine. Il est excrété par les cellules endothéliales principalement en réponse aux frottements induits par la circulation sanguine ou bien en réponse à la fixation de substances sur leurs récepteurs endothéliaux : l'acétylcholine, les bradykinines ou la sérotonine.

Le NO a une demi-vie in vivo de quelques secondes et traverse donc rapidement les membranes biologiques pour atteindre les cellules musculaires vasculaires lisses. Là, il induit une relaxation de ces cellules via une augmentation du taux de Guanosine MonoPhosphate cyclique (GMPc) intracellulaire.

En plus d'induire une vasodilatation, le NO prévient également la migration, l'agrégation, l'adhésion des leucocytes et des plaquettes ainsi que la prolifération des cellules musculaires lisses. Le NO a donc un rôle protecteur majeur au niveau cardiovasculaire.

2.3. Implication des dyslipidémies dans l'évaluation du risque cardiovasculaire

Les dyslipidémies jouent un rôle important dans l'augmentation du risque cardiaque. Associées aux autres FdR, elles potentialisent le risque de déclarer une pathologie cardiovasculaire.

Le cumul plus ou moins important des FdR détermine le niveau de risque cardiovasculaire et ainsi donc la prise en charge des dyslipidémies. Plusieurs outils et méthodes existent afin de faciliter l'évaluation de ce risque par les médecins.

2.3.1. Evaluation du risque cardiovasculaire global

[24, 25, 28]

Le risque cardiovasculaire global (RCVG) d'un individu est la probabilité de développer dans un temps donné (en général dix ans) un événement vasculaire, quelque soit le territoire, en fonction de plusieurs facteurs de risque pris en compte globalement.

En pratique, une simple addition du nombre de facteurs de risque présents chez un individu permet d'évaluer objectivement le risque.

Tableau IX : Evaluation du risque cardiovasculaire global.

Facteurs de risque	Dyslipidémie
AGE : Homme de 50 ans ou plus Femme de 60 ans ou plus	+1
TABAGISME : Actuel ou arrêté depuis moins de 3 mois	+1
ANTECEDENTS FAMILIAUX D'ACCIDENT CARDIOVASCULAIRE PRECOCE IDM ou mort subite < 55 ans chez le père ou chez un parent de 1 ^{er} degré de sexe masculin IDM ou mort subite < 65 ans chez la mère ou chez un parent de 1 ^{er} degré de sexe féminin	+1
HYPERTENSION ARTERIELLE PERMANENTE (traitée ou non)	+1
DIABETE DE TYPE 2 (traité ou non)	+1
HDL-Cholestérol ≤ 1 mmol/L	+1
HDL-Cholestérol ≥ 1,5 mmol/L	-1

+1	Compte pour un facteur de risqué dans l'estimation du RCVG
-1	Compte pour un facteur protecteur dans l'estimation du RCVG (Soustraire « un risque » au score)

Ceci permet de définir trois niveaux de risque cardiovasculaire:

- Risque faible : aucun facteur de risque associé à la dyslipidémie ;
- Risque intermédiaire : au moins un facteur de risque associé à la dyslipidémie ;
- Haut risque : antécédents de maladie cardiovasculaire avérée ou risques équivalents, tels que définis ci-dessous :

➔ **Les patients ayant des antécédents :**

- De maladie coronaire avérée (angor stable et instable, revascularisation, IDM, IDM silencieux documenté),
- De maladie vasculaire avérée (accident vasculaire cérébral ischémique, artériopathie périphérique grave...).

➔ **Les patients ayant un diabète de type 2, ainsi que :**

- une atteinte rénale (protéinurie > 300 mg/24h ou clairance de la créatinine < 60 mL/min),
- ou au moins deux des facteurs de risque suivants :
 - Age Homme de 50 ans ou plus
Femme de 60 ans ou plus
 - Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin ;
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin
 - Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
 - Hypertension artérielle permanente traitée ou non (se reporter aux recommandations spécifiques)
 - HDL-cholestérol < 0,40 g/l (1,0 mmol/l) quel que soit le sexe
 - Microalbuminurie (> 30 mg/24 heures).

➔ **Les patients ayant un risque > 20% de faire un événement coronarien dans les 10 ans.**

Figure 36 : Définition du haut risque cardiovasculaire.

Il est admis que le seuil de haut risque cardiovasculaire correspond à un risque coronaire supérieur ou égal à 20% sur 10 ans (c'est-à-dire que le risque de faire un infarctus du myocarde dans les 10 ans est supérieur ou égal à 20%).

Différents modèles permettent de quantifier ou d'évaluer le RCVG en fonction des autres FdR présents.

Evaluation du coefficient multiplicatif de la survenue d'un accident cardiovasculaire :

Les différents facteurs de risque interagissent donc chez un même individu et ainsi augmentent le risque de façon multiplicative. Par exemple (figure 37), pour une même pression systolique de 190 mm Hg, le risque de déclarer un accident cardiovasculaire dans les dix ans est multiplié par 1,6 chez un homme adulte par rapport à un homme du même âge avec une pression artérielle systolique basse. Mais en présence concomitante d'un tabagisme il est multiplié par 4,5.

Pour un individu donné il est donc fondamental d'évaluer le risque cardiovasculaire global avant d'entreprendre un traitement.

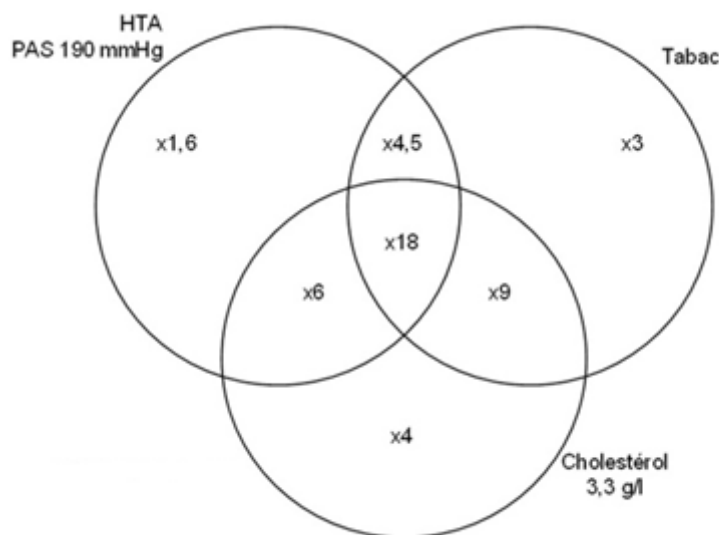


Figure 37 : Exemple de calcul du RCVG en fonction du nombre de facteurs de risque associés chez un homme.

Evaluation du risque de décès cardiovasculaire à 10 ans :

Le modèle européen SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) conçu à partir des données collectées auprès de plus de 200 000 européens de 11 nations (dont la France) indique le risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans chez les individus âgés de 40 à 65 ans en prenant en compte le cholestérol total, le tabagisme et la pression artérielle systolique.

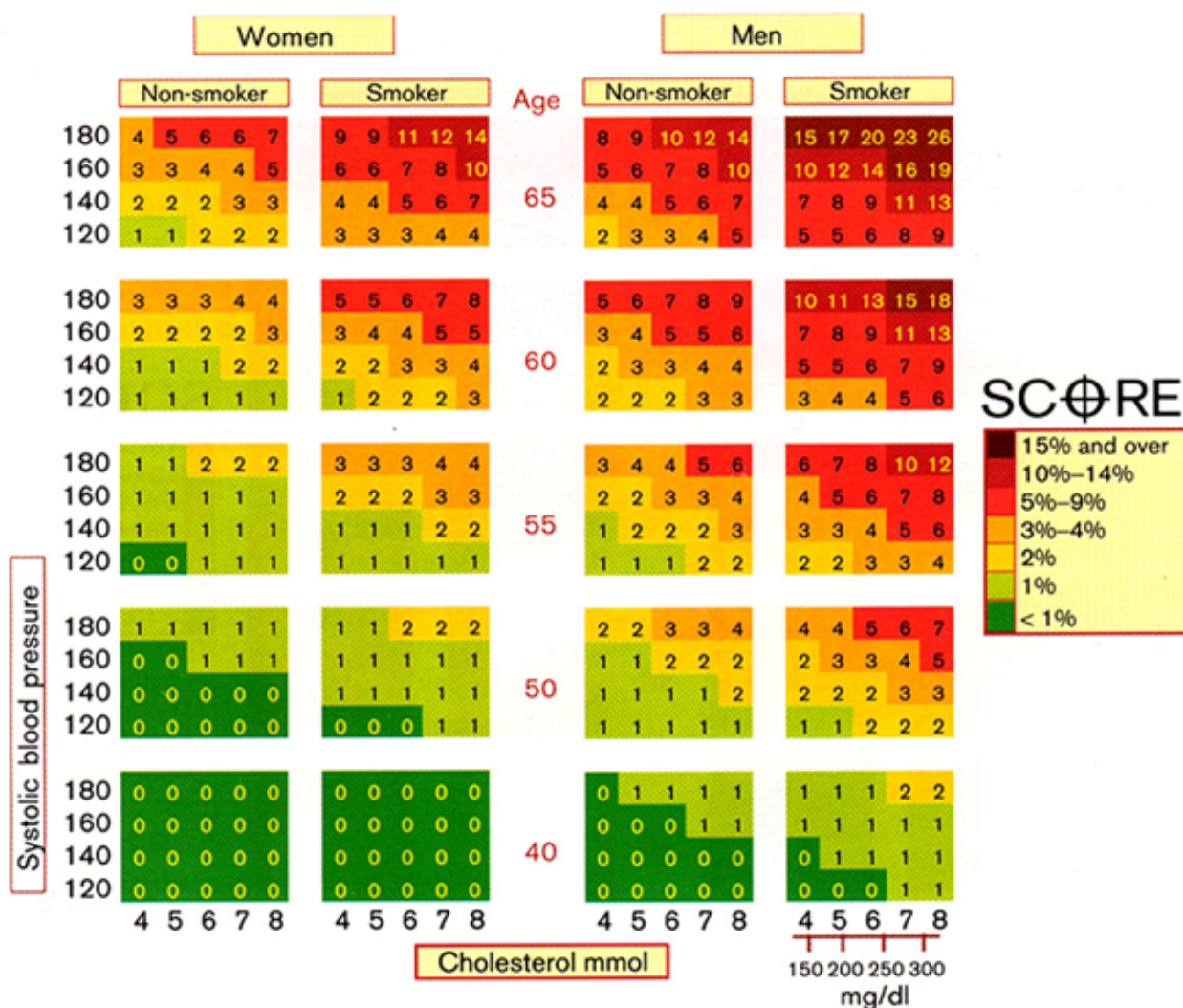


Figure 38 : Evaluation du risque de décès cardiovasculaire en 10 ans (Table SCORE).

2.3.2. Prise en charge du patient dyslipidémique

2.3.2.1. Prévention primaire

Tout sujet ayant une LDL-Cholestérolémie supérieure à 4,1 mmol/L, ainsi que tout sujet ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire, doit en premier lieu 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.

Les modifications du régime alimentaire comprennent 4 catégories de mesures :

- Une limitation de l'apport en acides gras saturés,
- Une augmentation de la consommation d'acides gras mono- et poly-insaturés riches en oméga 3 (poissons),
- Une augmentation de la consommation de fibres et de micronutriments naturellement présents dans les fruits, légumes et produits céréaliers,
- Une limitation de la consommation des aliments riches en cholestérol (œufs, abats...), voire l'augmentation de l'utilisation d'aliments enrichis en stérols végétaux naturellement hypocholestérolémiants.

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

La prise en charge des FdR associés est également nécessaire : tabagisme, diabète non insulino-dépendant, HTA.

En dehors des formes familiales de dyslipidémies, les mesures nutritionnelles et l'activité physique doivent, le plus souvent, permettre à elles seules d'atteindre les objectifs thérapeutiques.

La mise en place 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.

2.3.2.2. Prévention secondaire

En prévention secondaire, c'est-à-dire après l'apparition des symptômes, ou après la survenue d'accidents cardiovasculaires, la lutte contre les FdR devient encore plus impérative qu'en prévention primaire. Ses objectifs sont plus stricts. L'arrêt du tabagisme devient notamment une priorité. Une HTA, une dyslipidémie, un déséquilibre glycémique sont pris en charge de façon drastique.

Deux grandes classes thérapeutiques ont un bénéfice établi quelque soit la localisation de l'athérosclérose et sont très largement utilisées : les antiagrégants plaquettaires et les statines.

Les objectifs thérapeutiques de la LDL-Cholestérolémie à atteindre varient suivant le nombre de facteurs de risque que la personne possède. Ils sont résumés dans la figure 39.

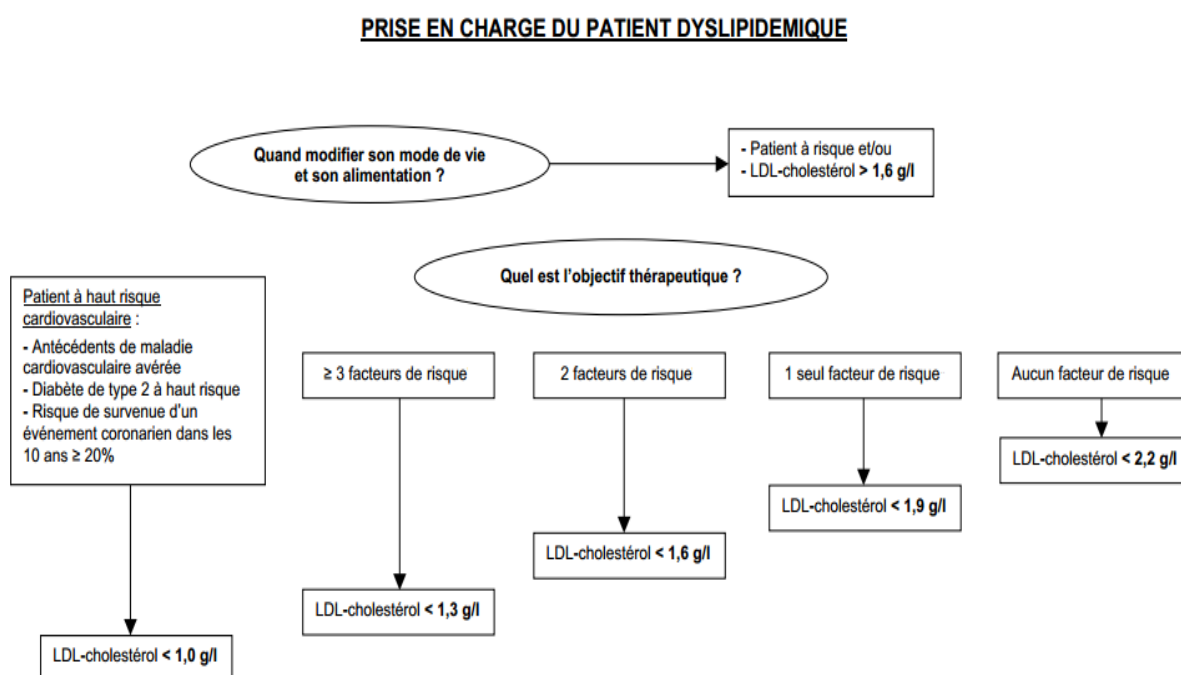


Figure 39 : Objectifs thérapeutiques de la LDL-Cholestérolémie en fonction du nombre de facteurs de risque.

Conclusion :

Les dyslipidémies sont, entre autres, responsables du développement de nombreuses pathologies cardiovasculaires, dont notamment l'athérosclérose. La normalisation du profil lipidique des personnes présentant également d'autres facteurs de risque semble donc être un des points essentiels dans la lutte pour la diminution des morbidités et mortalités cardiovasculaires.

3. Propriétés et effets du chocolat noir

Bien connus pour ses effets anti-stress, beaucoup d'études confèrent également au chocolat de nombreux bienfaits au niveau cardiovasculaire. Dans cette partie, nous tenterons donc d'analyser les résultats d'études recherchant les effets de l'ingestion de chocolat noir sur les paramètres lipidiques.

3.1. Normalisation du profil lipidique

3.1.1. Etude de la cholestérolémie totale, de la HDL-Cholestérolémie, de la LDL-Cholestérolémie et de la triglycéridémie

Résultats de la recherche bibliographique :

En associant les mots clés « dark chocolate » et « cardiovascular » sur le site de recherche scientifique Pubmed, puis « cocoa » et « cholestérol », nous avons tout d'abord identifié deux cent vingt-deux articles admissibles pour l'étude. La majorité d'entre eux furent exclus car ne comportaient aucun essai clinique ou n'étaient pas pertinents pour le sujet de la thèse. Les articles datant de plus de quinze ans n'ont également pas été pris en compte pour l'étude.

L'examen plus approfondi de cinquante et un textes potentiellement éligibles permit l'élimination des articles les moins adaptés et la collecte de dix expérimentations.

Les principales raisons d'exclusion sont les suivantes :

- 14 articles n'étaient pas accessibles ou non disponibles,
- 13 articles ne contenaient pas d'expérimentation,
- 10 articles ne comportaient pas assez de détails sur l'étude,
- 4 articles étaient en double.

De plus, l'étude des références de plusieurs articles nous conduisit à de nouveaux textes intéressants. Un article fut ainsi ajouté à l'étude.

L'organigramme résumant la procédure de choix des articles est présentée dans la figure 40.

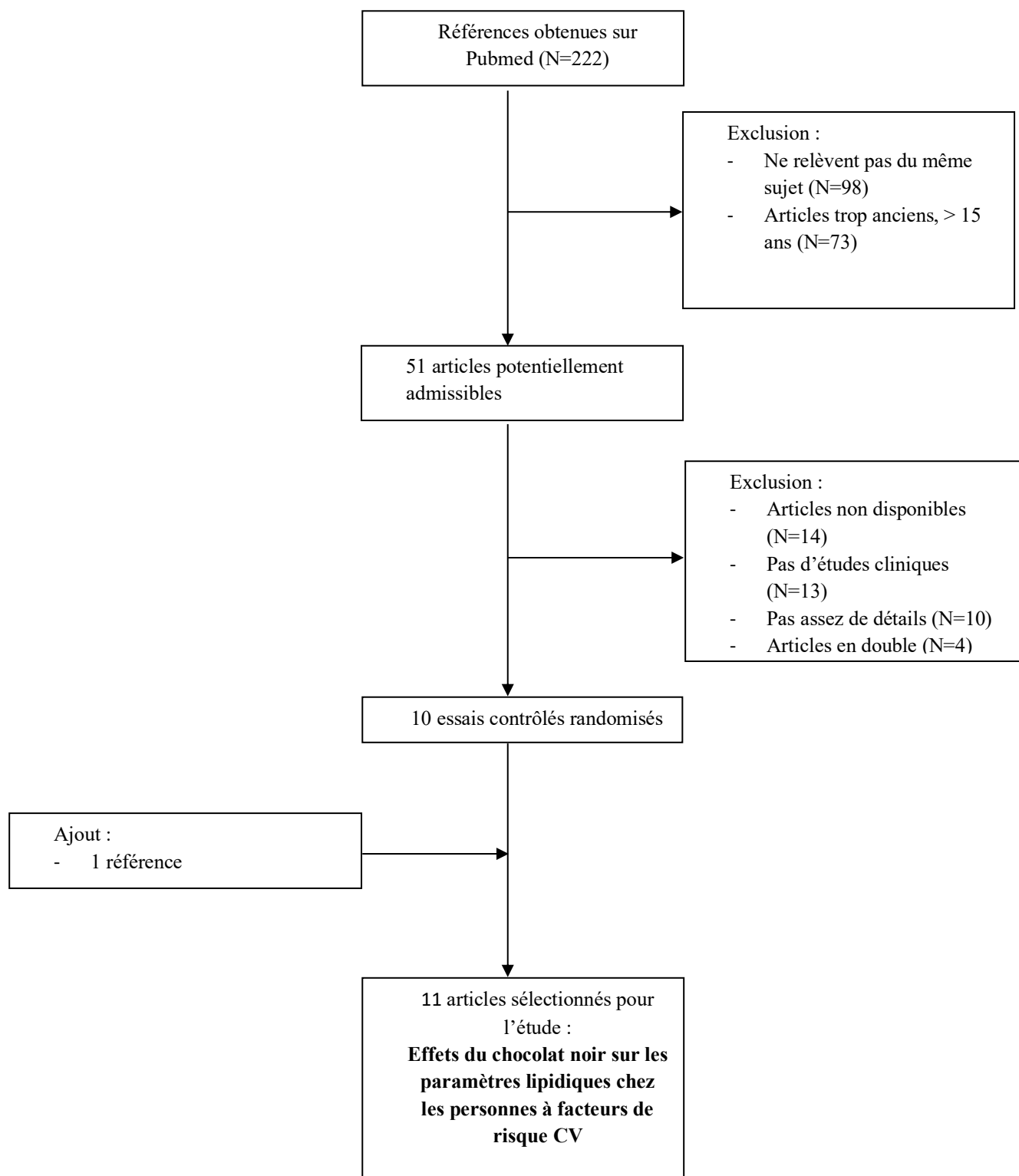


Figure 40 : Organigramme résumant la procédure de choix des articles.

Caractéristiques de l'étude :

Nous avons sélectionnés 11 études correspondant à une cohorte de 405 sujets. Les caractéristiques de l'étude sont résumées dans le tableau X :

Tableau X : Résumé des caractéristiques de l'étude.

Référence	Année	Nombre de sujets (H/F)	Caractéristiques des sujets recrutés	Comparaison	Doses journalières ingérées	Durée de l'étude	Remarques	Score Jadad
Di Renzo [29]	2013	20(0/20)	Age : 30-40 ans IMC : < 25kg/m ²	Régime alimentaire Méditerranéen additionné de chocolat noir	100g de chocolat noir (70% cacao), soit 143 mg de flavonoïdes	1 semaine	Sujets souffrant de syndromes métaboliques (ayant une masse grasse corporelle > 30%)	2
Nanetti [30]	2011	50(25 /25)	Age : 28-45 ans IMC : 21-26 kg/m ² Bilan lipidique normal	Régime alimentaire habituel additionné de chocolat noir	50g de chocolat noir, soit 142,5 mg de flavonoïdes	3 semaines	Sujets sains	2
Monagas [31]	2009	42(19/23)	Age : 58-82 ans IMC : 26-29,1 kg/m ² Se Chol tot : 5,47-6,14mmol/L Se HDL-C : 1,23-1,44 mmol/L Se LDL-C : 4,57-4,85 mmol/L	Lait avec ou sans poudre de cacao	500mL de lait avec ou sans 40g de poudre de cacao, soit 93mg de flavonoïdes	4 semaines	Patients à haut risque cardiovasculaire ayant un diabète non insulino dépendant ou plus de 3 facteurs de risque CV	3

Balzer [32]	2008	41(12/29)	Age : 54-73 ans IMC : 26-37,2 kg/m ²	Boisson chocolatée enrichie ou non en flavonoïdes	Boisson enrichie avec 963 mg de flavonoïdes contre 75mg pour le groupe contrôle	4 semaines	Sujets souffrant de diabète de type 2, traités et stabilisés	5
Davison [33]	2008	49(18/31)	Age : 40-50 ans IMC : 31,6-36,3 kg/m ² Se Chol tot : 5,14- 6,32 mmol/L Se HDL-C : 1,35- 1,69 mmol/L Se LDL-C : 2,93- 3,97 mmol/L	Boisson chocolatée riche ou pauvre en flavonoïdes	451mg de flavonoïdes contre 18 mg	12 semaines	Sujets sédentaires (pratiquant une activité physique moins de une fois par semaine)	5
Baba [34]	2007	80(35/45)	Age : 40-58 ans IMC : 20,7-27,7 kg/m ² Se Chol tot : 5,46- 6,82 kg/m ² Se LDL-C : 3,28- 4,51 mmol/L Se HDL-C : 1,19- 1,81 mmol/L	Poudre contenant un placebo ou du cacao pur	26g de poudre placebo ou de cacao, soit 232mg de flavonoïdes	4 semaines	Sujets souffrant ou non d'hypercholestérolémie	2

Farouque [35]	2006	40(30/10)	Age : 53-70 ans IMC : NSP	Barre et boisson chocolatées enrichies ou non en flavonoïdes	48g de barre et 18g de boisson chocolatées, soit 444mg de flavonoïdes	6 semaines	Patients ayant déjà vécus des IDM	5
Osakabe [36]	2006	25 (25/0)	Age : 37-39 ans IMC : < 25kg/m ² Se Chol tot : 4,65- 6,41 mmol/L Se LDL-C : 2,46- 4,92 mmol/L Se HDL-C : 0,75- 2,60 mmol/L	Sucre avec ou sans cacao	12g de sucre avec ou sans 26g de poudre de cacao, soit 199mg de flavonoïdes	12 semaines	Sujets sains	2
Grassi [37]	2005	20 (10/10)	Age : 35-52 ans IMC : 18 à 27 kg/m ² Se chol tot : < 6,1 mmol/L Se Trigly : < 1,7 mmol/L	Chocolat noir / Chocolat blanc	100g de chocolat noir contenant 88 mg de flavonoïdes / 90g de chocolat blanc sans flavonoïde	4 semaines	Sujets souffrant d'HTA	2
Mursu [38]	2004	30 (9/ 21)	Age : 19-49 ans IMC : < 32kg/m ²	Chocolat noir enrichi en polyphénols/ Chocolat blanc	75g Soit 418 mg/ <1mg de flavonoïdes respectivement	3 semaines	Sujets sains	2

Wan [39]	2001	23(10/13)	Age : 21-62 ans Se chol tot : 5,25-5,52mmol/L Se LDL-C : 3,28-3,54 mmol/L Se HDL-C : 1,15-1,27 mmol/L Se TAG : 1,44- 1,82 mmol/L	Régime alimentaire type Américain avec ou sans poudre de cacao et chocolat noir	22g de poudre de cacao et 16g de chocolat noir, Soit 466mg de flavonoïdes	4 semaines	Sujets sains	2
-----------------	------	-----------	--	---	---	------------	--------------	---

Le nombre de sujets volontaires varie de façon importante en fonction des études. Il est de 20 à 80 personnes. Le panel regroupe un large éventail de population en ce qui concerne l'âge. (19 à 82 ans)

Seulement quatre études ont été réalisées sur des sujets sains. Les sept autres examinent les effets du chocolat sur des patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires comme l'hypercholestérolémie, l'HTA, le diabète, le surpoids, la sédentarité ou bien des antécédents de pathologies cardiovasculaires.

Les principales sources de cacao utilisées dans les différentes études sont du chocolat noir, de la poudre de cacao et des boissons ou barres à base de poudre de cacao.

Les différents produits chocolatés varient dans leur teneur en polyphénols. Cette fluctuence est due à la teneur de cacao utilisée dans la formulation des barres ou des boissons chocolatées. Cette donnée est très rarement précisée. Seule l'étude de Di Renzo et al. précise le pourcentage de cacao utilisé dans leur étude (70%).

Les doses de flavonoïdes utilisées dans les études fluctuent entre 88 et 963 milligrammes par jour et les durées sur lesquelles ont été établies les études vont de une à douze semaines.

On relève différents types d'études afin de déterminer l'effet qu'exerce le chocolat sur les variables lipidiques.

Deux études notent les variations des paramètres lipidiques dans un unique groupe. Elles analysent les différences entre les valeurs de référence, au début des études, et les concentrations finales après supplémentation en chocolat après une certaine durée.

Parmi les neuf autres études, trois sont randomisées. Elles comparent les résultats d'un groupe expérimental, ayant ingéré du chocolat noir, par rapport à un groupe contrôle n'ayant rien pris (ou assimilés : placebo/ chocolat blanc...).

Les essais contrôlés randomisés sont des études expérimentales où les patients éligibles sont répartis de manière aléatoire dans deux groupes afin d'analyser l'effet d'une substance. Le premier groupe reçoit le traitement, tandis que le second reçoit en général un placebo.

Trois autres articles concernent des essais contrôlés randomisés réalisés en double aveugle.

Les études sont réalisées en aveugle ou en double aveugle afin d'écarter tout biais éventuel. Les sujets volontaires et les examinateurs ne sont alors informés d'aucune information qui serait susceptible d'influencer les variables mesurées.

Enfin, trois études ne sont ni randomisées, ni réalisées en aveugle.

Afin de déterminer la fiabilité et la pertinence de ces études, nous avons déterminé pour chacune, le score de Jadad.

Il s'agit d'une procédure permettant l'appréciation de la qualité méthodologique d'un essai clinique. C'est une des méthodes d'évaluation les plus répandues dans le monde. Ce score varie de 0 (très faible) à 5 (rigoureux). Il comprend trois critères : la randomisation, le caractère aveugle et la présence de description des retraits d'étude et des abandons. Un point est attribué pour la présence de chacun des critères. Un point supplémentaire est ajouté ou retranché si la randomisation et l'insu sont corrects ou non.

3.1.1.1. Analyse des études relevant les différences des paramètres lipidiques après un temps T

[29,30]

Dans un même groupe de personnes, des analyses sanguines ont permis de mesurer la cholestérolémie totale, la HDL-Cholestérolémie, la LDL-Cholestérolémie ainsi que la tryglicéridémie à T0. Pendant une et trois semaines respectivement, les individus ont ingéré du chocolat noir quotidiennement. A l'issue de ces périodes de nouvelles recherches biologiques ont été pratiquées afin de comparer les résultats avant et après prise de chocolat.

Les valeurs des différents paramètres lipidiques, avant et après ingestion de cacao sont résumées dans les tableaux suivants.

Tableau XI : Cholestérolémie totale avant et après ingestion de cacao.

CHOLESTEROLEMIE TOTALE (mmol/L)					
Noms des études	Nombre de sujets	T0, avant ingestion	T1, après ingestion	Différence	p
Nanetti	50	4,90	4,76	-0,14	NS
Di Renzo	20	5,02	4,87	-0,15	NS

Tableau XII : LDL-Cholestérolémie avant et après ingestion de cacao.

LDL-CHOLESTEROLEMIE (mmol/L)					
Noms des études	Nombre de sujets	T0, avant ingestion	T1, après ingestion	Différence	p
Nanetti	50	2,99	2,70	-0,29	<0,001
Di Renzo	20	3,01	2,89	-0,13	NS

Tableau XIII : HDL-Cholestérolémie avant et après ingestion de cacao.

HDL-CHOLESTEROLEMIE (mmol/L)					
Noms des études	Nombre de sujets	T0, avant ingestion	T1, après ingestion	Différence	p
Nanetti	50	1,47	1,62	+0,15	<0,001
Di Renzo	20	1,44	1,57	+0,13	<0,05

Tableau XIV : Triglycéridémie avant et après ingestion de cacao.

TRIGLYCERIDEMIE (mmol/L)					
Nom de l'étude	Nombre de sujets	T0, avant ingestion	T1, après ingestion	Différence	p
Nanetti	50	0,97	0,76	-0,21	<0,001

Afin d'analyser les résultats de ces études, il est intéressant de calculer la p-value à partir de l'hypothèse : le chocolat noir a un effet sur les paramètres lipidiques.

A partir d'un $p < 0,05$, la différence observée entre les valeurs de début et de fin est statistiquement significative et elle peut être imputée à la consommation de chocolat noir. On peut alors affirmer qu'il existe bien un lien entre les différents paramètres analysés. Un $p > 0,05$ ne signifie par forcément qu'il n'y a pas de différence, cela peut par exemple s'expliquer par un effectif de sujets trop petit pour prouver un lien de cause à effet.

L'étude de Di Renzo a mis en évidence une augmentation significative de la HDL-Cholestérolémie après seulement sept jours de consommation de chocolat noir. Les

conclusions de Nanetti appuient ce résultat et vont plus loin en précisant que cet effet est plus flagrant chez la femme que chez l'homme.

Dans les deux études, la cholestérolémie totale et n'a pas baissé de manière significative bien que l'on puisse tout de même voir une tendance à la diminution.

Concernant le LDL-Cholestérolémie, les deux études ne tirent pas les mêmes conclusions. Pour l'équipe de Nanetti, elle diminue significativement avec le cacao mais seulement chez la gente féminine. Alors que pour Nanetti, le chocolat n'aurait aucun impact sur ce paramètre que ce soit chez hommes ou chez les femmes.

Enfin, les différences de triglycéridémie n'ont été étudiées que par Nanetti et son groupe. Ils concluent que le chocolat la diminuerait de façon significative et de façon plus marquée chez les femmes que chez les hommes.

3.1.1.2. Analyse des études relevant les variations des paramètres lipidiques du groupe expérimental par rapport au groupe contrôle

[31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39]

Au début de ces études, les volontaires sont séparés dans deux groupes. Les individus du premier groupe ingèrent une certaine quantité de cacao alors que les sujets du second absorbent un produit n'en contenant pas. Ces substances peuvent être un placebo [32, 33, 34, 35, 39], du chocolat blanc [37, 38], mais aussi tout autre chose comme du sucre [36] ou encore du lait [31].

La cholestérolémie totale, la LDL-C, la HDL-C et la triglycéridémie des sujets sont résumées dans les tableaux XI, XII, XIII et XIV. Tous les résultats sont exprimés en mmol/L.

Tableau XV : Cholestérolémie totale (CT) avant et après ingestion de cacao dans les groupes expérimentaux et contrôle, en mmol/L.

Etudes	GROUPES EXPERIMENTAUX				GROUPES CONTROLE				P
	Nombre de sujets	CT avant l'essai	CT après l'essai	Variation de la CT	Nombre de sujets	CT avant l'essai	CT après l'essai	Variation de la CT	
Monagas [31]	21	5,805	5,73	-0,075	21	5,805	5,70	-0,105	NS
Balzer [32]	21	4,32	4,16	-0,16	20	4,30	4,55	+0,25	NS
Davison [33]	12	5,43	5,27	-0,16	11	6,1	5,82	-0,28	NS
Baba [34]	40	6,16	6,03	-0,13	40	6,13	6,08	-0,05	NS
Farouque [35]	20	4,37	4,43	+0,06	20	3,80	4,16	+0,36	<0,01
Osakabe [36]	13	5,28	5,09	-0,19	12	5,27	5,17	-0,10	NS
Grassi [37]	10	5,40	5,00	-0,40	10	5,40	5,40	0	<0,05
Mursu [38]	15	4,99	5,11	+0,12	15	5,21	5,19	-0,02	NS
Wan [39]	23	5,38	5,53	+0,25	23	5,38	5,29	-0,09	NS

Tableau XVI : HDL-Cholestérolémie (HDL-C) avant et après ingestion de cacao dans les groupes expérimentaux et contrôle, en mmol/L.

Etudes	GROUPES EXPERIMENTAUX				GROUPES CONTROLE				P
	Nb de sujets	HDL- C avant l'essai	HDL-C après l'essai	Variation de la HDL-C	Nb de sujets	HDL-C avant l'essai	HDL-C après l'essai	Variation de la HDL- C	
Monagas [31]	21	1,34	1,40	+0,06	21	1,34	1, 35	+0,01	<0,05
Balzer [32]	21	1,21	1,21	0	20	1,34	1,43	+0,09	NS
Davison [33]	12	1,48	1,33	-0,15	11	1,54	1,23	-0,31	NS
Baba [34]	40	1,47	1,61	+0,14	40	1,55	1,60	+0,05	<0,05
Farouque [35]	20	1,16	1,27	+0,11	20	1,30	1,31	+0,01	NS
Osakabe [36]	13	1,37	1,69	+0,32	12	1,36	1,43	+0,07	<0,001
Grassi [37]	10	1,4	1,4	0	10	1,4	1,4	0	NS
Mursu [38]	15	1,38	1,56	+0,18	15	1,49	1,49	0	<0,001
Wan [39]	23	1,21	1,33	+0,12	23	1,21	1,28	+0,07	<0,05

Tableau XVII : LDL-Cholestérolémie (LDL-C) avant et après ingestion de cacao dans les groupes expérimentaux et contrôle, en mmol/L.

Etudes	GROUPES EXPERIMENTAUX				GROUPES CONTROLE				P
	Nb de sujets	LDL- C avant l'essai	LDL-C après l'essai	Variation de la LDL-C	Nb de sujets	LDL-C avant l'essai	LDL-C après l'essai	Variation de la LDL- C	
Monagas [31]	21	4,57	4,49	-0,08	21	4,57	4,41	-0,16	NS
Balzer [32]	21	2,80	2,58	-0,22	20	2,66	2,77	+0,11	<0,05
Davison [33]	12	3,26	3,18	-0,08	11	3,75	5,77	+2,02	NS
Baba [34]	40	3,98	3,83	-0,15	40	3,87	3,86	-0,01	NS
Farouque [35]	20	2,52	2,45	-0,07	20	1,97	2,33	+0,36	<0,005
Osakabe [36]	13	3,50	3,06	-0,44	12	3,52	3,36	-0,16	NS
Grassi [37]	10	3,40	3,00	-0,40	10	3,40	3,40	0	<0,05
Mursu [38]	15	2,82	2,82	0	15	2,80	2,97	+0,17	NS
Wan [39]	23	3,41	3,63	+0,22	23	3,41	3,47	+0,06	NS

Tableau XVIII : Triglycéridémie (TAG) avant et après ingestion de cacao dans les groupes expérimentaux et contrôle, en mmol/L.

Etudes	GROUPES EXPERIMENTAUX				GROUPES CONTROLE				P
	Nb de sujets	TAG avant l'essai	TAG après l'essai	Variation de la TAG	Nb de sujets	TAG avant l'essai	TAG après l'essai	Variation de la TAG	
Monagas [31]	21	1,45	1,345	-0,105	21	1,45	1,36	-0,09	NS
Balzer [32]	21	1,73	1,66	-0,07	20	1,69	1,85	-0,16	NS
Davison [33]	12	1,37	1,47	+0,10	11	1,89	1,98	+0,09	NS
Baba [34]	40	1,37	1,30	-0,07	40	1,34	1,32	-0,02	NS
Farouque [35]	20	1,51	1,60	+0,11	20	1,19	1,14	-0,05	NS
Osakabe [36]	13	1,05	1,06	+0,01	12	0,95	1,09	+0,14	NS
Grassi [37]	10	1,30	1,10	-0,20	10	1,30	1,30	0	NS
Mursu [38]	15	0,95	0,95	0	15	1,45	1,30	-0,15	NS
Wan [39]	23	1,63	1,19	-0,44	23	1,63	1,18	-0,45	NS

Les calculs ainsi que les conclusions que nous avons pu tirer de ces études découlent uniquement des valeurs disponibles dans les articles. Faisant tout d'abord partie de mes ambitions, la réalisation d'une étude de type méta-analyse n'était pas réalisable ici. En effet, les articles présentent uniquement les moyennes de leurs résultats alors que pour faire une étude statistique complète, toutes les valeurs de tous les sujets participants auraient été nécessaires.

Nous allons donc tenter de commenter les résultats de ces études en fonction de leur caractère significatif ou non.

Le premier point observé est que les différents articles ne tirent pas les mêmes conclusions pour un même paramètre lipidique. Certains démontrent scientifiquement un effet bénéfique du cacao sur le cholestérol alors que d'autres réfutent ce constat.

Il est alors utile d'analyser le score de Jadad de chaque étude afin de déterminer la fiabilité de la méthodologie utilisée dans chaque article.

Selon cette classification, trois articles [32, 33, 35] se distinguent pour la rigueur utilisée dans leurs méthodes d'analyses. En effet, ils atteignent tous un score de Jadad égal à 5, le maximum. Pour plus de fiabilité, il est donc préférable de s'appuyer sur ces études.

Concernant la cholestérolémie totale, parmi ces trois références de qualité, Farouque et al. sont les seuls à affirmer un lien de causalité entre l'ingestion quotidienne de cacao et une baisse significative de ce paramètre.

Deux des trois articles s'accordent concernant la LDL-Cholestérolémie. Le chocolat noir aurait un effet bénéfique pour ce paramètre. Selon les trois études qui concluent de façon significative, la LDL-Cholestérolémie est diminuée en moyenne de 0,39 mmol/L par rapport aux valeurs du début des études, soit près de 14%.

Parmi les études qui établissent un lien entre le cacao et la HDL-Cholestérolémie, aucune n'ont un score de Jadad supérieur à 3. Il est donc difficile de statuer sur la fiabilité de ces résultats.

Enfin, aucune étude ne démontre quelconque incidence bénéfique du chocolat noir sur la triglycéridémie.

Tableau XIX : Variations des paramètres lipidiques en fonction de différents critères, en mmol/L.

	Nombre d'études	CHOLESTEROLEMIE TOTALE	LDL- CHOLESTEROLEMIE	HDL- CHOLESTEROLEMIE	TRIGLYCERIDEMIE
DOSES DE FLAVONOIDES					
<200mg	5	-0,14	-0,15	0,11	-0,13
200-450mg	3	-0,095	-0,22	0,11	0,046
>450mg	3	0,014	-0,50	0,020	0,040
ETAT PATHOLOGIQUE					
Sujets sains	4	0,070	-0,074	0,14	-0,058
Sujets avec FdR	7	-0,017	-0,38	0,06	0,069
DUREE					
Court terme (<6 semaines)	8	-0,064	-0,12	0,07	-0,034
Long terme (≥ 6 semaines)	3	-0,13	-0,82	0,16	0,038

Nous avons établi plusieurs sous groupes permettant la comparaison de l'effet du chocolat sur les paramètres lipidiques en fonction des différentes doses de flavonoïdes utilisées, de l'état pathologique des sujets ainsi que de la durée des expérimentations.

Analyse des variations de la cholestérolémie totale :

Avec ce tableau récapitulatif, nous pouvons remarquer qu'avec une faible quantité de flavonoïdes, et donc de chocolat, la cholestérolémie totale diminue. Plus la dose de chocolat ingérée augmente, moins cet effet bénéfique est visible. En effet, au-delà de 450 milligrammes, la CT augmente.

Chez les personnes ayant des FdR, le chocolat exerce une action très bénéfique puisque la CT diminue alors que chez les sujets sains, une même consommation l'augmente.

On note que plus les études sont longues, plus cet effet est visible. La baisse de cholestérolémie après six semaines de prise quotidienne de chocolat est deux fois plus importante que pour une période inférieure à ce délai.

Analyse des variations de la LDL-Cholestérolémie :

Avec la hausse de la dose journalière de flavonoïdes, on remarque très nettement la diminution progressive de la LDL-Cholestérolémie. Cet effet est cinq fois plus important chez les personnes à haut risque cardiovasculaire que chez les sujets sains. Plus la durée d'exposition au chocolat noir est importante, plus l'effet bénéfique l'est aussi.

Analyse des variations de la HDL-Cholestérolémie :

On peut remarquer, qu'en moyenne, une ingestion de flavonoïdes augmente la HDL-Cholestérolémie. Cependant et paradoxalement, avec une dose importante de cacao, cet effet est moins marqué. A l'inverse des deux derniers paramètres lipidiques, la diminution de la HDL-Cholestérolémie est plus importante chez les personnes saines plutôt que chez les sujets ayant plusieurs FdR.

Tout comme ci-dessus, cet effet est plus fort à partir de six semaines de consommation.

Analyse des variations de la triglycéridémie :

Une faible consommation de cacao permettrait de diminuer la triglycéridémie alors qu'une prise plus importante annulerait cet effet. Les résultats obtenus dans le tableau ci-dessus ne nous permettent pas de noter d'effet particulièrement positif sur la santé. Au contraire, une consommation quotidienne prolongée de chocolat aurait plutôt tendance à augmenter la triglycéridémie.

3.1.2. Etudes d'autres paramètres

3.1.2.1. Etudes des VLDL

[36, 39]

Deux études ont également recherché l'impact du chocolat noir sur la concentration sanguine en VLDL. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau XX : VLDL-Cholestérolémie (VLDL-C) avant et après ingestion dans les groupes expérimentaux et contrôle, en mmol/L.

Noms des études	GROUPES EXPERIMENTAUX			GROUPES CONTROLE			P
	VLDL-C avant l'essai	VLDL-C après l'essai	Variations du VLDL-C	VLDL-C avant l'essai	VLDL-C après l'essai	Variations du VLDL-C	
Osakabe [36]	0,41 +/- 0,06	0,35 +/- 0,04	-0,06	0,39 +/- 0,05	0,38 +/- 0,05	-0,01	NS
Wan [39]	0,74 +/- 0,09	0,54 +/- 0,10	-0,20	0,74 +/- 0,09	0,53 +/- 0,10	-0,21	NS

Les deux articles analysant la VLDL-Cholestérolémie ont tiré la même conclusion. Un régime alimentaire enrichi en chocolat noir n'entraîne aucun effet bénéfique concernant ce paramètre.

3.1.2.2. Etude de la résistance des lipides à l'oxydation

Ces deux mêmes études [36, 39] analysent la résistance des lipides à l'oxydation. Leurs conclusions sont identiques : le chocolat augmente le temps de latence avant l'oxydation des LDL. Il croît respectivement de 9,4 et de 8 %.

Certaines analyses ont montré qu'il s'agirait certainement de la fraction polyphénolique du cacao qui serait à l'origine de la diminution de la sensibilité des LDL à l'oxydation. [39, 40]

3.1.2.3. Etude des LDL oxydées

Tableau XXI : LDL oxydées avant et après ingestion de cacao, en unités/L.

Noms des études	GROUPES EXPERIMENTAUX			GROUPES CONTROLE			p
	LDL oxydées avant l'essai	LDL oxydées après l'essai	Variations des LDL oxydées	LDL oxydées avant l'essai	LDL oxydées après l'essai	Variations des LDL oxydées	
Farouque [35]	53	53	0	49	50	+1	NS
Osakabe [36]	70,8	57,7	-13,2	73,7	70,9	-2,8	NS

L'étude statistique de ces résultats démontre une différence non significative entre le groupe expérimental et le groupe placebo.

Cependant, une étude a prouvé qu'un apport quotidien de treize grammes de cacao pendant quatre jours suffirait à diminuer la concentration sanguine de LDL oxydées. [34] Ce résultat a pu être mis en évidence grâce à la diminution de la concentration sanguine d'un type de radicaux libres, les diènes conjugués. [38] Cette étude précise également que ces effets seraient particulièrement visibles chez les personnes ayant une LDL-Cholestérolémie $\geq 3,23$ mmol/L.

La diminution de la concentration en LDL oxydés proviendrait de l'effet protecteur antioxydant du cacao et non pas de la diminution simultanée de la LDL-Cholestérolémie. [39,40]

3.2. Mécanismes d'action

Deux principaux mécanismes d'action pourraient expliquer les différentes variations de concentration décrites ci-dessus. Nous aborderons tout d'abord le pouvoir antioxydant protecteur qu'exerce le chocolat. Puis nous étudierons les propriétés et l'impact des phytostérols contenus dans le chocolat sur les paramètres lipidiques.

3.2.1. Pouvoir antioxydant du chocolat

Plusieurs études ont montré qu'une supplémentation quotidienne en cacao augmenterait le pouvoir antioxydant sanguin et serait à l'origine de l'allongement du temps de latence avant l'oxydation des LDL. [39, 41, 42]

Cet effet protecteur est imputé aux flavonoïdes et plus particulièrement aux monomères de flavanols, les catéchines. C'est grâce à leurs structures polyphénoliques que cette famille de molécules protège l'organisme contre les effets délétères des apports environnementaux oxydants.

Des études épidémiologiques prospectives sur cohortes ont montré que la consommation de certains aliments ou boissons riches en flavonoïdes, dont notamment le cacao, est inversement corrélée à la mortalité par accidents vasculaires cérébraux et coronariens. Les résultats de plusieurs essais cliniques contrôlés randomisés confortent également l'hypothèse d'un lien de cause à effet entre la protection observée et l'apport alimentaire en flavonoïdes.

Toutefois, la composition des aliments ou boissons ingérés est complexe et mal définie, particulièrement la teneur en différents flavonoïdes. De plus, la biodisponibilité et le sort dans l'organisme de ces composés sont encore très mal connus. [43]

3.2.2. Etude de l'intérêt des phytostérols

Bien que structurellement très proches du cholestérol, les phytostérols sont très peu absorbés par le corps et restent dans la lumière intestinale avant d'être évacués dans les selles. L'action principale, bien décrite, est de diminuer l'absorption du cholestérol.

Absorption classique du cholestérol :

La digestion et l'absorption du cholestérol, et des lipides en général, se déroule en plusieurs étapes. S'agissant de molécules hydrophobes, la solubilisation des graisses par les sels biliaires constituent la première étape. La surface de contact entre les lipides et les enzymes pancréatiques est alors augmentée. Ainsi, une estérase pancréatique, la carboxyl ester lipase (CEL), coupe les esters de cholestérols en AG et cholestérol libre, tandis que des lipases hydrolysent les TAG en AG et monoacylglycérol.

AG, monoacylglycérol, cholestérol libre et sels biliaires forment alors des micelles dont les constituants pourront être absorbés par les entérocytes, à l'exclusion des sels biliaires qui seront recyclés. Le cholestérol libre passe la membrane via un transporteur transmembranaire au niveau de la bordure en brosse des entérocytes, alors que les AG et monoacylglycérols traversent cette membrane par simple diffusion. Au sein des entérocytes, des esters de cholestérols sont reformés grâce à l'action d'une enzyme, l'acyl-CoA cholestérol acyltransférase 2 (ACAT 2). De même, des TAG sont sécrétés à partir des monoacylglycérols et des AG. Toutes ces molécules servent alors à la formation des chylomicrons.

Action des phytostérols :

Les phytostérols ont plusieurs actions :

Ils influent sur le métabolisme du cholestérol en inhibant l'ACAT 2 qui estérifie le cholestérol libre en ester de cholestérol dans les entérocytes . Il s'agit d'une étape indispensable à son incorporation dans les chylomicrons. Le cholestérol libre est alors relargué dans la lumière intestinale.

De plus, les phytostérols entrent en compétition avec le cholestérol dans la formation des micelles. Ayant une plus grande affinité pour celles-ci, ils déplacent une fois de plus le cholestérol libre vers la lumière intestinale.

Le cholestérol n'est donc pas absorbé et est éliminé dans les fèces.

Enfin, la diminution du cholestérol arrivant au foie via les chylomicrons, entraîne une double action.

On observe :

- Une augmentation de la production endogène hépatique, conduisant à la formation de plus de LDL,

- Ainsi qu'une augmentation de la production de récepteurs aux LDL, conduisant à la diminution de la quantité de LDL plasmatiques.

Au final, une diminution de la quantité de LDL circulantes est donc constatée.

Des études scientifiques ont montré que la baisse du cholestérol occasionnée par les stérols végétaux est dose dépendante. L'effet optimal est obtenu pour une ingestion quotidienne d'environ deux grammes de phytostérols. Il semble que des rations de stérols végétaux supérieures à 3 g/jour n'augmentent pas significativement l'effet hypocholestérolémiant. La baisse du LDL-cholestérol se situe autour de 10%, dès deux à trois semaines de consommation quotidienne. [46]

Tableau XXII : Caractéristiques des études analysant l'effet des phytostérols.

ETUDES :	ALLEN [44]	POLAGRUTO [45]
Année	2007	2006
Nb de sujets (H/F)	44 (29/15)	70 (22/48)
Caractéristiques des sujets	Age : 24-70 ans IMC : 20 à 40 kg/m ² Se chol tot : 5,2 à 7,28 mmol/L	Age : 47-58 ans IMC : 24,6 à 28,2 kg/m ² Se chol tot : > 5,16 mmol/L
Groupe expérimental/ Groupe test	Chocolat avec stérols ou sans phytostérols	Barres chocolatées avec ou sans enrichissement en phytostérols
Quantités ingérées	44g de chocolat Soit 360 mg de flavonoïdes, et 2,2 g de stérols végétaux pour le chocolat avec phytostérols	Barres chocolatées de 24g contenant 1,5g de phytostérols et 100mg de flavonoïdes
Durées des études	8 semaines précédées de 2 semaines de régime alimentaire suivi par un diététicien	6 semaines
Remarques	Sujets souffrant d'une hypercholestérolémie	Sujets souffrant d'hypercholestérolémie

Des analyses sanguines ont permis de déterminer la cholestérolémie totale, la LDL-Cholestérolémie, la HDL-Cholestérolémie ainsi que la triglycéridémie avant et après ingestion de chocolat dans deux groupes de sujets.

Tableau XXIII : Résultats de l'étude de Polagruto et al. [45]

	T0	T1	Différences	P
CHOLESTEROLEMIE TOTALE (mmol/L)				
Stérols +	6,38	6,06	-0,32	<0,01
Stérols -	6,23	6,22	-0,01	NS
LDL-CHOLESTEROLEMIE (mmol/L)				
Stérols +	4,32	4,03	-0,29	<0,001
Stérols -	4,09	4,08	-0,01	NS
HDL-CHOLESTEROLEMIE (mmol/L)				
Stérols +	1,34	1,39	+0,05	NS
Stérols -	1,51	1,50	-0,01	NS
TRIGLYCERIDEMIE (mmol/L)				
Stérols +	1,63	1,42	-0,21	NS
Stérols -	1,275	1,395	+0,12	NS

Après six semaines de traitement, les sujets ayant consommé les barres chocolatées enrichies en phytostérols montrent une baisse significative de 4,7% de leur cholestérolémie totale.

La LDL-Cholestérolémie diminue également de manière significative dans ce groupe. 6% de réduction est constatée après ingestion de phytostérols par rapport aux valeurs de départ.

De plus, cette étude a permis de montrer que la consommation de phytostérols entraînait une baisse du ratio cholestérol total/ HDL cholestérol. Dans cet essai, la diminution est de 7,4%.

Aucun changement significatif n'a été mis en évidence dans le groupe n'en ayant pas ingéré.

Tableau XXIV : Résultats de l'étude d'Allen et al. [44]

	T0	T1	Différences	p
CHOLESTEROLEMIE TOTALE (mmol/L)				
Stérols +	5,80	5,66	-0,14	<0,05
Stérols –	5,70	5,73	+0,03	NS
LDL-CHOLESTEROLEMIE (mmol/L)				
Stérols +	4,00	3,77	-0,23	<0,05
Stérols -	4,00	3,93	-0,07	NS
HDL-CHOLESTEROLEMIE (mmol/L)				
Stérols +	1,50	1,37	-0,13	NS
Stérols -	1,40	1,40	0	NS
TRIGLYCERIDEMIE (mmol/L)				
Stérols +	1,50	1,63	+0,13	NS
Stérols -	1,50	1,66	+0,16	NS

Concernant la cholestérolémie totale, la différence observée consécutive à la consommation régulière de barres chocolatées enrichies en phytostérols est significative. La cholestérolémie totale diminue de 3% par rapport à celle du groupe n'ayant pas ingéré de phytostérols.

Ces résultats s'accompagnent également d'une réduction de 4% de la LDL-cholestérolémie dans le même groupe.

Aucun résultat significatif n'a pu être mis en évidence concernant un changement de la HDL-Cholestérolémie ou de la triglycéridémie.

Enfin, grâce à cette étude, il a été démontré que la diminution de la LDL-Cholestérolémie grâce aux phytostérols était encore plus importante chez les personnes ayant des valeurs de référence élevées.

Conclusion :

Ces deux études aboutissent aux mêmes conclusions lors de leurs expérimentations. Une ingestion quotidienne de produits chocolatés contenant respectivement 1,1 et 1,5 gramme de phytostérols entraîne une réduction significative de la cholestérolémie totale et de la LDL-Cholestérolémie.

Ces résultats indiquent qu'une consommation modérée et régulière de chocolat contenant entre autres des phytostérols semble être une méthode diététique efficace pour diminuer la cholestérolémie totale et la LDL-Cholestérolémie chez les sujets souffrant de dyslipidémies.

3.3. Effet bénéfique sur les pathologies cardiovasculaires

Il a été démontré l'existence d'un lien inversement proportionnel entre la consommation de chocolat noir et la survenue de pathologies cardiovasculaires indépendamment des traditionnels facteurs de risque. [11]

Comparé aux sujets qui n'avaient pas ingéré de cacao, les odds ratios en relation avec l'apparition de pathologies cardiovasculaires étaient les suivantes :

- 1,01 pour les personnes consommant 1 à 3 fois par mois du cacao,
- 0,74 pour celles qui en consommaient 1 à 4 fois par semaine,
- Et 0,43 pour celles qui en consommaient 5 fois ou plus par semaine.

Autrement dit, le risque de déclarer une pathologie cardiovasculaire est plus important chez les personnes consommant rarement ou pas du tout de chocolat que chez les sujets en consommant régulièrement.

Cet article précise également que la non consommation de chocolat est associée à une augmentation de 49% de la prévalence d'accidents cardiovasculaires.

Conclusion des études :

Ces treize études concluent toutes globalement sur le bénéfice/risque positif d'une consommation quotidienne de chocolat noir. En effet, malgré quelques divergences sur le caractère significatif ou non de leurs résultats, au terme de leurs essais cliniques, la majorité des études décrivent un effet positif, même léger, du chocolat noir sur les paramètres lipidiques.

Il est dommage qu'aucune étude n'est réellement recherché la quantité quotidienne de chocolat à ingérer ainsi que la teneur minimale en cacao nécessaire à ce bienfait.

Il est également important de remarquer qu'aux examens finaux, les poids, indices de masse corporelle ainsi que les circonférences abdominales n'ont pas été altérés voire plutôt améliorés.

CONCLUSION

Réputé pour ses propriétés des plus sérieuses aux plus fantaisistes, le chocolat déchaîne les passions et les fantasmes.

En effet, ne serait-il pas merveilleux que cette substance que l'immense majorité de la population vénère puisse devenir le remède miracle soignant aussi bien les petits maux du quotidien que les plus terribles pathologies ?

A l'issue de notre recherche, nous avons pu constater que le chocolat noir, malgré les préjugés, exerçait globalement un effet positif sur les paramètres lipidiques. Ces résultats sont d'autant plus importants que les sujets souffrent de facteurs de risque cardiovasculaire. Principaux responsables de cet effet, les flavonoïdes et les phytostérols ont prouvé au fil des études, leurs pouvoirs antioxydants protecteurs de l'endothélium vasculaire ainsi que leur capacité à diminuer la LDL-Cholestérolémie.

Ces modifications aboutissent au retard et à la réduction du risque de développer de l'athérosclérose et donc des accidents cardiovasculaires. Malgré certaines divergences, toutes les études analysées s'accordent à conclure sur l'intérêt réel de cet aliment accessible et aimé de tous dans cette prévention.

Une consommation modérée de chocolat noir associée à un régime alimentaire équilibré ainsi qu'à une activité physique régulière peut contribuer à la réduction du risque cardiovasculaire global et donc à la diminution des mortalité et morbidité liées à ces pathologies.

BIBLIOGRAPHIE

1: TEUBNER. C.

Le chocolat.

Paris : Nathan ; 1997.

2: BARDOULAT M.

Le chocolat, du plaisir à la santé : de la fève au chocolat, tous les bienfaits du cacao.

Paris : Alpen Editions ; 2005.

3: EDITIONS DE LA SEINE.

J'aime le chocolat.

Paris : Editions de la Seine ; 2006.

4: JOLLY M.

Le chocolat, une passion dévorante.

Paris : Robert Laffon ; 1984.

5: LEROY-RETHORE, Anne

Effets bénéfiques et délétères du chocolat sur la santé.

Thèse d'exercice : Pharmacie : Reims : 2009 ; 44

6: CHOCOCLIC

Histoire du chocolat [Consulté le 18.12.2013]

Disponible à partir de l'URL :

http://www.chococlic.com/Histoire-du-chocolat_r34.html

7: Ministère de l'agriculture et de la pêche

Rapport du groupe de travail PNNS sur les glucides, Etapes 1 et 2 du Mandat, Mars 2007

[Consulté le 18.12.2013]

Disponible à partir de l'URL :

http://www.cannelle.com/CONSOMMATION/pdf/rptglucides_part3_chocolat.pdf

8: PLANETOSCOPE

Consommation et production de chocolat [Consulté le 18.12.2013]

Disponible à partir de l'URL :

<http://www.planetoscope.com/noel-noel-/1011-consommation-de-chocolat-en-france.html>

9: Ministère des affaires sociales et de la santé

GT Lipides Chocolat, 19 février 2008 [Consulté le 18.12.2013]

Disponible à partir de l'URL :

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Presentation_lipides_chocolat.pdf

10: ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, Alimentation, Environnement, Travail)

Tables CIQUAL [Consulté le 18.12.2013]

Disponible à partir de l'URL :

<http://www.afssa.fr/TableCIQUAL/>

11: L. DJOUSSE, P. HOPKINS, K. E. NORTH, J. S. PANKOW, D. K. ARNETT, R. CURTIS ELLISON.

Chocolate consumption is inversely associated with prevalent coronary heart disease : The National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study.

Clin Nutr 2011; 30 (2) : 182-187.

12: L.FERNANDEZ-MURGA, J.J TARIN, M.A. GARCIA-PEREZ, A. CANO.

The impact of chocolate on cardiovascular health.

Maturitas 2011; 69 (4) : 312-321.

13: S. B.LOTITO, L. ACTIS-GORETTA, M. LOURDES RENART, M. CALIGIURI, D. REIN, H. H. SCHMITZ et al.

Influence of oligomer chain length on the antioxidant activity of procyanidins.

Biochem Biophys Res Commun 2000; 276 (3) : 945-951.

14: F. M. STEINBERG, M. M. BEARDEN, C. L. KEEN.

Cocoa and chocolate flavonoïds: Implications for cardiovascular health.

J Am Diet Assoc. 2003; 103 (2) : 215-223.

15: WEIL J-H.

Biochimie générale, 9eme édition.

Paris: Editions Dunod ; DL 2001.

16: BORG J.

Biochimie métabolique, 2eme édition.

Paris: Ellipses ; 2008.

17: GIRAL P.

Les dyslipidémies au quotidien.

Paris : Phase 5 ; 2006.

18: HORN F.

Biochimie humaine.

Paris : Flammarion Mdecine-Science ; 2005.

19: BRUCKERT E.

Les hypercholestérolémies.

Montrouge ; London ; Rome : J. Libbey Eurotext ; 1997

20: Haut Comité de la santé publique

La santé en France

Paris : La Documentation Française; 2002

21: Ministère de la Santé

Données sur la situation sanitaire et sociale en France en 2003

Paris : La Documentation Française; 2004

22: PharmaEtudes

Les dyslipidémies

[Consulté le 16.01.2014]

Disponible à partir de l'URL :

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

23: J. FERRIERES

Prévalence des différentes dyslipidémies en France.

[Consulté le 10.01.2014]

Disponible à partir de l'URL :

<http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2010/11/0214.pdf>

24: Haute Autorité de la Santé

Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global, juin 2004.

[Consulté le 18.01.2014]

Disponible à partir de l'URL :

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Risque_cardio_vasculaire_rap.pdf

25 : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps)

Pris en charge thérapeutique du patient dyslipidémique, recommandations. Mars 2005

[Consulté le 08.01.2014]

Disponible à partir de l'URL :

http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/recommandations/Afssaps/2005/dyslipemie_reco.pdf

26: INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale)

Athérosclérose

[Consulté le 04/12/2013]

Disponible à partir de l'URL :

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

27: M. B. ENGLER, M. M. ENGLER.

The vasculoprotective effects of flavonoid-rich cocoa and chocolate.

Nutr Res 2004; 24 (9) : 695-706.

28 : Nouvelle société française d'athérosclérose

Le risque cardiovasculaire

[Consulté le 18.01.2014]

Disponible à partir de l'URL :

<http://www.nsfa.asso.fr/spip.php?article44>

29 : L. DI RENZO, M. RIZZO, F. SARLO, C. COLICA, L. IACOPINO, E. DOMINO et al.

Effects of dark chocolate in a population of Normal Weight Obese women: a pilot study.

Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17(16) : 2257-2266.

30: L. NANETTI, F. RAFFAELLI, A.L. TRANQUILLI, R. FIORINI, L. MAZZANTI, A. VIGNINI

Effect of consumption of dark chocolate on oxidative stress in lipoproteins and platelets in women and in men.

Appetite 2012; 58 (1) : 400-405.

31: M. MONAGAS, N. KHAN, C ANDRES-LACUEVA, R. CASAS, M. URPI-SARDA, R. LLORACH et al.

Effect of cocoa powder on the modulation of inflammatory biomarkers in patients at high risk of cardiovascular disease.

Am J Clin Nutr 2009; 90 (5) : 1144-1150.

32: J. BALZER, T. RASSAF, C. HEISS, P. KLEINBONGARD, T. LAUER, M MERX et al.

Sustained benefits in vascular function through flavanol-containing cocoa in medicated diabetic patients.

J Am Coll Cardiol 2008; 51 (22) : 2141-2149.

33: K. DAVISON, A.M. COATES, J.D. BUCKLEY, P.R.C HOWE

Effect of cocoa flavanols and exercise on cardiometabolic risk factors in overweight and obese subjects.

International J Obes 2008; 32 (8) : 1289-1296.

34: S. BABA, M. NATSUME, A. YASUDA, Y. NAKAMURA, T. TAMURA, N. OSAKABE et al.

Plasma LDL and HDL cholesterol and oxidized LDL concentrations are altered in normo- and hypercholesterolemic humans after intake of different levels of cocoa powder.

J Nutr 2007; 137 (6) : 1436-1441.

35: H.M.O. FAROUQUE, M. LEUNG, S.A. HOPE, M. BALDI, C. SCHECHTER, J.D. CAMERON et al.

Acute and chronic effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in subjects with coronary artery disease: a randomized double-blind placebo-controlled study.

Clin Sci (Lond) 2006; 111 (1) : 71-80.

36: S. BABA, N. OSAKABE, Y. KATO, M. NATSUME, A. YASUDA, T. KIDO et al.

Continuous intake of polyphenolic compounds containing cocoa powder reduces LDL oxidative susceptibility and has beneficial effects on plasma HDL-cholesterol concentrations in humans.

Am J Clin Nutr 2007; 85 (3) : 709-717.

37: D GRASSI, S. NECOZIONE, C. LIPPI, G. CROCE, L. VALERI, P. PASQUALETTI et al.

Cocoa reduces blood pressure and insulin resistance and improves endothelium-dependent vasodilation in hypertensives.

Hypertension 2005; 46 (2) : 398- 405.

38: J.MURSU, S. VOUTILAINEN, T. NURMI, T.H. RISSANEN, J.K. VIRTANEN, J. KAIKONNEN et al.

Dark chocolate consumption increases HDL cholesterol concentration and chocolate fatty acids may inhibit lipid peroxidation in healthy humans.

Free Radic Biol Med 2004; 37 (9) : 1531-1539.

39: Y.WAN, J.A. VINSON, T.D. ETHERTON, J. PROCH, S.A. LAZARUS, P.M. KRIS-ETHERTON

Effects of cocoa powder and dark chocolate on LDL oxidative susceptibility and prostaglandin concentrations in humans.

Am J Clin Nutr 2001; 74 (5) : 596-602.

40: N. OSAKABE, S. BABA, A. YASUDA, T. IWAMOTO, M. KAMIYAMA, H. ITAKURA et al.

Daily cocoa intake reduces the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation as demonstrated in healthy human volunteers.

Free Radic Res. 2001; 34 (1) : 93-99.

41: MATHUR S, DEVARAJ S, GRUNDY SM, JIALAL I.

Cocoa products decrease low density lipoprotein oxidative susceptibility but do not affect biomarkers of inflammation in humans.

J. Nutr 2002; 132 (12) : 3663-7.

42: REIN D, LOTITO S, HOLT RR, KEEN CL, SCHMITZ HH, FRAGA CG.

Epicatechin in human plasma: in vivo determination and effect of chocolate consumption on plasma oxidation status.

J. Nutr 2000; 130 (8S Suppl) : 2109S-14S.

43: J.C. STOCLET, V. SCHINI-KERTH

Flavonoïdes alimentaires et santé humaine.

Ann Pharm Fr 2011 ; 69 (2) : 78-90.

44: R.R. ALLEN, L.A. CARSON, C. KWIK-URIBE, E.M. EVANS, J.W. ERDMAN

Daily consumption of a dark chocolate containing flavanols and added sterol esters affects cardiovascular risk factors in a normotensive population with elevated cholesterol.

J Nutr 2008; 138 (4) : 725-731.

45: J.A. POLAGRUTO, J.F. WANG-POLAGRUTO, M.M BRAUN, L. LEE, C. KWIK-URIBE, C.L. KEEN

Cocoa flavanol-enriched snack bars containing phytosterols effectively lower total and low-density lipoprotein cholesterol levels.

J Am Diet Assoc 2006; 106 (111) : 1804-1813.

46: L'effet hypocholestérolémiant des stérols végétaux.

[Consulté le 23.01.2014]

Disponible à partir de l'URL :

<http://www.jim.fr/medecin/dossiers/npi/index.phtml?url=/Thematiques-sante/Sante-cardiovasculaire/Prise-en-charge-nutritionnelle/L-effet-hypocholesterolemiant-des-sterols-vegetaux>

TABLE DES ILLUSTRATIONS :

Figure 1 : Situation géographique de l'île de Guanaja	3
Figure 2 : Représentation aztèque de Quetzalcoatl.....	3
Figure 3 : Portrait d'Hernán Cortés	4
Figure 4 : Plantation de cacaoyer.....	10
Figure 5 : Racines de cacaoyer	11
Figure 6 : Feuilles de cacaoyer	12
Figure 7 : Fleur de cacaoyer.....	12
Figure 8 : Cabosses sur le tronc d'un cacaoyer.....	13
Figure 9 : Cabosse ouverte et ses fèves	13
Figure 10 : Quantités de produits chocolatés consommés en France en 2004.....	19
Figure 11 : Quantités de chocolat consommées selon l'âge (En gramme/jour)	19
Figure 12 : Structure chimique de l'acide stéarique	23
Figure 13 : Structure chimique de l'acide oléique	23
Figure 14 : Structure chimique de l'acide linoléique.....	24
Figure 15 : Structure chimique du saccharose	25
Figure 16 : Structure chimique du lactose	25
Figure 17 : Structure chimique du dextrose.....	26
Figure 18 : Structure chimique du fructose.....	26
Figure 19 : Structure chimique de base des flavonoïdes.....	29
Figure 20 : Sous-classes de la famille des flavonoïdes.....	29
Figure 21 : Structures chimiques des deux formes de monomères de flavanols	30
Figure 22 : HPLC des procyanidines retrouvées dans une pomme, du chocolat noir et du thé vert	31
Figure 23 : Structure chimique du groupe pyrocatéchol.....	33
Figure 24 : Structure chimique de la molécule de théobromine	34
Figure 25 : Structure chimique de la molécule de PEA.....	34
Figure 26 : Structure chimique du tryptophane	35
Figure 27 : Structure chimique de la caféine	35
Figure 28 : Structure chimique de la théophylline.....	36
Figure 29 : Structure générale des TAG	37
Figure 30 : Structure chimique du cholestérol.....	38
Figure 31 : Schéma de la biosynthèse du cholestérol	40

Figure 32 : Représentation schématique d'une lipoprotéine.....	41
Figure 33 : Représentation schématique d'un phospholipide	44
Figure 34 : Représentation d'un liposome, d'une micelle et d'une bicouche lipidique	44
Figure 35 : Représentation schématique du processus d'athérogénèse	59
Figure 36 : Définition du haut risque cardiovasculaire.....	63
Figure 37 : Exemple de calcul du RCVG en fonction du nombre de facteurs de risque associés	64
Figure 38 : Evaluation du risque de décès cardiovasculaire en 10 ans (Table Score)	65
Figure 39 : Objectifs thérapeutiques de la LDL-cholestérolémie en fonction du nombre de facteurs de risque	68
Figure 40 : Organigramme résumant la procédure de choix des articles.....	69
Tableau I : Composition nutritionnelle des différentes variétés de chocolat.....	21
Tableau II : Composition en micronutriments des différentes variétés de chocolat.....	28
Tableau III : Contenu en flavanols monomériques dans le chocolat, la pomme, le thé et le vin rouge	31
Tableau IV : Caractéristiques des différentes lipoprotéines	43
Tableau V : Valeurs usuelles des paramètres lipidiques chez un sujet sans facteur de risque cardiovasculaire	46
Tableau VI : Valeurs attendues de la LDL-Cholestérolémie en fonction du nombre de facteurs de risque cardiovasculaire.....	46
Tableau VII : Caractéristiques des différentes dyslipidémies.....	50
Tableau VIII : Principales causes des dyslipidémies secondaires	51
Tableau IX : Evaluation du risque cardiovasculaire global	61
Tableau X : Résumé des caractéristiques de l'étude.....	70
Tableau XI : Cholestérolémie totale avant et après ingestion de cacao.....	75
Tableau XII : LDL-Cholestérolémie avant et après ingestion de cacao	76
Tableau XIII : HDL-Cholestérolémie avant et après ingestion de cacao	76
Tableau XIV : Triglycéridémie avant et après ingestion de cacao	76
Tableau XV : Cholestérolémie totale (CT) avant et après ingestion de cacao dans les groupes expérimentaux et contrôle, en mmol/L	78

Tableau XVI : HDL-Cholestérolémie (HDL-C) avant et après ingestion de cacao dans les groupes expérimentaux et contrôle, en mmol/L	79
Tableau XVII : LDL-Cholestérolémie (LDL-C) avant et après ingestion de cacao dans les groupes expérimentaux et contrôle, en mmol/L	80
Tableau XVIII : Triglycéridémie (TAG) avant et après ingestion de cacao dans les groupes expérimentaux et contrôle, en mmol/L	81
Tableau XIX : Variations des paramètres lipidiques en fonction de différents critères, en mmol/L.....	83
Tableau XX : VLDL-Cholestérolémie (VLDL-C) avant et après ingestion dans les groupes expérimentaux et contrôle, en mmol/L	85
Tableau XXI : LDL oxydées avant et après ingestion de cacao, en unités/L	86
Tableau XXII : Caractéristiques des études analysant l'effet des phytostérols	89
Tableau XXIII : Résultats de l'étude de Polagruto et al	90
Tableau XXIV : Résultats de l'étude d'Allen et al	91

TABLE DES MATIERES :

INTRODUCTION	1
1. LE CHOCOLAT	2
1.1. Historique	2
1.1.1. Le chocolat dans le nouveau monde	2
1.1.2. Un monopole espagnol	4
1.1.3. Le chocolat à la conquête de l'Europe	5
1.1.4. La France et le chocolat	6
1.1.5. L'ère de l'industrialisation	6
1.2. Botanique	8
1.2.1. Classification	8
1.2.2. Environnement	9
1.2.3. Description	10
1.2.3.1. L'arbre	10
1.2.3.2. Les feuilles	11
1.2.3.3. Les fleurs	12
1.2.3.4. Les fruits	12
1.3. Fabrication du chocolat	13
1.3.1. La cueillette	13
1.3.2. L'écabossage	14
1.3.3. La fermentation	14
1.3.4. Le séchage	15
1.3.5. Le nettoyage	15
1.3.6. La torréfaction	15
1.3.7. Le concassage, le tamisage et le broyage affinage	16
1.3.8. Ajout d'ingrédients et conchage	16
1.3.9. Tempérage	17
1.4. Variétés de chocolat	17
1.4.1. Le chocolat noir	17
1.4.2. Le chocolat au lait	17
1.4.3. Le chocolat blanc	18
1.5. Consommation du chocolat en Europe	18

1.6. Intérêts nutritionnels du chocolat	20
1.6.1. Valeur nutritionnelle.....	20
1.6.2. Index glycémique	21
1.6.3. Composition en macronutriments.....	22
1.6.3.1. Les lipides	22
1.6.3.1.1. Le beurre de cacao	22
1.6.3.1.2. Autres matières grasses.....	24
1.6.3.2. Les glucides	24
1.6.3.3. Les protéines	27
1.6.4. Composition en micronutriments	27
1.6.4.1. Les flavonoïdes	28
1.6.4.2. La théobromine	33
1.6.4.3. Autres composés	34
 2. LES DYSLIPIDEMIES	37
2.1. Les lipides sanguins	37
2.1.1. Description des lipides sanguins	37
2.1.1.1. Les triglycérides.....	37
2.1.1.2. Le cholestérol.....	38
2.1.1.3. Les phospholipides	43
2.1.2. Valeurs usuelles.....	45
2.2. Les dyslipidémies et leurs conséquences	47
2.2.1. Classification des dyslipidémies.....	48
2.2.1.1. Dyslipidémies primitives	48
2.2.1.2. Dyslipidémies secondaires.....	51
2.2.2. Facteurs de risque cardiovasculaires	52
2.2.2.1. Facteurs de risque constitutionnels	53
2.2.2.2. Facteurs de risque environnementaux	54
2.2.2.2.1. Facteurs de risque comportementaux.....	54
2.2.2.2.2. Déterminants biochimiques et biophysiques.....	56
2.2.3. Pathologies cardiovasculaires entraînées	57
2.3. Implication des dyslipidémies dans l'évaluation du risque cardiovasculaire	61
2.3.1. Evaluation du risque cardiovasculaire global	61
2.3.2. Prise en charge du patient dyslipidémique	65

2.3.2.1.Prévention primaire	65
2.3.2.2.Prévention secondaire	66
3. PROPRIETES ET EFFETS DU CHOCOLAT NOIR.....	68
3.1.Normalisation du profil lipidique.....	68
3.1.1. Etude de la cholestérolémie totale, la HDL-Cholestérolémie, la LDL- Cholestérolémie et de la triglycéridémie	68
3.1.1.1.Analyse des études relevant les différences des paramètres lipidiques après un temps T	75
3.1.1.2. Analyse des études relevant les variations des paramètres lipidiques du groupe expérimental par rapport au groupe contrôle.....	77
3.1.2. Etudes d'autres paramètres.....	85
3.1.2.1. Etudes des VLDL	85
3.1.2.2. Etude de la résistance des lipides à l'oxydation	86
3.1.2.3. Etude des LDL oxydées.....	86
3.2. Mécanismes d'action.....	87
3.2.1. Pouvoir antioxydant du chocolat.....	87
3.2.2. Etude de l'intérêt des phytostérols	87
3.3.Effets bénéfiques sur les pathologies cardiovasculaires	92
CONCLUSION.....	93
Bibliographie.....	94
Table des illustrations	102
Table des matières.....	105
Annexe :	
• Liste des abréviations.....	108

ANNEXE :

Liste des abréviations :

ACAT : Acyl-CoA Cholestérol Acyl transférase

ADN : Acide desoxyribonucléique

AG : Acide gras

AGI : Acide gras insaturé

AGMI : Acide gras monoinsaturé

AGPI : Acide gras polyinsaturé

AGS : Acide gras saturé

AVC : Accident vasculaire cérébral

CE : Cholestérol estérifié

CEL : Carboxyl ester lipase

CT : Cholestérol total

EAL : Exploration d'une anomalie lipidique

eNOS : NO synthase endothéliale

FdR : Facteur de risque

GMPC : Guanosine monophosphate cyclique

HCSP : Haut comité de la santé publique

HDL : High density lipoprotein

HMG-CoA : Hydroxy-méthyl-glutarate-CoA

HPLC: High-performance liquid chromatography

HTA: Hypertension artérielle

IDL: Intermediate density lipoprotein

IDM: Infarctus du myocarde

IMC: Indice de masse corporelle

LDL: Low density lipoprotein

LPL: Lipoprotéine lipase

NO : Oxyde nitrique

OMS : Organisation mondiale de la santé

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

PEA: Phényléthylamine

RCVG: Risque cardiovasculaire global

Se : Sérum

TAG: Triacylglycéride

VLDL: Very low density protein