



HAL
open science

Rôle de la vitamine E dans la prévention du risque cardiovasculaire

Alexandra Testud

► **To cite this version:**

Alexandra Testud. Rôle de la vitamine E dans la prévention du risque cardiovasculaire. Sciences pharmaceutiques. 2001. dumas-01236970

HAL Id: dumas-01236970

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01236970>

Submitted on 2 Dec 2015

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

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

AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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



1^{er} exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GENOBLE

2001

N° D'ordre 7031

ROLE DE LA VITAMINE E
DANS LA PREVENTION DU RISQUE
CARDIOVASCULAIRE

THESE

Présentée pour l'obtention du
DOCTORAT EN PHARMACIE

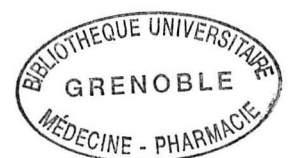
DIPLOME D'ETAT

Par
Mlle TESTUD Alexandra
Née le 1^{er} Février 1975
A AUBENAS (Ardèche)

Thèse soutenue publiquement à la faculté de
Pharmacie de Grenoble
Le 11 Juillet 2001

Devant le jury composé de

Mme ROUSSEL, Professeur et Président du jury
M. BOIZEL, Médecin
M. LAPORTE, Maître de conférence



**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GENOBLE**

2001

N° D'ordre

**ROLE DE LA VITAMINE E
DANS LA PREVENTION DU RISQUE
CARDIOVASCULAIRE**

THESE

Présentée pour l'obtention du
DOCTORAT EN PHARMACIE

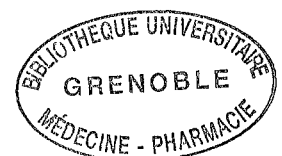
DIPLOME D'ETAT

Par
Mlle TESTUD Alexandra
Née le 1^{er} Février 1975
A AUBENAS (Ardèche)

Thèse soutenue publiquement à la faculté de
Pharmacie de Grenoble
Le 11 Juillet 2001

Devant le jury composé de

Mme ROUSSEL, Professeur et Président du jury
M. BOIZEL, Médecin
M. LAPORTE, Maître de conférence



REMERCIEMENTS

Au président du jury

Madame le Professeur A.M ROUSSEL,
Qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse,
Je la remercie pour ses enseignements au cours de mes études,
Je tiens à lui exprimer toute ma reconnaissance pour sa disponibilité, ses
conseils éclairés et pour m'avoir guidée pendant la rédaction de cette thèse.

Aux membres du jury

Monsieur BOIZEL et Monsieur LAPORTE,
Je les remercie pour le temps qu'ils ont consacré à la lecture de mon travail et
pour leur présence dans ce jury.

Qu'ils reçoivent ici l'expression de ma profonde gratitude.

A mes parents,

Je les remercie pour leur confiance

Pour le soutien et l'aide qu'ils m'ont apportés

Tout au long de mes années d'études,

Qu'ils soient assurés de toute ma tendresse et mon amour.

A Stéphane,

Pour sa patience et ses encouragements

En témoignage de mon amour.

A ma sœur,

A toute ma famille,

A mes amis.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

ALARY	<i>Josette</i>	<i>Chimie Analytique</i>
BAKRI	<i>Abdelaziz</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>
BENOIT-GUYOD	<i>Jean-Louis</i>	<i>Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie</i>
CALOP	<i>Jean</i>	<i>Pharmacie Clinique et Bio-technique</i>
CUSSAC	<i>Max</i>	<i>Chimie Thérapeutique</i>
DECOUT	<i>Jean-Luc</i>	<i>Chimie Générale</i>
DEMENGE	<i>Pierre</i>	<i>Physiologie/Pharmacologie</i>
DROUET	<i>Emmanuel</i>	<i>Microbiologie-Immunologie</i>
FAVIER	<i>Alain</i>	<i>Biochimie</i>
GOULON	<i>Chantal</i>	<i>Physique-Pharmacie</i>
GRILLOT	<i>Renée</i>	<i>Parasitologie</i>
MARIOTTE	<i>Anne-Marie</i>	<i>Pharmacognosie</i>
RIBUOT	<i>Christophe</i>	<i>Physiologie-Pharmacologie</i>
ROUSSEL	<i>Anne-Marie</i>	<i>Biochimie</i>
SEIGLE-MURANDI	<i>Françoise</i>	<i>Botanique et Cryptogamie</i>
STEIMAN	<i>Régine</i>	<i>Biologie Cellulaire</i>
WOUESSIDJEWÉ	<i>Denis</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>

ROLE DE LA VITAMINE E DANS LA PREVENTION DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

INTRODUCTION	13
PREMIERE PARTIE : LA VITAMINE E : STRUCTURE, METABOLISME, BESOINS, ROLES BIOLOGIQUES	15
1. La vitamine E : structure et métabolisme	15
1.1. Définition	15
1.2. Historique	15
1.3. Description	19
1.3.1. Structure chimique, nomenclature et isomères	19
1.3.2. Propriétés physico-chimiques	21
1.3.2.1. Propriétés physiques	21
1.3.2.2. Propriétés chimiques	21
1.3.3. Relations structure / activité	22
1.4. Métabolisme	24
1.4.1. Absorption intestinale et sécrétion sur les chylomicrons	24
1.4.2. Transport et distribution	28
1.4.3. Devenir et stockage	34
1.4.4. Catabolisme et excrétion	35
2. La vitamine E : apports nutritionnels et statut	36
2.1. Sources	36
2.1.1. Sources alimentaires	37
2.1.1.1. Teneur en vitamine E des aliments	37
2.1.1.2. Effets des technologies sur le contenu en vitamine E des aliments	40
2.1.1.3. Biodisponibilité	42
2.1.1.4. Addition de vitamine E aux aliments	42
2.1.1.4.1. Du processus de restauration au processus de fortification	42
2.1.1.4.2. Conservation des aliments	43
2.1.1.5. Diététique	44
2.1.2. Sources médicamenteuses	46
2.1.2.1. Spécialités contenant comme principe actif de la vitamine E	46
2.1.2.2. Spécialités contenant comme excipient de la vitamine E	49
2.2. Besoins nutritionnels, apports nutritionnels recommandés ou conseillés, consommation et statut vitaminique E	50
2.2.1. Unités de mesure	50
2.2.2. Besoins nutritionnels	51
2.2.3. Apports nutritionnels recommandés ou conseillés	52

2.2.4. Consommation et statut vitaminique E	59
2.3. Variations pathologiques	61
2.3.1. De l'état précairentiel à l'état carentiel	61
2.3.2. Origine des déficits	62
2.3.2.1. Déficit d'apport	62
2.3.2.2. Déficit par pathologie digestive	62
2.3.2.3. Déficit par anomalies de transport ou de captation	63
2.3.3. Statuts biologiques déficients	67
3. La vitamine E : rôles biologiques	68
3.1. Effets biologiques	68
3.1.1. Pouvoir antioxydant de la vitamine E	68
3.1.1.1. Toxicité des radicaux libres : la peroxydation lipidique	68
3.1.1.2. Mécanisme de l'action antioxydante de la vitamine E	78
3.1.1.3. Devenir du radical tocophéroxyl	79
3.1.2. Action de la vitamine E sur les membranes	82
3.1.2.1. Effet antioxydant des tocophérols dans les membranes biologiques	82
3.1.2.2. Effets dérivant des interactions physico-chimiques des tocophérols avec les constituants des membranes	83
3.1.3. Action sur divers systèmes enzymatiques	88
3.1.4. Action sur les cellules présentes dans la paroi vasculaire	90
3.1.5. Action sur les cellules intervenant dans l'immunité	93
3.1.6. Action sur les plaquettes	94
3.1.7. Relations entre la vitamine E et divers constituants	96
3.1.7.1. Vitamine C	96
3.1.7.2. Glutathion, sélénium et acides aminés soufrés	98
3.1.7.3. Coenzyme Q	101
3.1.7.4. Vitamine A	104
3.1.7.5. Globules rouges	104
3.2. Vitamine E et environnement	105
3.2.1. Influence des xénobiotiques	105
3.2.2. Les toxiques au quotidien	105
3.2.2.1. Alcool éthylique	105
3.2.2.2. Exposition à la fumée de cigarettes	106
3.3. Toxicité de la vitamine E	108
3.3.1. Etudes animales	109
3.3.2. Etudes humaines	111

DEUXIEME PARTIE : LA VITAMINE E ET LA PREVENTION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE 116

1. Place de la vitamine E dans diverses pathologies et dans le quotidien	116
1.1. Réduction du risque cardiovasculaire	116
1.2. Réduction du risque de cancer	116
1.3. Ralentissement du processus de vieillissement	117

1.4. Réduction du risque de formation de la cataracte	119
1.5. Réduction du stress oxydatif induit par l'effort physique	119
1.6. Réduction des effets nocifs de la pollution atmosphérique	120
2. L'athérosclérose	120
2.1. Introduction et définitions	120
2.2. Description	122
2.3. Facteurs de risque	127
2.4. Pathogénie de l'athérosclérose : hypothèse de l'oxydation des LDL	132
3. Bases théoriques de l'action bénéfique de la vitamine E vis à vis de l'athérosclérose	137
3.1. Activité bénéfique de la vitamine E liée à ses propriétés antioxydantes intrinsèques	137
3.1.1. Considérations théoriques	137
3.1.2. Effets de la vitamine E sur l'oxydation des lipoprotéines : les études in vitro	138
3.2. Activité bénéfique de la vitamine E non liée à ses propriétés antioxydantes	140
4. Etudes utilisant des modèles animaux	142
5. Résultats des études épidémiologiques	144
5.1. Statuts en vitamine E et indicateurs d'atteintes cardiovasculaires	144
5.2. Grandes études de cohorte sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire	146
5.3. Etudes d'intervention nutritionnelle randomisées	150
5.3.1. Linxian General Population Trial	151
5.3.2. The Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study (ATBC)	151
5.3.3. Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS)	153
5.3.4. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI)	154
5.3.5. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE)	155
5.3.6. Autres études	155
CONCLUSION	159
BIBLIOGRAPHIE	161
ANNEXES	178
ABBREVIATIONS	192

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Liste des tableaux

Tableau 1. Structure des tocophérols naturels	19
Tableau 2. Structure des tocotriénols naturels	20
Tableau 3. Activités respectives des différents tocophérols et tocotriénols	22
Tableau 4. Propriétés et composition des lipoprotéines plasmatiques	26
Tableau 5. Concentration de vitamine E (RRR- α -tocophérol) dans les tissus humains	33
Tableau 6. Teneur moyenne, minimale et maximale en vitamine E	39
Tableau 7. Effets du raffinage sur la teneur en vitamine E	40
Tableau 8. Correspondances entre les unités de mesure de la vitamine E	51
Tableau 9. Relation entre les besoins en vitamine E et la sensibilité calculée relative des lipides des muscles tissulaires à la peroxydation	54
Tableau 10. Comparaison des valeurs retenues par différents pays et organisations internationales	55
Tableau 11. Termes utilisés dans l'Union européenne et aux Etats-Unis pour qualifier les apports nutritionnels de référence pour une population donnée	56
Tableau 12. Apports quotidiens conseillés ou recommandés en vitamine E pour différents sujets	58
Tableau 13. Récapitulatif des données sur l'apport en vitamine E (mg.j ⁻¹) des adultes, issues de cinq enquêtes alimentaires conduites en France entre 1986 et 1996	60
Tableau 14. Mutations d'hypobétalipoprotéïnémie	65
Tableau 15. Vitamine E plasmatique et rapport vitamine E/lipides chez 48 patients avec une hépatite virale	67
Tableau 16. Effets de la vitamine E sur les fonctions plaquettaire	94
Tableau 17. Etudes sur la toxicité orale aiguë de la vitamine E	109
Tableau 18. Etudes sur la toxicité orale subaiguë de la vitamine E	110
Tableau 19. Etudes sur la toxicité subaiguë et subchronique de la vitamine E	110
Tableau 20. Etudes sur la toxicité chronique et la carcinogénicité de la vitamine E	111
Tableau 21. Etudes sur la tératogenèse et la toxicité reproductive de la vitamine E	111
Tableau 22. Etudes avec de la vitamine E orale chez des sujets humains sans contrôles stricts	112
Tableau 23. Etudes en double aveugle avec de la vitamine E orale chez des sujets humains	112
Tableau 24. Modes de génération de radicaux dans la sénescence	114
Tableau 25. Causes de mortalité dans le monde en 1997 (Données de 1998 de l'OMS)	121
Tableau 26. Définition des lésions aux différents stades de l'histoire naturelle de l'athérosclérose dans la classification de l'AHA	123
Tableau 27. Evidence épidémiologique étayant le lien entre cholestérolémie et maladie coronaire. La comparaison des cholestérolémies de sujets japonais vivant au Japon, à Hawaii ou aux Etats-Unis est corrélée à la survenue d'événements coronaires	129
Tableau 28. Probabilité pour un homme de 50 ans d'avoir une maladie coronaire dans les 5 ans en fonction de différents facteurs de risque (d'après l'étude prospective parisienne)	131
Tableau 29. Effet de différentes doses d' α -tocophérol sur les niveaux en antioxydants du plasma et des LDL	140

Tableau 30. Coefficients de corrélation partielle entre les concentrations en vitamine E du sérum et des LDL (ajustés pour les lipides) et la sévérité globale de la sténose coronaire	144
Tableau 31. Moyenne par sujet (intervalle de confiance 95%) du changement du pourcentage de diamètre obstrué du vaisseau à cause de la sténose (pourcentage du diamètre de sténose, %S) déterminé par angiographie coronaire quantitative et divisé par une prise de haut et faible niveaux de supplémentation en vitamine E et C	145
Tableau 32. Taux annualisé de changement de l'épaisseur intima-média (mm/an) entre des groupes avec de hautes et faibles prises de vitamine E et C	145
Tableau 33. Moyenne ajustée de l'épaisseur de la paroi de l'artère carotide (mm) par groupe d'âge et quintile de prise alimentaire antioxydante : L'étude ARIC, 1986-1989, Femmes (A) et Hommes (B)	146
Tableau 34. Risque relatif de maladie coronaire, en fonction du groupe quintile concernant la prise de vitamine E parmi 39 910 hommes professionnels de santé	147
Tableau 35. Risque relatif, ajusté pour l'âge, de maladie coronaire majeure en fonction du groupe quintile concernant la prise de vitamine E totale et la prise de vitamine E à partir de sources alimentaires	148
Tableau 36. Risque relatif de mortalité par maladie coronaire parmi des personnes dans des tertiles de prise alimentaire de vitamines antioxydantes	148
Tableau 37. Risque relatif, ajusté pour l'âge et le sexe (95% CI) de décès en fonction de l'utilisation des suppléments de vitamine par 11 178 hommes et femmes	149
Tableau 38. Risque relatif (95% CI) de décès par maladie coronaire, en fonction du quintile concernant la prise de vitamine E à partir d'aliments parmi des femmes post-ménopausées qui ne prenaient pas de suppléments vitaminiques (1986-1992)	149
Tableau 39. Risque relatif de décès par cause (95% CI) selon le type de supplémentation en vitamines et minéraux	151
Tableau 40. Incidence et risque relatif d'angine de poitrine en fonction de la supplémentation avec de la vitamine E ou du bêta-carotène	153
Tableau 41. Distribution des infarctus du myocarde non mortels et des décès par cause dans chaque groupe de traitement	154
Tableau 42. Profil d'efficacité d'ensemble du traitement par la vitamine E (A) et par la vitamine E + AGPI n-3 (B)	154
Tableau 43. Incidence des premiers résultats et des décès de toute cause	155

Liste des figures

Figure 1. Stéréoisomères de l'alpha-tocophérol	23
Figure 2. Concentration plasmatique d'alpha-tocophérol en fonction du temps après administration (jours 0-10) de d ₃ -RRR-alpha-tocopheryl acétate (o) et de d ₆ -all-rac-alpha-tocopheryl acétate (◇) chez six sujets. $x \pm SEM$	24
Figure 3. Concentration dans les globules rouges d'alpha-tocophérol en fonction du temps après administration (jours 0-10) de d ₃ -RRR-alpha-tocopheryl acétate (o) et de d ₆ -all-rac-alpha-tocopheryl acétate (◇) chez six sujets. $x \pm SEM$	24
Figure 4. Discrimination entre différentes formes de vitamine E	25
Figure 5. Représentation schématique de la digestion et de l'absorption lipidique	26
Figure 6. Représentation schématique de la synthèse des chylomicrons dans la cellule intestinale	27
Figure 7A et B. Transport de la vitamine E durant le catabolisme des chylomicrons et des VLDL	28
Figure 8. Rôle de la lipoprotéine lipase dans la régulation du métabolisme des lipoprotéines	28
Figure 9. Métabolisme des lipoprotéines	30
Figure 10. Représentation schématique d'une VLDL	31
Figure 11. Représentation schématique proposée pour l'interaction de la vitamine E et de l'acide arachidonique	31
Figure 12. Métabolisme de la vitamine E	36
Figure 13. Risques théoriques de déficience dans une population en fonction de la place de la médiane (ou de la moyenne) des apports en un nutriment par rapport aux ANC	57
Figure 14. Absorption de la vitamine E avec et sans acide ursodéoxycholique	63
Figure 15. Domaines fonctionnels de l'apo B	64
Figure 16. Structure du gène et « editing » de l'apo B	64
Figure 17. La protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTP)	66
Figure 18. Phases de la lipoperoxydation	70
Figure 19. Production et devenir du MDA dans l'organisme	72
Figure 20. Formation du pentane	73
Figure 21. Réaction du malondialdéhyde avec des produits contenant un groupement NH ₂	74
Figure 22. Points d'action des protecteurs anti-oxygène	77
Figure 23. Devenir du radical alpha-tocophéryle	80
Figure 24. Action pro-oxydante de l'alpha-tocophérol	81
Figure 25. L'alpha-tocophérol dans une hémicouche de phosphoryl choline (PZ : zone polaire ; HB : ceinture d'hydrogène ; HC : région hydrophobe ; ε : constante diélectrique)	84
Figure 26. Représentation des complexes alpha-tocophérol et PMC avec des acides gras dans la bicouche lipidique	87
Figure 27. Action de la vitamine E au niveau des membranes	88
Figure 28. A : Effet de la supplémentation en alpha-tocophérol sur la libération de l'anion superoxyde	91
B : Effet de la supplémentation en alpha-tocophérol sur l'adhésion endothéliale des monocytes	91
Figure 29. Effet de la supplémentation en alpha-tocophérol sur la libération d'IL-1β à partir de monocytes activés	91
Figure 30. Relation vitamine E/vitamine C	97

Figure 31. Relation entre la vitamine E et le glutathion	101
Figure 32. Système quinone-hydroquinone agissant comme transporteur d'hydrogène	102
Figure 33. Modèle de TMP (tocophérol-mediated peroxidation) pour l'oxydation et l'antioxydation des lipides des LDL	103
Figure 34. Gamme de dose appropriée physiologique et toxicologique de vitamine E pour une prise orale journalière dans l'espèce humaine	109
Figure 35. Lésion de type I. Quelques cellules spumeuses (flèches) isolées dans l'intima de l'aorte d'un enfant. (X 100)	124
Figure 36. Lésion de type II : aspect macroscopique de stries lipidiques aortiques orientées parallèlement au flux sanguin	124
Figure 37. Lésion de type II : aspect histologique d'une strie lipidique caractérisé par une accumulation focale de cellules spumeuses sous l'endothélium. (X 40)	124
Figure 38. Lésion de type III : accumulation d'une petite quantité de lipides extracellulaires (flèche) sous les cellules spumeuses, sans formation d'un centre lipidique. (X 100)	125
Figure 39. Lésion de type IV : formation d'un centre lipidique (flèche) sous la couche de cellules spumeuses dans l'intima aortique. (X 100)	125
Figure 40. Lésions de type Va : vue histologique d'une plaque d'athérosclérose coronaire sténosante avec un centre lipidique (étoile) abondant entouré d'une chape fibreuse (flèches). (X 20)	125
Figure 41. Lésion de type Vb et c correspondant à une plaque fibreuse calcifiée caractérisée par l'absence de centre lipidique et par une calcification (flèche). M : média. (X 40)	126
Figure 42. Lésion de type VIa : multiples plaques d'athérosclérose ulcérées confluentes sur l'aorte abdominale et la bifurcation iliaque	126
Figure 43. Lésion de type VIb : vue histologique d'une hémorragie intraplaque (étoile) associée à une ulcération de la chape fibreuse (flèche). (X 20)	126
Figure 44. Lésion de type VIc : thrombose occlusive sur plaque d'athérosclérose coronaire. Cette thrombose est récente sans aucune organisation. (X 20)	126
Figure 45. Prévalence de la maladie coronaire et de l'artériopathie des membres inférieurs en fonction de l'âge	128
Figure 46. Risque relatif de maladie coronaire selon 5 catégories de pression artérielle systolique et diastolique	128
Figure 47. Risque relatif de mortalité cardio-vasculaire (vert clair) et de maladie coronaire (vert foncé) selon la consommation de tabac (US Veterans Study, 1954-69)	129
Figure 48. Fonction de risque dérivée de l'étude Framingham	131
Figure 49. Développement initial de l'athérosclérose et le rôle des LDL oxydées	133
Figure 50. Rôle des LDL oxydées dans l'athérosclérose et les méthodes pour détecter les changements aux différents stades du processus	135
Figure 51. Augmentation des teneurs du plasma et des LDL en vitamine E et de la protection des LDL contre l'oxydation en fonction de la supplémentation en vitamine E (en mg d'alpha-tocophérol) de sujets sains	139
Figure 52. Effet de la vitamine E alimentaire sur les paramètres de l'oxidabilité cuivre-induite des LDL in vitro	142
Figure 53. Evaluation angiographique de l'angioplastie et les effets de la vitamine E sur la resténose	143
Figure 54. Démonstration de l'existence d'une corrélation inverse entre la mortalité par cardiopathie ischémique entre 40 et 59 ans et les médianes des logarithmes des taux d'alpha-tocophérol, ajustés pour les taux de lipides	144
Figure 55. Décès et taux de mortalité (pour 10 000 personnes/an), selon la cause de décès, parmi les participants qui recevaient des suppléments de vitamine E et ceux qui n'en	

recevaient pas (tableau supérieur) et parmi les participants qui recevaient des suppléments de bêta-carotène et ceux qui n'en recevaient pas (tableau inférieur) ————— 152

Figure 56. L'analyse de survie de Kaplan-Meier pour les événements cardiovasculaires majeurs, les infarctus du myocarde non mortels et les décès cardiovasculaires ————— 153

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Plus de 70 ans après sa découverte, la vitamine E reste la moins connue des vitamines liposolubles mais l'intérêt porté à cette vitamine ne cesse de s'amplifier grâce aux meilleures performances des méthodes de dosage et à la définition plus précise de ses cibles métaboliques.

Actuellement, cette vitamine semble pouvoir agir sur de nombreuses pathologies concernées par le stress oxydatif et notamment les maladies cardiovasculaires.

Or, si depuis le début du siècle, l'espérance de vie moyenne des populations des pays industrialisés s'est allongée de manière significative parallèlement au vieillissement de nos populations, on observe aussi une augmentation de la fréquence de la mortalité liée aux affections cardiovasculaires.

Tout ceci explique les nombreuses recherches et publications concernant les molécules susceptibles de prévenir ou même de traiter ces maladies cardiovasculaires et un intérêt tout particulier est porté à la vitamine E.

Le but de cette thèse va donc être d'essayer de faire une synthèse des connaissances actuelles concernant cette vitamine E.

Ainsi, dans une première partie plutôt descriptive, nous aborderons la structure, le métabolisme et les besoins de cette vitamine E et nous développerons ses divers rôles biologiques.

Puis, dans une deuxième partie, nous tenterons de faire une mise au point sur les travaux concernant le rôle de cette vitamine E dans la prévention du risque cardiovasculaire ; ceci par l'intermédiaire d'études utilisant des modèles animaux et de nombreuses études épidémiologiques.

PREMIERE PARTIE

LA VITAMINE E : STRUCTURE, METABOLISME, BESOINS, ROLES BIOLOGIQUES

PREMIERE PARTIE : LA VITAMINE E : STRUCTURE, METABOLISME, BESOINS, ROLES BIOLOGIQUES

1. La vitamine E : structure et métabolisme

1.1. Définition

Les vitamines sont des substances organiques de faible poids moléculaire, n'ayant aucune valeur énergétique intrinsèque, agissant à faible dose, jouant un rôle capital, «vital» au sein des cellules et que les animaux dits supérieurs (les vertébrés, sauf les poissons) et l'homme sont incapables de synthétiser ; ils doivent donc s'en procurer par l'intermédiaire de leur alimentation où elles se trouvent à l'état de traces. Cette définition n'est pas parfaitement rigoureuse : certaines d'entre elles, par exemple la vitamine D, peuvent parfois être biosynthétisées par l'homme. Mais même dans ces cas, un apport extérieur est toujours bénéfique, sinon indispensable.

Treize composés répondant à cette définition sont classiquement répartis en vitamines hydrosolubles et en vitamines liposolubles en fonction de leur solubilité dans l'eau et les solvants organiques. La vitamine E, qui nous intéresse plus particulièrement, appartient au groupe des vitamines liposolubles.

Les vitamines sont en fait un groupe chimiquement très hétérogène. Leur activité biochimique est liée à une structure de base et à une zone définie de la molécule. (104), (273)

1.2. Historique

Plus de 70 ans après sa découverte, la vitamine E reste la moins connue des vitamines liposolubles. Elle a fourni de grands espoirs, des déceptions aussi mais les mystères qui l'entourent encore font qu'elle suscite toujours de l'intérêt.

Dès 1920, l'existence d'un facteur X avait été pressentie par Mattil et Conklin car ces auteurs avaient remarqué qu'un régime exclusivement lacté s'accompagnait chez le rat blanc d'une croissance lente et plus tard d'un arrêt de la reproduction et que celle-ci ne pouvait être restaurée par aucune des vitamines connues à l'époque (A, B, C et D).

C'est en 1922 que Evans et Bishop constatèrent que le facteur en cause était liposoluble, qu'il était présent dans les feuilles de salade et les germes de blé (surtout l'huile extraite du germe de blé) et qu'il permettait la reproduction chez les rats nourris avec un régime artificiel. Son absence de l'alimentation entraînait la résorption et la mort fœtale chez les rats femelles (chez qui la fécondation était cependant possible) et la stérilité (atrophie testiculaire) chez les rats mâles.

Dans des travaux ultérieurs, Evans et Bishop (1923) montrèrent que le facteur X se trouvait non seulement dans le germe de blé mais aussi dans l'alfa-alfa, le foin, la viande fraîche et la graisse de lait.

C'est Sure (1924) qui le premier démontra clairement que ce facteur devait être considéré comme une nouvelle vitamine et il la désigna par la lettre E, la suivante de la série.

En 1927, Evans et Bure publièrent une brochure qui fit le point des connaissances sur cette nouvelle vitamine et fut le point de départ de nombreux travaux.

Les premiers travaux entrepris portèrent sur les anomalies dans les systèmes de reproduction associées à un déficit en vitamine E et cette vitamine devint rapidement la vitamine «antistérilité».

Jusqu'en 1928, la vitamine E fut considérée uniquement comme une vitamine nécessaire pour une fertilité normale, mais à partir de ce moment une série de recherches montrèrent qu'elle avait un champ d'action beaucoup plus vaste.

- Evans et Burr (1928) observent que les jeunes rats suçant le lait d'une mère soumise à un régime carencé en vitamine E font des paralysies.
 - Goetsch et Pappenheimer (1931) provoquent chez le cobaye et le lapin lorsqu'ils sont carencés en vitamine E une dystrophie musculaire primaire avec nécroses extensives des muscles squelettiques qui au point de vue histologique est identique à la dystrophie musculaire progressive que l'on voit chez l'homme.
 - Ringsted (1935) et Einarson et Ringsted (1938) publient des études très complètes sur les effets de la carence en vitamine E sur le système nerveux central du rat adulte. Ils suggèrent que les lésions qu'ils observent sont semblables à celles que l'on rencontre dans la sclérose latérale amyotrophique chez l'homme et dans le taber dorsal.
- On observe aussi l'apparition d'encéphalomalacie dans le cerveau en maturation de poussins carencés en vitamine E.

En 1936, Evans, Emerson et Emerson rapportèrent l'isolement à partir d'huile de germe de blé d'un composé ayant une activité biologique, de formule moléculaire $C_{29}H_{50}O_2$ et proposèrent le nom d' α -tocophérol, à partir du grec «tokos» qui signifie naissance d'enfant et du verbe «pherein» qui signifie porter. Le suffixe «ol» indique que ce produit contient un groupement hydroxyle.

Puis ils montrèrent la présence dans les huiles végétales de deux autres phénols ayant une activité moindre : les β - et γ - tocophérols.

Le couronnement de cette première phase fut atteint lorsqu'en 1938, indépendamment et simultanément, Karrer à Zurich et Fernholz aux Etats-Unis déchiffrèrent la formule structurale de la vitamine E. La réalité de celle-ci fut prouvée quand quelques mois plus tard Karrer *et al* (1938) en réalisèrent la synthèse et démontrèrent qu'elle jouissait de toutes les propriétés de la vitamine E naturelle.

Toutes ces premières découvertes suscitèrent chez les cliniciens une très grande espérance. On pensait enfin tenir une substance qui allait guérir la stérilité de certaines femmes.

Mais après quelques apparences de succès :

- Vogt-Moller (1931) rapporta qu'il avait traité avec succès par la vitamine E deux femmes qui faisaient des fausses couches à répétition.
- Young en Angleterre et Shute aux Etats-Unis (1932) rapportèrent des succès dans le traitement de la fausse couche et de la toxémie gravidique.

Il fallut bien déchanter.

En effet ce fut tout et c'était bien peu de chose face aux nombreux essais qui avaient été tentés dans le monde entier.

La fausse couche de la femme, sauf exception, n'était pas la conséquence d'une carence en vitamine E et la vitamine E n'était pas le remède grâce auquel on préviendrait les fausses couches.

En ce qui concerne la sclérose latérale amyotrophique, la déception fut aussi grande, il fallut attendre 1940 pour voir Bicknell rapporter deux bons résultats sur quatre cas où il avait administré la vitamine E sous forme de germes de blé.

Divers auteurs rapportèrent des améliorations partielles ou temporaires avec de hautes doses de vitamine E chez une partie des malades traités mais la plupart des auteurs n'eurent que des échecs. Au total, les résultats du traitement furent bien décevants.

L'échec du traitement de la stérilité et de la sclérose latérale amyotrophique jetèrent un grand discrédit sur la vitamine E auprès des médecins ; elle fut pendant plusieurs mois considérée comme un de ces facteurs nutritionnels nécessaires chez certains animaux mais sans aucun intérêt pour l'homme.

Quelques travaux eurent néanmoins lieu et l'on peut citer un ensemble de résultats concernant l'expérimentation animale :

- Inactivation de la vitamine E par les acides gras (Mackenzie *et al* 1941, Suimotori *et al* 1940).
- Mise en évidence de lésions hépatiques (Adamstone 1941, Popper *et al* 1944, Menschik *et al* 1949), d'accumulation de lipopigment (Lillie *et al* 1941) dans les états de carence.
- Réversibilité de l'encéphalomalacie chez les animaux traités par la vitamine E, action partagée avec des antioxydants synthétiques (Dam *et al* 1945).
- Des rats, des lapins et des ruminants déficitaires en vitamine E présentent une myotrophie nécrosante au niveau du muscle cardiaque (Dessau *et al* 1954, Martin *et al* 1947, Houchin *et al* 1944).
- Augmentation de la susceptibilité des erythrocytes à l'hémolyse dans les déficits en vitamine E (Gyorgy *et al* 1949).
- L'addition de vitamine E à la nourriture de lapins stimule leur fonction immunitaire (Segagni 1955).
- La diathèse exsudative chez le poulet est liée à la peroxydation lipidique (Dam *et al* 1957).
- Schwarz et Folz (1957) découvrent que des traces de sélénium présentes dans l'alimentation sont capables de prévenir la dégénérescence nécrotique du foie observée chez les rats carencés en vitamine E. Ceci suscite de nombreuses recherches qui montrent la complémentarité ou la synergie d'action entre le sélénium et la vitamine E.

Ceci va être le point de départ de nombreux travaux sur la biochimie des oxydations.

Un point capital de la connaissance des relations entre la vitamine E et le sélénium a été la découverte de Rotruck *et al* (1973) qui montrent que le sélénium est le métal prenant part à la constitution de la glutathion peroxydase. Cette enzyme a pour effet de détruire les peroxydes lipidiques.

Mais c'est la découverte par Hayaishi (1974) de l'oxygène suractivé ou ion superoxyde, agent de beaucoup d'oxydation en biologie, qui a suscité un intérêt nouveau pour la vitamine E. Cet ion superoxyde est extrêmement toxique pour les cellules. C'est grâce à ses propriétés antioxydantes, décrites par Houchin (1942) que la vitamine E intervient ; elle est la première ligne de défense protégeant les phospholipides des membranes des cellules et des divers organelles intracellulaires contre la peroxydation.

Ceci explique l'augmentation de la consommation d'oxygène découverte par Kaunitz et Pappenheimer (1943) dans la carence en vitamine E ; cela explique aussi l'augmentation du besoin en vitamine E décrit par Horwitt (1959) lorsque l'apport de graisses polydésaturées

augmente ; les acides gras polydésaturés sont en effet peroxydables beaucoup plus facilement que les autres acides gras.

La teneur en acides gras polydésaturés des membranes des cellules, et notamment des globules rouges, de même que celle des organelles intracellulaires dépend de la richesse du régime alimentaire. En cas de carence en vitamine E, la durée de vie des globules rouges est diminuée ; selon Spiollerg *et al* (1979) la vitamine E protège leur membrane continuellement exposée à l'action agressive de l'oxygène.

L'administration de vitamine E améliore selon Olivier (1980) l'image sanguine des cas d'anémie à cellules falciformes, de même que celle des cas de déficience en glutathion synthétase.

Steiner (1976) a observé que la vitamine E *in vitro* inhibe l'agrégation plaquettaire, ce qui soulève un grand intérêt étant donné le rôle des plaquettes dans les affections thrombosantes du système vasculaire ; il semble que pour espérer un effet clinique il faille donner de très hautes doses.

On a dit que la vitamine E provoquait une augmentation du taux des HDL cholestérol, mais Barboriak *et al* (1982) ont montré que cela n'était vrai que chez les sujets qui avaient au départ un taux très abaissé de HDL.

Il semble aussi d'après Maks (1962) que la vitamine E ait un effet bénéfique dans la claudication intermittente à condition de l'administrer à dose suffisante pendant un temps suffisamment long.

Bien que cela n'ait pas été confirmé par tous, Ehrenkrantz *et al* (1978) ont observé chez les prématurés que la vitamine E diminue la fréquence de la dysplasie broncho-pulmonaire.

La fibroplasie rétro-cristallienne, affection frappant les prématurés et due à l'immaturation des vaisseaux rétiniens, peut être selon Owens et Owens (1949), prévenue par la vitamine E. Ceci est d'une importance extrême car cette affection mène à la cécité.

Ce qui a confirmé définitivement le rôle de la vitamine E chez l'homme, c'est la description par Rosenblum *et al* (1982) d'un tableau caractéristique et spécifique de l'avitaminose E qui a été retrouvé par différents auteurs.

Il ne survient que dans les cas de carence profonde chez des nourrissons qui font une malabsorption grave liée à une atrésie congénitale des voies biliaires ou une dégénérescence fibrokystique du pancréas. Elle peut aussi être due à un défaut de transport comme dans l'abétalipoprotéïnémie.

Ce tableau se caractérise par un syndrome nerveux lié à des lésions frappant à la fois le cervelet et la moelle épinière.

En conclusion :

Il y a quelques années, la vitamine E avait perdu tout crédit chez les médecins ; elle n'a été reconnue comme élément nutritif essentiel par le Food and Nutritional Board qu'en 1968. La découverte d'un tableau clinique caractéristique, la meilleure connaissance de ses mécanismes biochimiques d'action (notamment une définition plus précise de son rôle comme antioxydant), les meilleures performances des méthodes de dosage, ont suscité un regain d'intérêt chez les biologistes.

Néanmoins, malgré de nombreuses études cliniques et d'abondantes expériences depuis plus de 70 ans, la vitamine E reste la moins connue de toutes les vitamines en ce qui concerne son action biologique. Ceci réside en partie dans le fait que la vitamine E possède un rôle ubiquitaire, non enzymatique, intervenant en phase lipidique et donc difficile à cerner. De plus, même avec les régimes les plus misérables, l'organisme en trouve suffisamment pour éviter les carences profondes ; celles-ci ne se voient que dans des circonstances exceptionnelles, mais alors on se rend compte de l'importance de son rôle et de l'étendue de son action.

A l'heure actuelle, la vitamine E est testée dans des domaines aussi divers que la cardiologie, la cancérologie, la dermatologie, l'ophtalmologie, la rhumatologie ... (154), (33), (140), (182)

1.3. Description

1.3.1. Structure chimique, nomenclature et isomères

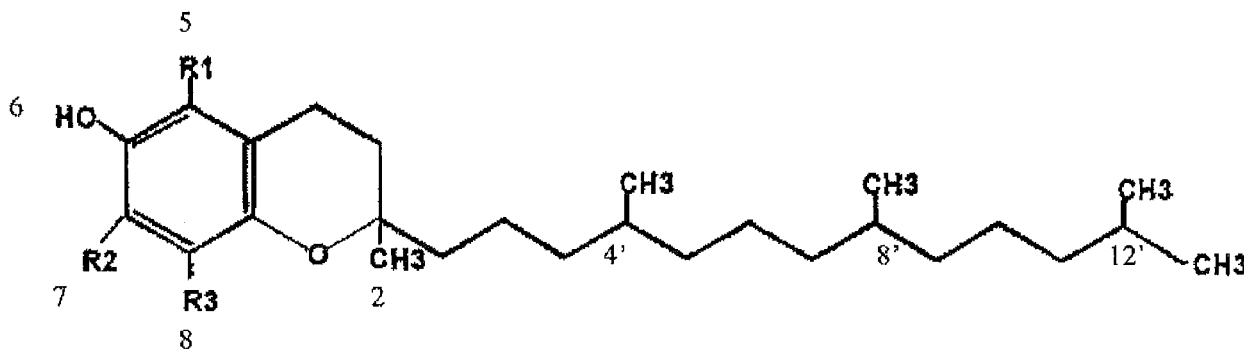
La vitamine E est le terme générique utilisé pour désigner l'ensemble des tocophérols et des tocotriénols naturels. Actuellement, huit composés possédant une activité vitaminique E ont été identifiés à partir de végétaux.

La structure de base des tocophérols est le tocol. C'est un cycle chromanol (6-hydroxychromane) sur lequel sont fixés en position 2, un méthyle et une chaîne phytyle (isoprénoïde) saturée comportant seize carbones dont trois asymétriques.

Les tocophérols diffèrent seulement par la présence ou l'absence de groupements méthyle en position C-5, C-7 et C-8 sur le noyau aromatique et cela détermine la lettre grecque utilisée comme préfixe. On obtient respectivement l' α -, le β -, le γ - et le δ -tocophérol. (Tableau 1). (33), (117), (120), (140), (182), (265)

Tableau 1. Structure des tocophérols naturels. (117)

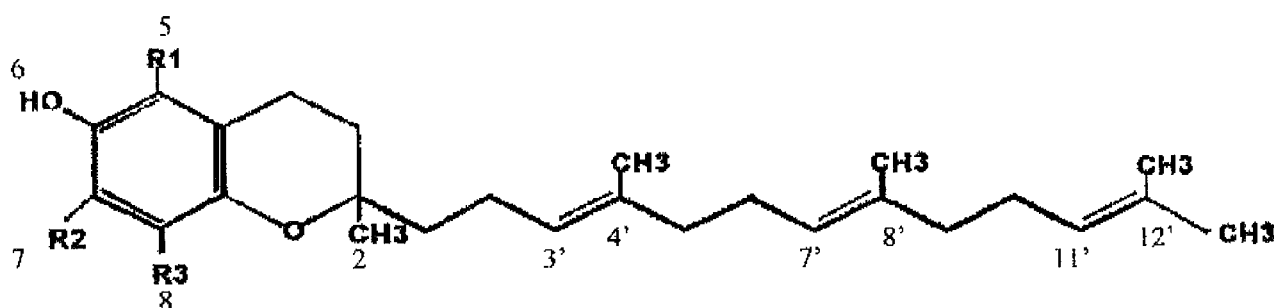
Nom trivial	R1	R2	R3	Nom chimique
Tocol	H	H	H	2-méthyl-2-(4',8',12'-triméthyltridecyl)chroman-6-ol
α -tocophérol	CH3	CH3	CH3	2,5,7,8-tétraméthyl-2-(4',8',12'-triméthyltridecyl)chroman-6-ol ou 5,7,8-triméthyltolcol
β -tocophérol	CH3	H	CH3	5,8-diméthyltolcol
γ -tocophérol	H	CH3	CH3	7,8-diméthyltolcol
δ -tocophérol	H	H	CH3	8-méthyltolcol



Les triénols présentent la même structure à la différence près que la chaîne latérale est insaturée avec des doubles liaisons en position 3', 7' et 11' et de la même façon on a les α -, β -, γ - et δ -tocotriénols. (Tableau 2). (33, (117), (120), (265))

Tableau 2. Structure des tocotriénols naturels. (117)

Nom trivial	R1	R2	R3	Nom chimique
Tocotriénol	H	H	H	2-méthyl-2-(4',8',12'-triméthyltridéca-3',7',11'-triényl)chroman-6-ol
α -tocotriénol	CH3	CH3	CH3	5,7,8-triméthyltocotriénol
β -tocotriénol	CH3	H	CH3	5,8-diméthyltocotriénol
γ -tocotriénol	H	CH3	CH3	7,8-diméthyltocotriénol
δ -tocotriénol	H	H	CH3	8-méthyltocotriénol



Les tocophérols (α , β , γ et δ) sont des molécules chirales qui possèdent trois centres de chiralité correspondant à trois carbones asymétriques au niveau du C-2 du noyau chromane et des carbones C-4' et C-8' de la chaîne latérale. Ceci explique qu'il y ait huit stéréoisomères possibles (RRR, RRS, RSR, RSS, SSS, SSR, SRS, SRR) pour chaque tocophérol.

Les tocotriénols (α , β , γ et δ) quant à eux possèdent un carbone asymétrique en C-2 avec des sites d'isomères géométriques (cis ou trans) en C-3' et C-7'.

A partir de maintenant, nous allons nous intéresser plus particulièrement à l' α -tocophérol car c'est le composé le plus actif et le plus répandu du groupe. Sur les huit stéréoisomères possibles, une seule configuration est retrouvée dans la nature, il s'agit du RRR- α -tocophérol ou d- α -tocophérol ou (+)- α -tocophérol. Celui-ci présente l'activité biologique la plus élevée, pour l'homme et les animaux, considérée comme égale à 100%.

Par contre, la synthèse chimique de l' α -tocophérol (par condensation de l'isophytol avec le triméthylquinol) conduit au mélange de tous les isomères optiques (les huit stéréoisomères vus précédemment). Ce mélange est commercialisé sous le nom de «All-Rac α -tocophérol» ou «dl- α -tocophérol», les trois carbones (C₂, C_{4'} et C_{8'}) sont racémiques.

Le produit obtenu par hémisynthèse, à partir du phytol naturel (alcool tétraisoprénique qui fait également partie de la molécule de chlorophylle) et du triméthylquinol, est appelé «2-ambo α -tocophérol», seul le carbone 2 est racémique et l'on a deux isomères.

Les formes de synthèse utilisées en thérapeutique sont pour la plupart estérifiées avec de l'acide acétique pour en améliorer la stabilité. Ainsi, l'acétate d' α -tocophérol (dl ou all-Rac α -tocophéryl acétate), la forme la plus communément trouvée dans les suppléments nutritionnels, qui a huit stéréoisomères sous quatre formes racémiques, a la même activité biologique que le 2-ambo α -tocophérol mais il est plus stable. (33), (117), (133), (140), (154), (166), (182), (265)

1.3.2. Propriétés physico-chimiques

1.3.2.1. Propriétés physiques (9)

Les tocophérols se présentent sous la forme de :

- Liquides huileux, légèrement visqueux, de coloration jaune pâle.
- Pratiquement insolubles dans l'eau.
- Solubles dans les corps gras (huiles, graisses) et les solvants organiques (acétone, alcool éthylique, chloroforme, hexane ...).

Quelques autres propriétés physiques intéressantes sont reportées ci-dessous.

	Masse molaire	Absorption dans le méthanol	
		λ max.	A ^{1%} 1 cm
Alpha-tocophérol	430,7	292	73,7
Béta-tocophérol	416,7	297	86,4
Gamma-tocophérol	416,7	298	92,8
Delta-tocophérol	402,7	298	91,2

Les tocophérols peuvent fluorescer (λ d'excitation : 290 nm, λ d'émission : 325 nm)

1.3.2.2. Propriétés chimiques (33), (208), (265)

- En l'absence d'oxygène, les tocophérols sont stables à la chaleur, à la lumière visible, en milieu alcalin et ne sont pas affectés par les acides jusqu'à 100°C.
- Ils sont rapidement détruits par les rayons ultraviolets en prenant une coloration brune. Ils sont lentement oxydés par l'oxygène atmosphérique, et rapidement en présence d'oxydants (sels ferriques et d'argent).
- Ils peuvent subir différentes réactions chimiques en fonction de leur structure.
 - * Réaction due au groupement méthyle en 5 :
Le groupement méthyle en 5 semble être le seul groupement méthyle réactif (la bromation de l' α -tocophérol conduit à la formation d'un dérivé 5 bromo-méthyle).
 - * Réaction due au noyau aromatique :
Les tocophérols ayant une position libre sur le noyau peuvent être substitués. Ainsi en présence de formaldéhyde deutéré, de chlorure de deutérium et de chlorure stanneux, les γ et β -tocophérols forment des dérivés respectivement 5 et 7 deutérométhylés et le δ -tocophérol un composé 5,7 deutérométhylé. Ces produits sont utilisés comme α -tocophérol marqué lors d'études biologiques.
 - * Réactions dues à la fonction phénol :
 - Comme tous les composés phénoliques, les tocophérols peuvent former des éthers et des esters. L'acylation de l'hydroxyle en position 6 améliore leur stabilité et c'est pourquoi la plupart des vitamines commerciales sont sous

forme d'esters : acétate (forme la plus vendue de la vitamine) ou succinate de tocophérol.

- Les tocophérols sont oxydés par le chlorure ferrique, le nitrate d'argent en milieu nitrique. Ils donnent comme les phénols, une coloration rouge avec le réactif d'Emmerie Engel (réduction du chlorure ferrique et combinaison des ions ferreux avec de l' $\alpha\alpha'$ dipyridyle ou de la bathophénantroline).
- Les tocophérols sont oxydés par des radicaux libres : carbonés (alkylés), oxygénés (alkoxyde hydroxyle $RO\cdot$, peroxyde $ROO\cdot$, anion superoxyde $O_2\cdot^-$) avec formation de quinones, semiquinones, epoxyquinones, de dimères et de trimères. La vitamine E constitue ainsi un antioxydant majeur protégeant les acides gras insaturés contre les phénomènes de peroxydation.

1.3.3. Relations structure/activité

- L' α -tocophérol, qui est entièrement méthylé sur le noyau benzénique, est le plus actif des tocophérols avec une activité égale à 100%.

Par contre, les β - et γ -tocophérols, qui n'ont que deux méthyles, ont une activité vitaminique réduite (environ 30 et 15% de l'activité de la forme α) et le δ -tocophérol et le tocol n'ont aucune activité vitaminique.

De la même façon, les tocotriénols ont une activité qui dépend de la présence des groupes méthyles sur le noyau benzénique puisque le β -tocotriénol montre une activité négligeable comparée à l' α -tocotriénol.

Ainsi il apparaît que le nombre et la position des groupements méthyles sur le noyau benzénique détermine le degré de leur activité. (33),(166)

Une étude a examiné les effets différentiels de l' α - et du γ -tocophérols sur l'oxydation des lipoprotéines de faible densité (LDL), l'activité superoxyde, l'agrégation plaquettaire et la thrombogénèse artérielle. Des rats ont été alimentés avec de l' α - ou du γ -tocophérol (100 mg/kg/j) pendant dix jours et l'on a mesuré différents paramètres. Les résultats ont montré que l' α - et le γ -tocophérols provoquent une diminution de l'agrégation plaquettaire, de la peroxydation lipidique, de l'oxydation des LDL, de la génération d'anions superoxydes, qu'ils retardent la formation du thrombus artériel et qu'ils augmentent l'activité endogène de la superoxyde dismutase. Il s'avère que l' α -tocophérol est significativement plus efficace que le γ -tocophérol dans ces effets. (220)

- Dans le domaine de la résorption fœtale chez le rat et les tests d'hémolyse, l' α -tocotriénol a respectivement 29% et entre 17 et 25% de l'activité de la vitamine E ; on se rend compte ici que l'insaturation de la chaîne latérale diminue l'activité. (Tableau 3). (33)

Tableau 3. Activités respectives des différents tocophérols et tocotriénols. (33)

Molécules	Activités
α -tocophérol	100%
β -tocophérol	30%
γ -tocophérol	15%
δ -tocophérol	0%
α -tocotriénol	25%
β -tocotriénol	5%
γ -tocotriénol	0%
δ -tocotriénol	0%

- On a pensé que la présence du groupement hydroxyle sur le noyau des tocophérols était importante pour leur activité mais l'estérification n'altère pas ou peu leur activité. De même, le remplacement de l'hydroxyle par un radical amino, comme dans l' α -tocophéramine, ne diminue pas leur activité biologique. (33)
- Des analogues de la vitamine E avec une chaîne isoprénoïde à 11 ou 13 carbones ont seulement une activité partielle et la structure avec une chaîne à 6 carbones est sans effet sur l'essai biologique utilisant la diathèse exsudative du poulet. Il semble donc que le raccourcissement de la chaîne isoprénoïde entraîne une importante réduction de l'activité ; une série de 3 unités isoprénoïdes semble être nécessaire pour une activité biologique maximale. (33)
- Comme on l'a vu précédemment, on a la vitamine E d'origine naturelle (RRR- α -tocophérol), dérivée des huiles végétales et qui est un stéréoisomère isolé et la vitamine E synthétique (All-Rac- α -tocophérol) obtenue par synthèse chimique et qui conduit à un mélange difficilement séparable de 8 isomères, dont un seul est un RRR- α -tocophérol. Les 7 autres isomères ont des configurations stériques différentes et tous ont une activité biologique, basée sur des tests de résorption fœtale chez le rat, inférieure à celle du RRR- α -tocophérol. (Figure 1). (33),(140),(271)

Figure 1. Stéréoisomères de l' α -tocophérol (271)

Nom/ configuration	Structure	UI/mg	Activité biologique par rapport au RRR- α -tocophérol
2R 4'R 8'R- alpha-tocophérol		1,49	100%
2S 4'R 8'R- alpha-tocophérol		0,46	31%
2R 4' 8'S- alpha-tocophérol		1,34	90%
2S 4' 8'S- alpha-tocophérol		0,55	37%
2R 4'S 8'S- alpha-tocophérol		1,09	73%
2S 4'S 8'R- alpha-tocophérol		0,31	21%
2R 4'S 8'R- alpha-tocophérol		0,85	57%
2S 4'S 8'S- alpha-tocophérol		1,10	60%

La vitamine E est donc l'exception à la règle selon laquelle les vitamines synthétiques et naturelles sont équivalentes en raison de structures moléculaires identiques ; le pouvoir biologique des formes naturelles de vitamine E est plus élevé que celui des formes synthétiques.

Des phénomènes de biodisponibilité et de rétention préférentielle semblent impliqués. (271)

Des études chez le rat avaient montré que la forme naturelle de la vitamine E avait une biodisponibilité plus élevée que la forme synthétique avec un taux de 1.36 : 1 et l'on avait appliqué cela à l'homme mais des études humaines récentes utilisant le tocophérol deutéré ont prouvé que les valeurs officiellement reçues étaient erronées et que le rapport était plutôt de 2 : 1. Dans une étude, six adultes (trois hommes et trois femmes) âgés de 25 à 59 ans ont reçu pendant onze jours consécutifs 150 mg chacun de [5-CD₃]-2R,4'R,8'R- α -tocopheryl acétate (d₃) et de [5,7-(CD₃)₂]-all-rac- α -tocopheryl acétate (d₆). Les échantillons de sang ont été collectés aux jours -1, 0, 1-11, 13, 14, 20, 25, 30, 60, 74, 88, 102, 122 et 137. Les concentrations des tocophérols dans le plasma et les globules rouges ont été évaluées en utilisant la chromatographie liquide haute performance (CLHP) et la chromatographie gazeuse/ spectrométrie de masse pour distinguer les tocophérols d₃ et d₆. Les résultats ont montré que les concentrations plasmatiques d'acétate de vitamine E naturelle étaient deux fois plus élevées que celles de l'acétate de vitamine E synthétique ($2.0 \pm 0.06 =$ aire sous la courbe d₃ / d₆) et l'on retrouve quasiment ce même rapport dans les globules rouges. (Figure 2 et 3). (2)

Figure 2. Concentration plasmatique d' α -tocophérol en fonction du temps après administration (jours 0-10) de d₃-RRR- α -tocopheryl acétate (#) et de d₆-all-rac- α -tocopheryl acétate (\diamond) chez six sujets. $x \pm$ SEM. (2)

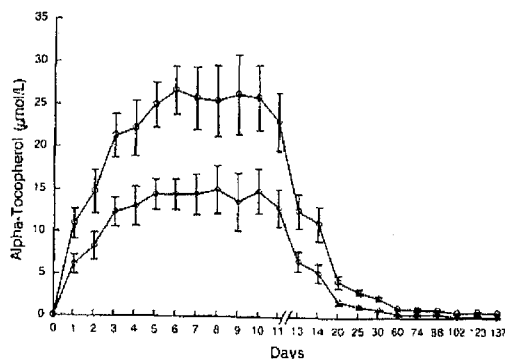
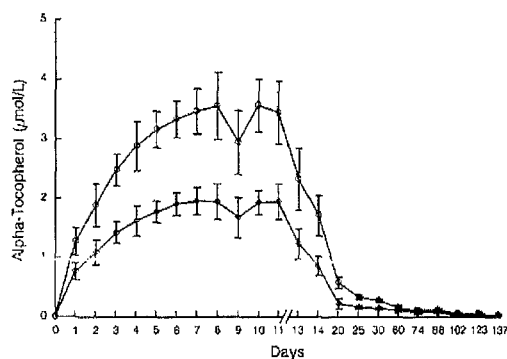


Figure 3. Concentration dans les globules rouges d' α -tocophérol en fonction du temps après administration (jours 0-10) de d₃-RRR- α -tocopheryl acétate (#) et de d₆-all-rac- α -tocopheryl acétate (\diamond) chez six sujets. $x \pm$ SEM. (2)

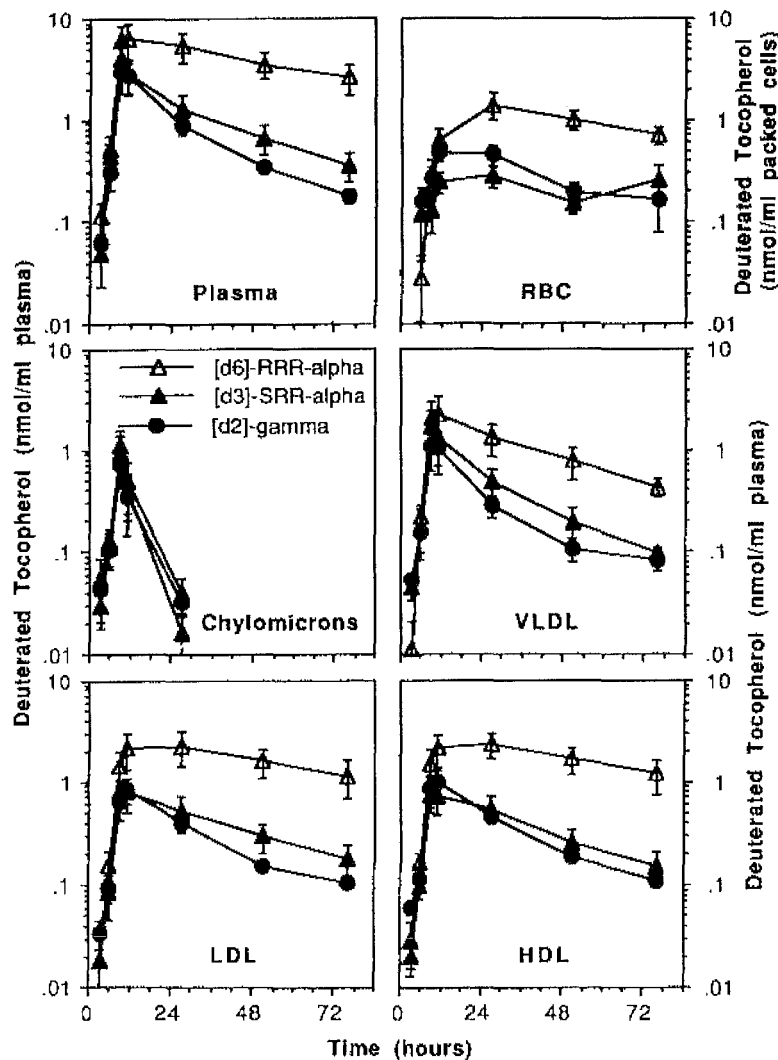


Une autre étude a évalué le transport de la vitamine E durant la grossesse pour déterminer si le placenta distingue les formes naturelles et synthétiques de la vitamine E. Quinze femmes enceintes, 5 à 9 jours avant l'accouchement ont reçu 15,30,75,150 ou 300 mg d'un mélange de d₃ et de d₆. Le rapport d₃ / d₆ dans le sang maternel se situait entre 1.77 et 2.02 avec une moyenne de 1.86. Le rapport d₃ / d₆ dans le sang du cordon ombilical à la naissance était de 3.42 et ceci indépendamment de la dose de départ. Les chercheurs ont conclu que l'unité foétale placentaire et le foie foetal distinguent le RRR- et le all-rac- α -tocophérol. (1)

D'autres recherches suggèrent que les poumons, les globules rouges, le plasma sanguin, le foie et le cerveau retiennent préférentiellement (en quantité et en durée) la vitamine E d'origine naturelle à l'un des isomères de la vitamine E synthétique.

En effet, il existe une protéine spécifique pour le RRR- α -tocophérol. Cette protéine de transfert (tocophérol binding protein) d'origine hépatique se lie préférentiellement au RRR- α -tocophérol par rapport aux autres stéréoisomères. Ceci permet l'incorporation préférentielle de la forme naturelle dans les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et ainsi l'enrichissement ultérieur des autres fractions de lipoprotéines et la livraison aux tissus. (Figure 4). (262)

Figure 4. Discrimination entre différentes formes de vitamine E. (262)



1.4. Métabolisme

Dans le bol alimentaire, les formes vitaminiques présentes sont liées aux lipides lorsqu'elles sont liposolubles et aux protéines lorsqu'elles sont hydrosolubles. Dans la lumière du tube digestif, elles doivent donc être libérées de leur support alimentaire avant d'être absorbées. Les tocophérols étant des substances liposolubles, après leur ingestion, ils vont suivre le métabolisme des lipides et vont être transportés au niveau plasmatique par les lipoprotéines. Ainsi, l' α -tocophérol deutéré est détectable dans le plasma 3h après administration orale d'acétate d' α -tocophérol deutéré, sa concentration plasmatique une valeur maximale 6 à 12 h après ingestion, se maintient ensuite en plateau durant 12h, puis décroît. Il apparaît d'abord dans les chylomicrons, puis dans les VLDL (very low density lipoprotein), enfin dans les LDL (low density lipoprotein) et les HDL (high density lipoprotein) et plus tardivement dans les membranes erythrocytaires. (265) (Tableau 4).

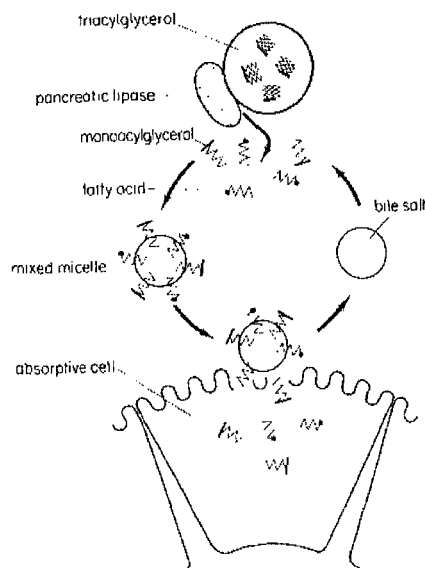
Tableau 4. Propriétés et composition des lipoprotéines plasmatiques. (187)

Lipoprotein	Density (g.cm ⁻³)	Electrophoretic mobility classification	Molecular weight ($\times 10^6$)	Diameter (nm)	% composition					Apoproteins	
					Triacylglycerol	Protein	Cholesterol	Cholesterol ester	Phospholipid	Major	Minor or trace
Chylomicrons	<1.006	origin	> 400	> 75	85-90	1-2	2-3	3-4	6-8	A,B,C,E	
VLDL	<1.006	prebeta	5-10	25-75	50-55	8-10	6-8	14-16	16-20	B,C,E	A
LDL	1.006-1.063*	beta	2-5	22-24	6-10	18-22	8-12	35-45	20-25	B	C
HDL	1.063-1.12	alpha	0.2-0.4	6-14	3-6	47-52	2-4	12-18	25-30	A	C,D,E

1.4.1. Absorption intestinale et sécrétion sur les chylomicrons (10), (104), (154), (166), (265)

L'absorption des tocophérols est liée à la capacité de chaque individu à digérer et à absorber les graisses, et se produit surtout au niveau de l'intestin proximal selon un processus passif. L'absorption par les entérocytes nécessite, comme celles des lipides, la présence de sels biliaires nécessaires à la constitution de micelles permettant l'attaque des lipides par les enzymes pancréatiques. (Figure 5).

Figure 5. Représentation schématique de la digestion et de l'absorption lipidique. (187)

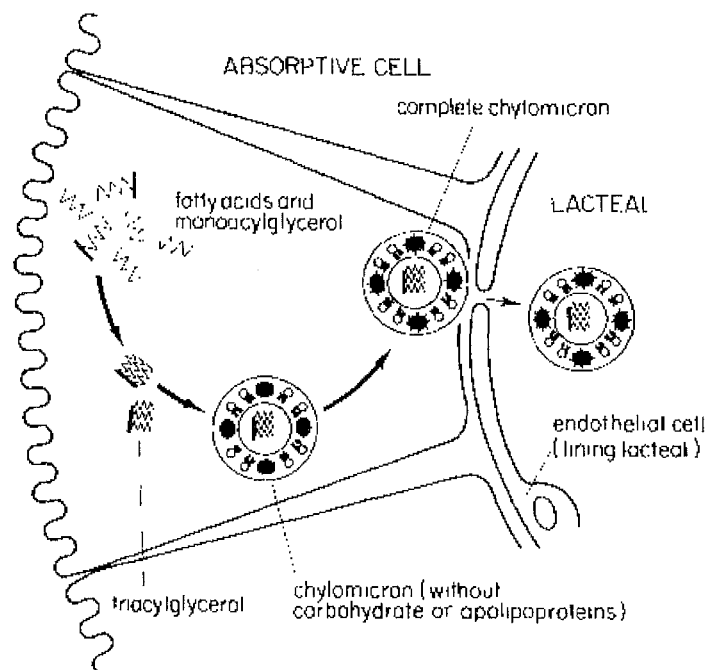


Les tocophérols alimentaires se présentent essentiellement sous la forme libre. Les formes administrées en supplémentation orale sont au contraire estérifiées ; ces esters sont hydrolysés dans la lumière intestinale par une carboxylestérase pancréatique qui libère le tocophérol libre et ils présentent donc une biodisponibilité identique à celle de l' α -tocophérol. (47) Cette enzyme a aussi été identifiée dans le réticulum endoplasmique des entérocytes.

L'absorption des tocophérols est de ce fait conditionnée par l'intégrité des sécrétions biliaire et pancréatique. Ceci explique les faibles taux plasmatiques de vitamine E dans les états d'insuffisance pancréatique ou de cholestase. Mais même chez les sujets normaux, le rendement de l'absorption nette de l' α -tocophérol est plus faible que celui des autres vitamines liposolubles et il n'excède vraisemblablement pas 20 à 30%. (10) De plus, le coefficient d'absorption de la vitamine E diminue lorsque la dose ingérée augmente. L'efficacité de l'absorption est augmentée par les triglycérides à chaîne moyenne et diminuée par les acides gras polyinsaturés.

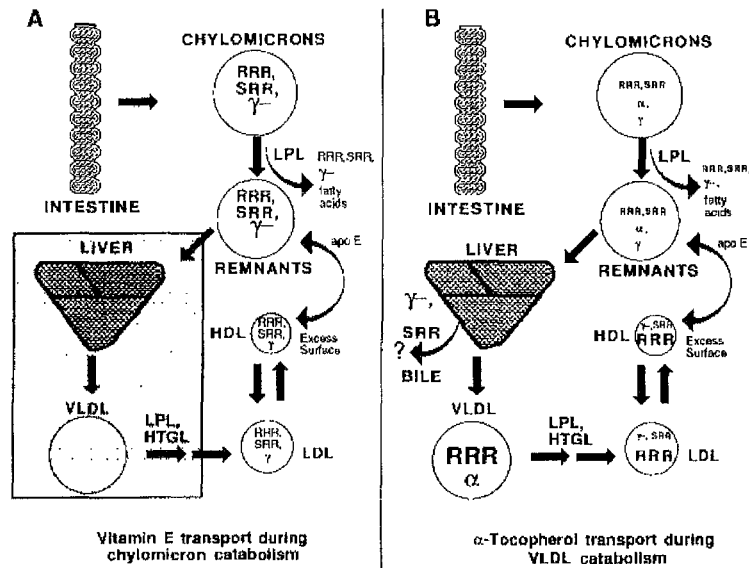
Le transfert de la vitamine E à travers la cellule épithéliale nécessite plusieurs étapes encore mal connues. A la différence du retinol et du cholestérol, la vitamine E n'est pas réestérifiée à l'intérieur de l'entérocyte ; par contre elle s'incorpore aux chylomicrons et elle pénètre dans le sang par le système lymphatique comme un composant des chylomicrons. (Figures 6 et 12).

Figure 6. Représentation schématique de la synthèse des chylomicrons dans la cellule intestinale. (187)



Durant l'absorption et la sécrétion sur les chylomicrons, il n'y a pas de discrimination entre les formes de vitamine E, telle que l' α - et le γ -tocophérol ou entre le RRR et le SRR- α -tocophérol. Figure 7A. (262)

Figure 7A et B. Transport de la vitamine E durant le catabolisme des chylomicrons et des VLDL. (262)



1.4.2. Transport et distribution

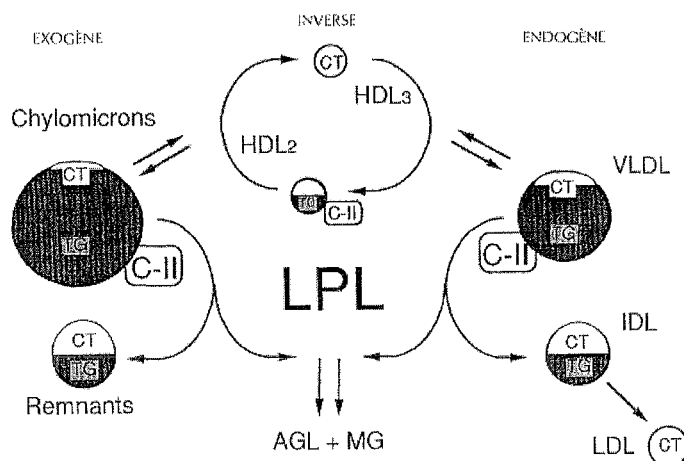
- Après passage dans la circulation, les chylomicrons subissent l'action de la lipoprotéine-lipase (LPL) (Figure 8) qui hydrolyse leurs triglycérides d'où la formation de remnants de chylomicrons et la libération d'acides gras. (Figure 12).

Il a été démontré que des molécules de tocophérols étaient directement transférées en même temps que les acides gras libres vers certains tissus (tissu adipeux, cerveau, glandes mammaires) et les muscles.

Une partie des éléments de surface donnent naissance à des particules HDL-like, formées d'une double couche de phospholipides, de cholestérol libre et d'apo CII, E ou A₁. Des molécules de tocophérols pourraient suivre le transfert de ces lipoparticules et être impliquées dans la formation de ces *surfaces remnants* et contribuer ainsi à l'incorporation précoce des tocophérols dans les HDL.

Enfin, les remnants de chylomicrons, grâce à leurs épitopes d'apolipoprotéine E (apo E) qu'ils ont acquis par les HDL, sont « reconnus » par les récepteurs d'apo E hépatocytaires et internalisés avec les tocophérols qu'ils véhiculent. (Figure 12). (10), (166), (262), (265)

Figure 8. Rôle de la lipoprotéine lipase dans la régulation du métabolisme des lipoprotéines. (15)



- Sécrétion hépatique sur les VLDL (166), (265)

Contrairement à ce qui est observé pour la vitamine A, les tocophérols, dans des conditions d'apport alimentaire standard, ne sont pas stockés par l'hépatocyte. Ils sont soit sécrétés sur les VLDL, soit éliminés par la bile puis les fèces. (Figure 12).

L'utilisation de dérivés deutérés du γ -tocophérol et des épimères en C₂ de l' α -tocophérol a permis de montrer que l'incorporation des tocophérols sur les VLDL naissantes était étroitement sélective, contrairement aux étapes précédant leur internalisation dans le foie. Ceci aboutit à la sécrétion préférentielle du RRR- α -tocophérol, 5 à 10 fois plus importante que celle du γ -tocophérol ou du SRR- α -tocophérol. (Figure 7B). (262)

Cette discrimination entre les différents tocophérols, mise en évidence chez l'animal et chez l'homme, aussi bien normolipidémique que porteur d'anomalies génétiques du métabolisme des lipoprotéines, implique une protéine de liaison des tocophérols : l' α T binding protein (TBP). Il s'agit d'une protéine cytosolique de 30-32 kDa, présente exclusivement dans l'hépatocyte.

Dans des expériences de transfert entre liposomes et mitochondries, cette TBP manifeste une spécificité comparable pour l' α - et le β -tocophérol, réduite de 30% pour le γ -tocophérol, de 70% pour le δ -tocophérol, et ne reconnaît ni l' α -tocophérol acétate, ni l' α -tocophérol quinone. Ceci montre que cette protéine reconnaît le groupement hydroxyle et les groupements méthyles du noyau chromanol, la chaîne phytyle avec une conformation en R en position 2.

La TBP joue ainsi un rôle déterminant dans la régulation de la teneur plasmatique et tissulaire en RRR- α -tocophérol.

Selon Traber, l'absence ou une anomalie structurale de cette TBP pourrait être à l'origine de l'incorporation défectueuse d' α -tocophérol dans les VLDL réalisant le syndrome «de carence idiopathique en vitamine E » (*isolated vitamin E deficiency*).

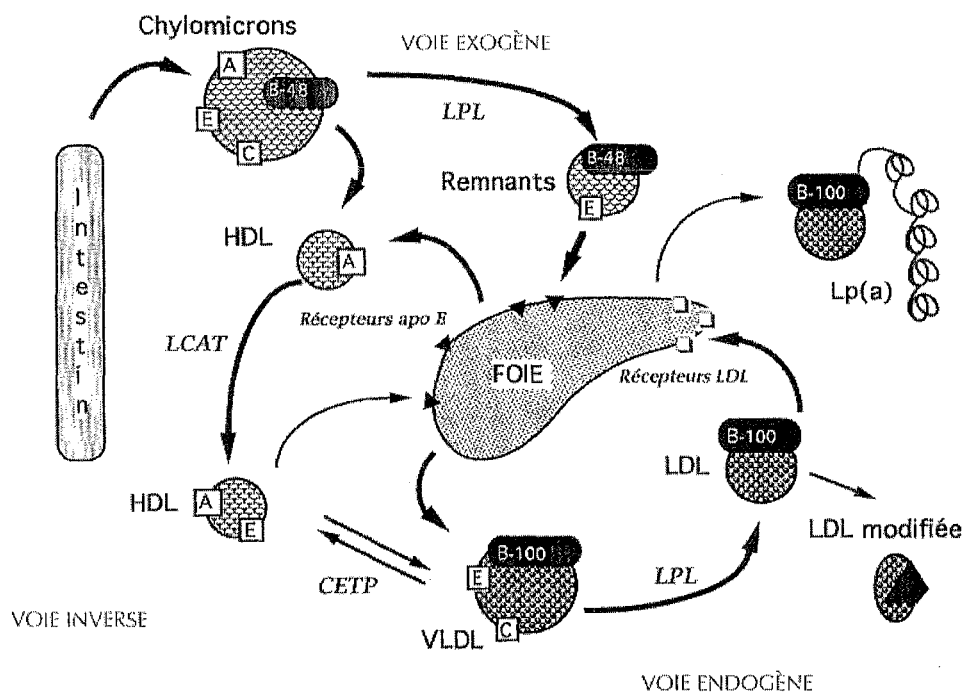
Le taux d' α -tocophérol plasmatique augmente rarement plus de 3 fois en réponse à une supplémentation en vitamine E même si celle-ci est massive, ce qui résulterait de la saturation de la protéine de liaison. L'absence d'effet toxique de la vitamine E en cas de supplémentation prolongée serait également imputable au rôle régulateur de cette protéine. La localisation de l' α -tocophérol dans les VLDL est en partie précisée. Il a été montré que 30% environ des α -tocophérols sont localisés à la surface des VLDL tandis que 70% sont dissous dans les triglycérides du «cœur » hydrophobe des VLDL. (10)

- Distribution et échange des tocophérols entre les différentes fractions de lipoprotéines plasmatiques (166), (265)

Il n'y a pas de protéine de transport spécifique dans le plasma et il est établi que l' α -tocophérol est transporté dans le sang associé aux lipoprotéines, ainsi les α -tocophérols sécrétés avec les VLDL vont suivre le métabolisme de ces lipoprotéines dans le compartiment vasculaire (Figure 9) :

- D'une part, il y a conversion des VLDL en IDL (intermediate density lipoprotein) suite à l'attaque par la lipoprotéine lipase (LPL) et la triglycéride lipase hépatique (HTGL). Ce sont des lipoprotéines résiduelles enrichies en esters de cholestérol qui sont en partie captées par le foie, en partie transformées en LDL par les mêmes enzymes. (Figure 12).
- D'autre part, il y a échange de molécules lipidiques entre les VLDL et les HDL.

Figure 9. Métabolisme des lipoprotéines. (15)



L'incorporation sélective du RRR- α -tocophérol dans les VLDL s'exprime dans les autres lipoprotéines : les concentrations en SRR- α -tocophérol ou en γ -tocophérol sont dix fois plus faibles dans les LDL et les HDL.

Le RRR- α -tocophérol peut donc être en partie transféré sur les HDL au cours de la lipolyse des VLDL, en partie recapté par le foie avec les IDL, et en partie délivré aux tissus périphériques par les LDL (qui sont captées par les tissus par l'intermédiaire de récepteurs B/E) et dans certains cas par les HDL.

Dans l'espèce humaine, les modalités cinétiques de distribution de l' α -tocophérol entre les différentes classes de lipoprotéines varient de manière considérable selon les individus. Cependant chez l'adulte normal à jeun en régime libre, pour une concentration moyenne en α -tocophérol d'environ 10 $\mu\text{g/ml}$, la distribution est : 15% dans les VLDL, 45% dans les LDL et 40% dans les HDL (5% selon les procédés de séparation des lipoprotéines).

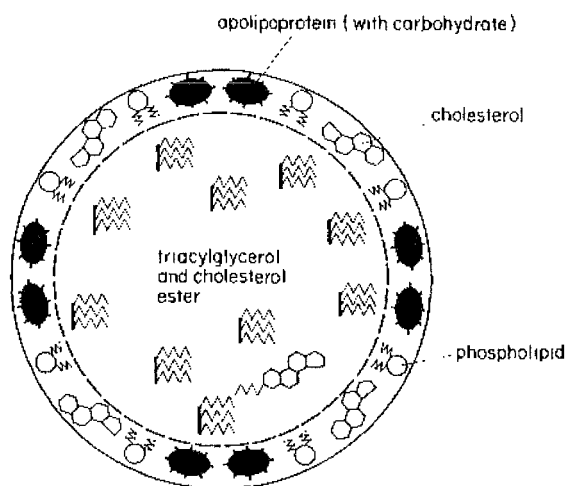
L' α -tocophérol est rapidement échangé entre les différentes classes de lipoprotéines et la répartition de la vitamine E dans les différentes fractions est, dans une certaine mesure, proportionnelle à la part que chaque fraction occupe dans le taux total des lipoprotéines. (Figure 12).

LDL et HDL sont les principaux transporteurs dans le plasma humain et la quantité d' α -tocophérol transportée par ces lipoprotéines est fortement influencée par leur concentration lipidique. Ainsi une étroite corrélation existe entre l' α -tocophérol plasmatique et les lipides plasmatiques ; on est donc conduit à «interpréter» les taux plasmatiques de l' α -tocophérol en fonction des lipides circulants pour évaluer les taux vitaminiques E. Considérée isolément, la vitaminémie E plasmatique est donc un indicateur médiocre de la carence.

Dans toutes les classes de lipoprotéines, l' α -tocophérol est hautement corrélé avec les phospholipides et le cholestérol libre mais pas avec le noyau lipidique tel que les triglycérides. Cela suggère que l' α -tocophérol est associé avec les phospholipides sur la

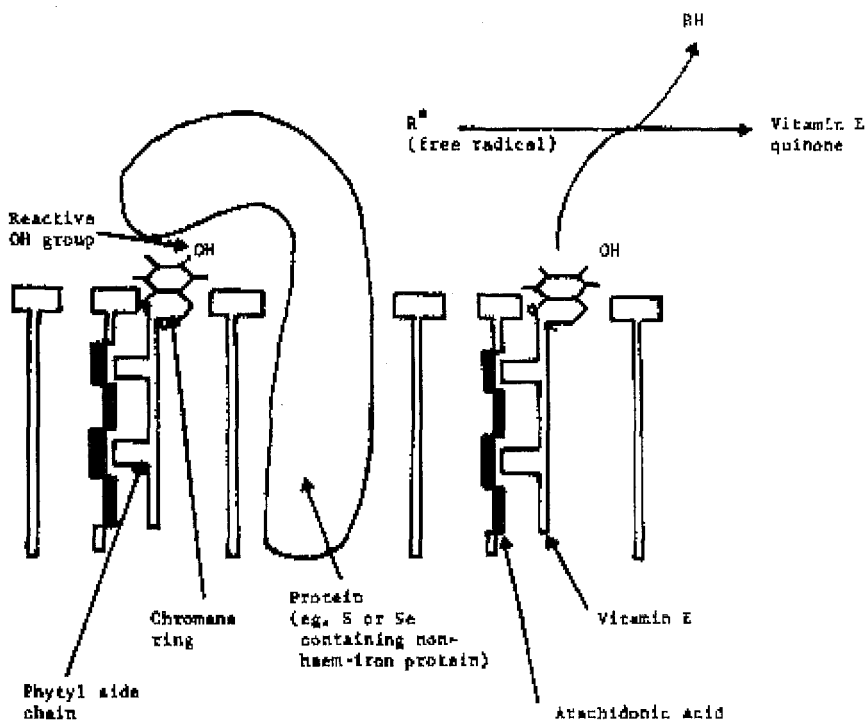
surface des lipoprotéines probablement avec les acides gras polyinsaturés (AGPI). (Figure 10).

Figure 10. Représentation schématique d'une VLDL. (187)



Ceci semble être confirmé par le fait qu'il existe une étroite complémentarité de conformation entre la vitamine E et les AGPI (schéma de Muller (181) reproduit dans la figure 11). Les interrelations de la vitamine E et des AGPI ont été étudiées par LUCY (165). Ils montrent, dans des études de modèles moléculaires que la vitamine E peut former un complexe stable avec les phospholipides membranaires contenant des résidus arachidoyl, les groupements méthyles en 4 et en 8 de la chaîne phytyle de l' α -tocophérol venant se loger dans les poches formées par les doubles liaisons cis de l'acide gras.

Figure 11. Représentation schématique proposée pour l'interaction de la vitamine E et de l'acide arachidonique. (181)



L' α -tocophérol est le principal tocophérol présent dans le plasma sanguin de l'adulte, il représente au moins 87% de la concentration totale en tocophérol. (271) En général, l'apport en vitamine E doit être multiplié par 10 pour doubler les concentrations d' α -tocophérol dans le plasma. Il représente l'antioxydant lipophile majeur des LDL. On trouve en moyenne six molécules d' α -tocophérol pour une particule de LDL (soit environ une molécule d' α -tocophérol pour deux cent molécules d'AGPI). (10)

Ceci pourrait expliquer, au moins en partie, la corrélation négative entre le taux d' α -tocophérol (normalisé par rapport aux lipides totaux) et la mortalité par maladies cardiovasculaires. Cela donne du poids aux idées actuelles qui placent les LDL oxydées parmi les éléments athérogènes majeurs.

Cela justifie en outre le principe d'une supplémentation orale en α -tocophérol pour «prévenir» l'oxydation des LDL. Il faut toutefois rappeler que de très fortes quantités d' α -tocophérol (par exemple 1200 mg j / 3 sem) n'élèvent la concentration en α -tocophérol des LDL que de 2 à 3 fois et que l'incidence de la charge en α -tocophérol sur l'oxydabilité des LDL ainsi supplémentées est très variable selon les individus. Mais nous reverrons ceci de façon plus approfondie un peu plus tard.

- Distribution des tocophérols dans les éléments figurés du sang

La vitamine E est présente dans les éléments figurés du sang et la répartition entre les différents tocophérols, sous régime normal, est sensiblement identique à celle observée dans le plasma, montrant une nette prévalence de l' α -tocophérol. Elle proviendrait, en partie d'une incorporation aux cellules précurseurs au niveau médullaire, en partie d'un transfert à partir des lipoprotéines, durant le séjour des éléments figurés dans le sang. (265)

On ne dispose de données analytiques importantes que pour les plaquettes ou les hématies et cela par suite de l'intérêt tout particulier, porté, d'une part, au rôle des phénomènes de peroxydation des AGPI dans l'activation et l'agrégation plaquettaire, d'autre part à l'influence de la vitamine E sur la résistance des hématies à l'hémolyse. (10)

- L' α -tocophérol est très rapidement incorporé aux hématies et le (ou les) mécanisme(s) qui préside(nt) à cet échange reste(nt) inconnu(s). On sait seulement qu'il s'agit d'un échange bidirectionnel. (Figure 12).

Le transfert se fait de façon préférentielle avec les HDL (il pourrait être facilité par la lécithine-cholestérol-acyl-transférase), puis avec les LDL et faiblement avec les VLDL.

L' α -tocophérol erythrocytaire serait un meilleur indicateur de statut en vitamine E que la concentration en α -tocophérol plasmatique, trop dépendante des lipides circulants.

Contrairement à l' α -tocophérol plasmatique dont la concentration s'élève fortement de la naissance (2 à 3 $\mu\text{g/ml}$) à l'âge adulte (10 à 12 $\mu\text{g/ml}$), l' α -tocophérol erythrocytaire varie peu (1,6 $\mu\text{g/ml}$ d'hématies à la naissance à 1,8 $\mu\text{g/ml}$ d'hématies à l'âge adulte). (265), (10)

- Le transfert de la vitamine E à l'intérieur des plaquettes serait dépendant d'un récepteur spécifique, tel que le récepteur aux LDL. (104)

Les données concernant la teneur en vitamine E plaquettaire sont assez discordantes tant en ce qui concerne sa valeur que sa corrélation avec la vitamine E plasmatique. La quantité d' α -tocophérol (rapportée à 10^9 plaquettes) est trouvée généralement de l'ordre de 0.30 μg .

Elle serait pour certains auteurs peu sensible aux variations lipidiques plasmatiques, et constituerait donc un meilleur reflet du statut vitaminique que la vitamine E des erythrocytes ou du plasma.

Diminuée chez le diabétique, le sujet âgé, la concentration en α -tocophérol serait par ailleurs fonction de l'activité des systèmes antioxydants plaquettaires (et en particulier le couple glutathion-glutathion peroxydase) ainsi que par un apport modéré en acide eicosapentaénoïque. (10)

– Le transport et le rôle des tocophérols dans les lymphocytes ou les neutrophiles sont des domaines encore très peu documentés.

• Distribution des tocophérols dans les tissus (10), (265)

La vitamine E est distribuée dans tous les tissus (Figure 12) mais de façon inégale et les mécanismes de sa captation ne sont pas totalement élucidés. (Tableau 5).

Tableau 5. Concentration de vitamine E (RRR- α -tocophérol) dans les tissus humains.
(271)

Tissus	$\mu\text{g/g}$ poids frais
Adipeux	150
Cortico-surrénal	132
Hypophyse	40
Testicules	40
Plaquettes	30
Cœur	20
Muscle	19
Foie	13
Ovaire	11
Plasma	9,5
Utérus	9
Reins	7
Erythrocytes	2,3

Dans l'espèce humaine, les concentrations moyennes sont de l'ordre de 5 à 40 $\mu\text{g/g}$ sauf dans les cortico-surrénales (132 $\mu\text{g/g}$) et le tissu adipeux (150 $\mu\text{g/g}$) qui sont les tissus les plus riches en tocophérols.

La concentration en vitamine E des tissus dépend de l'apport alimentaire. Les résultats des études de déplétion-réplétion conduites chez l'animal ont montré que la relation entre l'apport alimentaire et la teneur tissulaire varie avec la nature des tissus, la durée de l'expérimentation et la croissance de l'animal. Ainsi chez le rat, les concentrations tissulaires en α -tocophérol sont corrélées au logarithme de l'apport alimentaire, à l'exception de celle du tissu adipeux, qui est directement corrélée à l'apport.

Le rapport α/γ -tocophérol peut varier selon les tissus mais révèle toujours une captation préférentielle de l' α -tocophérol, en rapport avec le rôle de la protéine de transfert hépatique des tocophérols. (50)

Les mécanismes impliqués dans la fixation tissulaire de l' α -tocophérol sont encore mal connus et probablement multiples :

– L'internalisation des LDL médiée par le récepteur membranaire Apo B100/ Apo E assure vraisemblablement, au niveau de tous les tissus, l'internalisation des

tocophérols de ces particules, en même temps que celle du cholestérol libre et estérifié qu'elles transportent.

L'observation d'une fixation (certes beaucoup plus faible) d' α -tocophérol par des fibroblastes de sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (donc dépourvus de récepteurs) suggère cependant que la fixation tissulaire d' α -tocophérol par ce processus «récepteur-dépendant» n'est pas le seul mécanisme pour délivrer du tocophérol aux cellules.

- Le transfert d' α -tocophérol avec les acides gras libérés par action de la LPL sur les chylomicrons et les VLDL. Ce transfert semble important pour le tissu adipeux, les muscles et le cerveau.
- Le transfert de l' α -tocophérol à partir des HDL ou l'internalisation de ces lipoparticules : ce dernier mécanisme ou l'existence de «récepteurs» spécifiques pour l' α -tocophérol, pourrait rendre compte de la concentration très élevée de la cortico-surrénale.

Les concentrations les plus élevées dans les cellules se trouvent dans les fractions cellulaires riches en membranes ; l' α -tocophérol est retrouvé particulièrement au niveau des membranes plasmiques, mitochondriales et microsomales. Sa fixation par les membranes cellulaires et son affinité pour ces membranes seraient corrélées à leur richesse en AGPI ayant au moins trois doubles liaisons. Ainsi pourrait s'expliquer la particulière richesse du tissu cérébral en α -tocophérol et la lenteur du «renouvellement» de cette vitamine dans ce tissu. (50)

Bien d'autres phénomènes interviennent encore pour déterminer la concentration tissulaire en α -tocophérol, en particulier sa «consommation» par les phénomènes de peroxydation des AGPI. Cette consommation dépend largement de la teneur du tissu en glutathion réduit et de ses possibilités de régénération comme cela a déjà été souligné pour les plaquettes.

La cinétique de fixation de l' α -tocophérol et la sélectivité de cette fixation dans différents tissus ont été déterminées chez le rat. La vitesse de renouvellement tissulaire de l' α -tocophérol varie de manière très importante selon les tissus : la demi-vie apparente de l' α -tocophérol varie de 7 (poumon) à 76 jours (tissu nerveux). Diverses hypothèses ont été avancées pour expliquer ces différences : oxydation de l' α -tocophérol par des radicaux peroxydés (poumon), échange avec le plasma (foie) ou la lymphe (intestin), dissolution dans les triglycérides inertes (tissu adipeux), lenteur des phénomènes de diffusion au niveau de la barrière hémato-méningée (moelle épinière, cerveau). La lenteur des échanges au niveau du tissu nerveux se traduit par une résistance relative de ce tissu à la carence en vitamine E.

1.4.3. Devenir et stockage

- Il existe au niveau tissulaire de très faibles quantités de tocophéryl quinone, de tocophéryl hydroquinone, de dimères, de trimères et de métabolites plus polaires de la vitamine E. Ces composés représentent des vrais métabolites de la vitamine E résultant d'une oxydation de cette vitamine pendant la phase d'inhibition de la lipoperoxydation. (104)

- Il n'y a pas pour la vitamine E un seul organe de stockage comme pour la vitamine A (le foie) mais plusieurs, à savoir : le tissu adipeux, le foie et les muscles où elle est stockée sous forme libre, sans avoir été estérifiée.

Le tissu adipeux est particulièrement riche en α -tocophérol concentré à 99% dans les enclaves triglycéridiques : la concentration y varie entre 1,5 et 3 mg/g, selon le sexe (plus élevé chez la femme que chez l'homme), l'âge du sujet et le site anatomique du tissu analysé, et ce pour un statut nutritionnel normal. De par sa masse, le tissu adipeux constitue ainsi dans l'espèce humaine la principale réserve de tocophérol : plusieurs grammes (soit plus de 90% des réserves totales en α -tocophérol). Cette quantité varie avec l'état nutritionnel, la masse grasse et le sexe. Il est donc légitime de considérer le rapport α -tocophérol/ cholestérol et triglycérides, dans le tissu adipeux, comme un excellent (le meilleur ?) index d'évaluation du statut nutritionnel en vitamine E.

Le tissu adipeux constitue un compartiment de réserve apparemment non limitatif. En effet pour les différentes doses de vitamine E consommées journalièrement, il y a après quelques semaines une augmentation à un rythme très lent au niveau des différents tissus sauf au niveau du tissu adipeux où, comme l'a montré Bieri, la concentration continue à augmenter de manière linéaire.

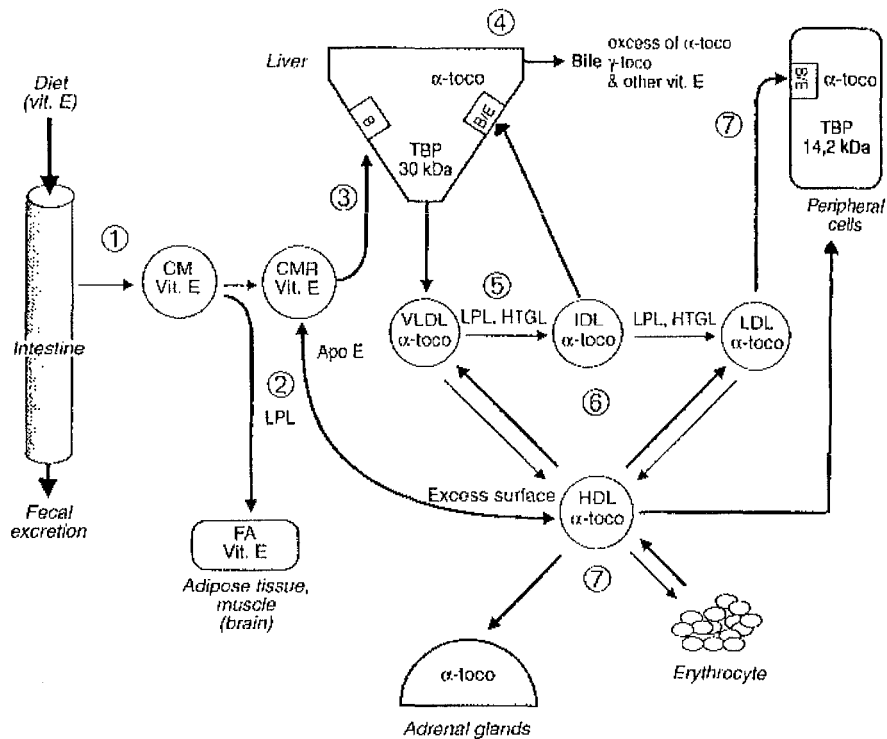
Des études récentes laissent supposer que, contrairement à ce qui a été longuement admis, la vitamine E du tissu adipeux peut être mobilisée pour contribuer au maintien des concentrations tissulaires lors des carences d'apport. (265)

1.4.4. Catabolisme et excrétion

- Une grande partie de la vitamine E est excrétée dans les fèces, il s'agit de la vitamine E qui n'a pas été absorbée par l'intestin.
- La vitamine E est peu dégradée au niveau de l'organisme : seulement 1% de la vitamine E ingérée est excrétée dans l'urine. La plupart des composés présents dans l'urine sont glycuconjugés.
- Une partie des tocophérols apportés par l'alimentation est excrétée dans la bile. Chez l'homme, il s'agit à la fois des tocophérols non transformés (γ -tocophérol, SRR- α -tocophérol, excès de RRR- α -tocophérol) et des métabolites formés par l'ouverture oxydative du noyau chromane (α -tocophéryl quinone, ainsi que le raccourcissement de la chaîne polyisoprénique. Après une charge orale, l'excrétion biliaire est maximale au bout de 11heures. Son importance (>80%) pourrait rendre compte de l'innocuité des excès d'apport en cette vitamine. Cette excrétion est sélective : le γ -tocophérol est excrété préférentiellement à l' α -tocophérol en rapport probable avec l'incorporation préférentielle de l' α -tocophérol dans les VLDL. (10)

La figure 12 résume ce métabolisme. (166)

Figure 12. Métabolisme de la vitamine E.



2. La vitamine E : apports nutritionnels et statut

2.1. Sources

Ils est important de distinguer les aspects nutritionnels et les aspects médicamenteux des vitamines.

La prise de vitamine E peut s'effectuer de différentes manières :

- Sous forme d'aliments
- Sous forme d'aliments fortifiés (ex : les produits diététiques)
- Sous forme de médicaments (doses pharmacologiques)

L'objectif premier de toute réglementation sur les produits alimentaires est défini par le *Codex Alimentarius* : protéger la santé des consommateurs. C'est sur ce terrain que se place la réglementation française et européenne. On ne doit donc autoriser la manipulation des produits alimentaires et *a fortiori* ce qu'on appelle les compléments alimentaires que s'ils sont sans risque. Dans le cas où un risque est possible et qu'il soit justifié de le prendre, ce risque doit être géré de telle façon qu'il soit réduit au minimum. En ce qui concerne les vitamines, la seule raison qui pourrait justifier leur addition dans les produits alimentaires ou leur consommation à titre de «compléments» est la nécessité de couvrir les besoins nutritionnels. Par contre, la consommation de vitamines pour tout autre besoin, dit de «santé», pouvant être assurée par la prescription de médicaments, ne peut en aucun cas justifier de prendre le moindre risque dans le domaine alimentaire.

Compte tenu du fait que les vitamines et les minéraux peuvent être vendus au consommateur aussi bien en pharmacie que dans la distribution alimentaire, on pourrait penser qu'une seule règle pourrait être édictée pour ces deux formes de vente. Cette conception est erronée. Le médecin prescrit et/ou le pharmacien vend un médicament dont ils doivent connaître l'un et l'autre les indications, les contre-indications et les effets secondaires.

Les vitamines et les minéraux n'échappent pas à cette règle. Le dictionnaire VIDAL des médicaments indique les effets secondaires et les contre-indications des vitamines. Les préparations vitaminiques sont des médicaments réservés à des états cliniques reconnus et définis, ainsi qu'à certains états physiologiques temporaires. Ils sont soumis à une autorisation de mise sur le marché appuyée sur un dossier très complet. Lorsqu'un pharmacien vend un médicament (même sur prescription médicale, a fortiori sans prescription) il engage son diplôme. Il doit poser un minimum de questions à son acheteur et donner les informations nécessaires. Le fait que le produit a reçu préalablement un visa du ministère de la Santé ne dégage ni le médecin ni le pharmacien de cette responsabilité. C'est à cause de ce double verrou de sécurité que la vente des médicaments est possible.

S'agissant de la vente des vitamines et minéraux dans le commerce alimentaire la situation est différente : il n'y a pas de système de sécurité intermédiaire. Il n'y a que deux responsables : l'état qui fixe la réglementation et l'acheteur qui décide d'acheter. Le fabricant ou le commerçant sont responsables en cas de fraude ou de tromperie. Voilà pourquoi, les besoins nutritionnels étant assurés, il est légitime que la réglementation recherche la protection du consommateur la plus élevée possible, elle est dans son rôle et dégage ainsi sa propre responsabilité. (51)

2.1.1. Sources alimentaires

2.1.1.1. Teneur en vitamine E des aliments

Nous allons tout d'abord voir quelles sont les sources principales de vitamine E.

Les tocophérols sont largement répandus dans les produits d'origine végétale et, dans une moindre mesure, dans les produits d'origine animale, mais l'activité vitaminique est essentiellement fonction de la proportion plus ou moins importante d' α -tocophérol puisque comme on l'a vu précédemment, les autres tocophérols et les tocotriénols ont une activité vitaminique E beaucoup plus faible.

- Produits d'origine végétale (10), (265)

Les sources les plus riches sont les germes de céréales, la plupart des graines oléagineuses et les huiles végétales qui en sont issues.

- Les graines de céréales contiennent généralement les quatre isomères de tocophérol en proportions variables et très souvent des tocotriénols.

Les graines de maïs possèdent le taux de vitamine E le plus élevé (6mg/100g). Les divers produits de la mouture contiennent aussi de la vitamine E, mais en moindre quantité. La farine blanche contient de 0,4 à 1,8 mg/100g de tocophérols totaux, les farines grises sont beaucoup plus riches : de 2,3 à 8 mg/100g selon les auteurs. Le pain blanc contient moins de vitamine E que le pain de seigle (0,4 mg/100g ; 1,24 mg/100g).

- Dans les huiles végétales (soja, tournesol, arachide, maïs, olive, noix ...), les teneurs en vitamine E sont comprises entre 4 et 200 mg/100g. Dans l'huile de soja (200 mg/100g), la vitamine E est surtout sous forme de α - et δ -tocophérols ; dans l'huile d'olive et de tournesol, l' α -tocophérol est la forme prédominante. L'huile de coprah est l'huile la plus pauvre. Certaines huiles contiennent des doses importantes de tocotriénols.

- La plupart des margarines sont aussi de bonnes sources de vitamine E.
- Les noix, les noisettes et les amandes sont en générales d'assez bonnes sources de vitamine E.
Les fruits en contiennent des quantités faibles à l'exception de la mures (4,3 mg/100g). Les pommes et les poires renferment plus de vitamine E dans la peau que dans la chair.
- Dans les légumes, le taux de vitamine E dépend des différentes parties de la plante. La vitamine E est surtout concentrée dans les feuilles et particulièrement dans les feuilles vertes adultes (salades, choux, épinards)
- Produits d'origine animale (10), (265)
Dans ces produits, les concentrations sont moins importantes, on en trouve surtout dans le foie, les œufs, le lait et les produits laitiers.
 - Dans les muscles et les organes des mammifères et des oiseaux, la vitamine E se trouve essentiellement sous forme d' α -tocophérol qui représente la forme la plus assimilable par l'animal. Les animaux ne synthétisant pas la vitamine E les viandes sont, d'une manière générale, pauvres en cette vitamine.
 - Dans le lait de vache, la vitamine E est presque entièrement sous la forme d' α -tocophérol, elle est associée aux lipides. La richesse en vitamine E du lait et des produits qui en dérivent dépend de l'alimentation des animaux. Les beurres dérivés de laits d'animaux en pâturage sont relativement riches en tocophérols (25-30 mg/kg lipides), par rapport à ceux dérivés de lait d'animaux à l'étable (15-20 mg/kg lipides).
 - Le lait de femme est environ six fois plus riche en vitamine E que le lait de vache et sa concentration varie fortement au cours de l'allaitement. Une étude portant sur quarante échantillons de lait de femme à différents stades d'allaitement a mis en évidence un taux très élevé de tocophérol total dans le colostrum, par rapport aux autres laits plus tardifs. Cette différence intéresse essentiellement l' α -tocophérol.

Il faut avoir en tête, que la contribution des différents aliments consommés à l'apport vitaminique, dépend de leur teneur vitaminique mais aussi de la fréquence de leur consommation et souvent ce ne sont pas les aliments dont les teneurs vitaminiques sont les plus élevées qui constituent les principales sources alimentaires de vitamine.

Des facteurs géographiques (types de cultures, de régimes traditionnellement développés) et des facteurs économiques (les huiles végétales sont un produit alimentaire habituellement coûteux dans les pays sous-développés) doivent aussi être pris en compte.

Ainsi John *et al* en 1966 ont calculé qu'au Bangladesh où la nourriture de base en milieu rural est constituée de 400 à 500 g de riz par jour, l'apport d' α -tocophérol est de 3,5 à 4 mg. Dans ces populations de bas revenus, l'apport de graisses est très bas (10 à 15% des calories) si bien que la plus grande partie de la vitamine E de l'alimentation provient des céréales.

Par contre, dans l'alimentation nord-américaine, plus de la moitié de l'activité vitaminique E provient des huiles végétales, de la matière grasse et de la margarine, et lorsque, comme dans ces pays, les graisses alimentaires sont abondantes, on a des apports importants de vitamine E. Cependant, l'huile d'olive et de noix de coco qui représentent l'apport de lipides prédominant dans certains pays sont relativement pauvres en tocophérols et ne représentent donc pas la source principale de vitamine E.

En contraste à ces régimes largement végétariens, les Esquimaux d'Alaska qui subsistent essentiellement avec de la viande de caribou et de mammifères marins ont un apport similaire en vitamine E à celui des nord-américains mais ici la source principale de vitamine E provient de la viande et de l'huile de phoque. (33)

En ce qui concerne, plus précisément, la teneur en vitamine E des aliments, c'est un sujet qui est l'objet, depuis une vingtaine d'années, de plusieurs centaines de références dont le contenu peut être retrouvé dans des ouvrages généraux. Cependant, les données fournies par les différents auteurs sont parfois contradictoires. Les principales raisons de ces discordances sont liées à :

- L'évolution des méthodes de dosage et leur fiabilité. Toutes les déterminations n'ont pas été effectuées avec les mêmes techniques. On doit remarquer qu'il n'existe pas encore de standardisation de ces méthodes.

De plus, selon l'«Association of vitamin chemists», la plupart des aliments doivent subir des traitements complexes pour extraire la vitamine E, pour éliminer les substances pouvant interférer dans le dosage (vitamine A, caroténoïdes, stérols en quantité trop importante, substances réductrices ou antioxydants introduits dans certains aliments comme le BHA (butyl-hydroxy-anisol) ou le BHT (butyl-hydroxy-toluène)) et pour séparer les tocophérols des tocotriénols.

- La variabilité des matériaux étudiés : plantes à différents stades de croissance, aliments résultant de différents types de transformation industrielle ou pouvant être modifiés dans certaines conditions que nous verrons par la suite.

Dans les tableaux des annexes n° 1 à 12 sont regroupés les teneurs des principaux aliments d'après Mc Laughlin et Weihrauch (1979). Jusqu'à présent ce sont ces teneurs qui paraissent être les plus valables.

Il y a lieu de faire certains commentaires pour relativiser la valeur de ces tables de teneur en vitamine E des différents aliments. En effet, ces tables ne donnent que la moyenne provenant dans certains cas d'un grand nombre d'échantillons, dans d'autres cas d'un petit nombre d'échantillons, parfois même la teneur indiquée provient d'une seule analyse. Ainsi les écarts par rapport à la moyenne peuvent être considérables, en voici quelques exemples dans le tableau 6. (154)

Tableau 6. Teneur moyenne, minimale et maximale en vitamine E. (154)

Teneur moyenne, minimale, et maximale en vitamine E				
aliments	n	vitamine E totale (mg/100 g)		
		moyenne	minimum	maximum
graisse de poulet	83	2,73	0,10	30,00
grain de blé	106	4,57	0,58	5,21
huile de germe de blé	22	254,59	165,60	300,00
grain de maïs	127	5,81	0,90	11,16
huile de maïs raffinée	46	83,17	40,00	150,88
huile de coton raffinée	22	65,24	25,90	94,00
huile d'olive	31	12,64	0	24,00
huile de palme vierge	15	58,74	9,42	80,45
huile d'arachide,				
rafinée	24	25,00	9,40	54,00
vierge	23	37,88	14,80	93,40
huile de carthame raffinée	22	38,10	24,80	69,77
huile de tournesol,				
rafinée	33	63,62	26,80	90,00
vierge	35	68,19	27,10	124,00

2.1.1.2.Effets des technologies sur le contenu en vitamine E des aliments (10), (33), (104), (117)

Les différents processus de fabrication peuvent interférer avec la teneur en vitamine des aliments.

• La plupart des aliments à forte teneur en vitamine E sont des huiles végétales et la vitamine E, de par son activité antioxydante, joue un rôle important de stabilisation des acides gras constitutifs de ces huiles. Mais les traitements technologiques auxquels sont soumises ces huiles peuvent altérer leur contenu en tocophérols et ainsi mettre en danger leur valeur nutritionnelle. Ainsi, la plus grande partie des huiles commercialisées sont raffinées ce qui assure une meilleure conservation mais entraîne aussi une perte de vitamine E pouvant atteindre 60% et modifie le rapport qui existe entre les différentes fractions de tocophérols. Cette destruction s'explique par le caractère oxydable de cette vitamine à température élevée et en présence d'oxygène.

Le **raffinage des huiles** comprend différentes étapes : la démulcination, la neutralisation, la désacidification, la décoloration et la désodorisation. C'est à la désodorisation que les pertes en tocophérols sont les plus importantes. Elle a pour but d'éliminer les produits sapides qui donnent du «goût» à l'huile et qui proviennent d'un début d'oxydation. Cette opération consiste à insuffler de la vapeur d'eau surchauffée et désaérée à 180-220°C sous 2 à 17 mmHg de vide en présence d'acide citrique pendant 4 à 8 heures. La volatilité des tocophérols étant relativement beaucoup plus élevée que celle des triglycérides et des acides gras, on en retrouve en quantité importante dans les distillats ou «échappés de désodorisant».

Le tableau 7 montre que la part de vitamine E détruite au cours du raffinage est variable d'une huile à l'autre et qu'il en va de même pour ses différentes fractions.

Tableau 7. Effets du raffinage sur la teneur en vitamine E. (154)

Effet du raffinage sur la teneur en vitamine E et sur la répartition des différentes fractions de tocophérol (en mg/100g)					
aliments	teneur moyenne en vitamine E	tocophérols			
		α	β	γ	δ
huile de maïs,					
vierge	116,71	13,71	tr.	98,04	4,95
rafinée	83,17	14,26	0,38	64,90	2,75
huile de coton,					
vierge	105,52	51,34	0	54,17	0
rafinée	65,24	35,26	0	29,96	0
huile de palme,					
vierge	58,74	16,72	tr.	0	0
rafinée	35,53	18,32	0	0	0
huile d'arachide,					
vierge	37,88	14,41	—	32,52	0,94
rafinée	25,00	11,62	—	12,98	0,33
huile de colza,					
vierge	62,75	25,79	—	36,56	0,40
rafinée	44,81	17,65	—	27,04	0,04
huile de carthame,					
vierge	51,63	38,25	—	7,45	5,93
rafinée	38,10	34,05	—	3,50	0,49
huile de sésame,					
vierge	74,60	28,82	0	45,66	tr.
rafinée	29,07	1,38	0,37	25,24	2,06
huile de soja,					
vierge	110,56	10,47		66,69	33,40
rafinée	93,74	10,99		62,40	20,38
huile de tournesol,					
vierge	68,19	62,26		5,85	tr.
rafinée	63,62	59,50		3,54	tr.

- Le **blanchiment** des légumes et des fruits n'entraîne pas de perte en vitamine E, ce qui n'est pas le cas des vitamines thermolabiles.

- L'**appertisation** des légumes et des fruits n'entraîne pas de perte en vitamine E, en effet elle consiste en la destruction ou l'inhibition totale des enzymes, des micro-organismes et de leur toxines par l'action de la chaleur et seules les vitamines thermolabiles sont donc détruites par ce traitement.

- La **congélation surgélation** consiste en l'arrêt de l'activité métabolique cellulaire et du développement des micro-organismes par abaissement rapide (surgélation) ou lent (congélation) de la température des produits alimentaires ($< -18^{\circ}\text{C}$). C'est sans aucun doute le meilleur traitement de conservation, tant sur le plan nutritionnel que sur le plan organoleptique. Les pertes de vitamine sont d'autant plus faibles que la température est basse. Lors de la surgélation elle-même, il n'y a aucune perte vitaminique E, les légumes surgelés ou frais ont donc la même teneur en vitamine E mais la conservation la diminue de façon notable. Ainsi au cours du temps, la congélation ne prévient pas la perte des tocophérols. Le taux de vitamine E décroît aussi dans les poissons conservés à l'état congelé.

- Le **séchage** entraîne des pertes très importantes des vitamines thermolabiles mais n'entraîne pas de perte en vitamine E.

- La **cuisson** convenable des légumes ne cause pas de perte d' α -tocophérol.

La cuisson à l'eau bouillante des végétaux entraîne des pertes de l'ordre de 30% alors que la friture à l'huile bouillante des pommes de terre n'entraîne que des pertes de l'ordre de 10%.

Dans les huiles de friture chauffées fortement, sans précaution en présence de l'air, la perte de tocophérol est de l'ordre de 97 à 99%. Dans les mêmes conditions, l'acétate de tocophérol ne subit qu'une perte de 5 à 19%.

Au cours de la cuisson, on assiste au bout de 10 heures à une perte en vitamine E qui varie de 9 à 100% selon le type d'huile

La cuisson-extrusion consiste à soumettre aux effets conjugués de la pression et de la température pendant un temps court une matière première. La vitamine E considérée comme stable à la chaleur est peu détruite. Les extrudats obtenus renferment environ 70 à 100% de la teneur vitaminique initiale.

Il est généralement admis que la cuisson sous pression présente des avantages par rapport à la cuisson à la pression atmosphérique car le temps de cuisson est plus court mais les résultats sont contradictoires.

La comparaison avec les méthodes traditionnelles de cuisson et de réchauffage des aliments montre que l'utilisation du four à micro-ondes détermine des pertes vitaminiques faibles mais tous les auteurs ne sont pas d'accord. Une telle contradiction pourrait être due au fait que les effets bénéfiques de cette cuisson varient avec le type d'aliment étudié.

- Lorsque les huiles sont **stockées** à l'abri de la lumière, il y a peu de pertes en vitamine E au cours des 4 à 6 premières semaines, mais cette diminution peut atteindre 11% de la vitamine E totale en 15 semaines et 29% en 25 semaines.

Selon BUNNEL, KEATING, QUARESIMO et PARMAN, au cours de la conservation même à basse température des aliments ayant subi la friture, on observe une forte perte de tocophérols (70% en un mois).

Les pertes vitaminiques lors du stockage des conserves sont d'autant plus faibles que la température est basse (comprise entre 10 et 15°C).

Le stockage des produits alimentaires déshydratés résulte aussi en des pertes vitaminiques dont l'ampleur dépend de la température de stockage et du degré d'humidité. Plus la température est basse, plus la destruction des vitamines est faible. Plus le degré d'humidité est élevé et plus la destruction des vitamines est importante.

Le stockage du beurre entraîne une perte de 10 à 30% de la vitamine E totale en 6 mois.

- Dans les plats cuisinés, le taux de vitamine E varie avec la nature et la proportion des ingrédients, avec le type de fabrication et la durée de conservation après congélation ou mise en boîte.

2.1.1.3. Biodisponibilité

Depuis plusieurs années, on assiste à une réduction de la dimension calorique de la ration ; ceci soulève de façon aiguë l'importance de la biodisponibilité des nutriments et particulièrement celle des vitamines. La biodisponibilité peut se définir comme la proportion selon laquelle un nutriment contenu dans un aliment donné est mis à la disposition des tissus cibles utilisateurs après ingestion. Une définition plus restrictive de cette notion se contente de ne considérer que la phase intestinale de digestion et d'absorption. Il est au moins aussi important de connaître la biodisponibilité d'une vitamine contenue dans un aliment que la teneur en vitamine de cet aliment. Peu de données concernant la biodisponibilité des vitamines existent actuellement. La biodisponibilité est en fait très difficile à évaluer : les produits alimentaires mis sur le marché par l'industrie sont de plus en plus complexes, les divers traitements auxquels sont soumis les matières premières peuvent altérer la biodisponibilité, indépendamment de leur teneur en nutriments ; les nutriments peuvent interagir sur leur propre biodisponibilité ; certaines substances (additifs, etc.) peuvent inhiber ou augmenter l'absorption des vitamines. La composition finale de la ration déterminera donc la biodisponibilité des vitamines qu'elle contient.

La vitamine E est très sensible à l'oxydation et toute attaque radicalaire est susceptible d'en diminuer considérablement la biodisponibilité. L'absorption de la vitamine E nécessite l'incorporation de l' α -tocophérol, libéré lors de l'hydrolyse des formes esters, dans la phase micellaire. Un coefficient d'absorption de 25% a été rapporté lorsque la vitamine a été dosée dans la lymphe et un coefficient de 35-85% a été calculé lorsque l'excrétion fécale a été déterminée. Des pathologies digestives associées à des troubles de l'absorption congénitale des voies biliaires sont souvent accompagnées de déficiences en vitamine E. (104)

2.1.1.4. Addition de vitamine E aux aliments

2.1.1.4.1. Du processus de restauration au processus de fortification

Dans notre société d'abondance, les déficiences vitaminiques n'ont pas totalement disparu du fait de la réduction de notre consommation énergétique (liée à une diminution des dépenses énergétiques), de la diminution de la valeur nutritionnelle des aliments consommés. L'homme se nourrit d'une variété d'aliments présents dans son environnement. Ces aliments renferment une cinquantaine de nutriments indispensables à son équilibre, cependant aucun aliment ne les renferme tous à lui seul. Ainsi la diversité dans le choix des aliments consommés est-elle indispensable à un bon «équilibre» alimentaire. Cependant, l'homme moderne est plus volontiers poussé dans ces choix par son instinct, ses habitudes, son éducation alimentaire ou

son absence d'éducation, ses rites et coutumes, par la recherche du plaisir que par une rationalité nutritionnelle, du fait du grand nombre de produits alimentaires disponibles sur le marché.

Devant l'insuffisance des apports en vitamines, deux attitudes complémentaires sont envisageables :

- Développer l'éducation nutritionnelle afin de modifier les habitudes alimentaires et de rectifier les déséquilibres alimentaires ;
- Augmenter la densité nutritionnelle vitaminique des aliments.

L'ajout de vitamines est licite dans notre pays. Depuis une quinzaine d'années, un nombre de plus en plus important de produits alimentaires vitaminés sont apparus ; d'abord dans le secteur des produits laitiers, puis dans celui des boissons et des produits céréaliers.

Le but a été :

- Soit d'assurer une correction des pertes engendrées au cours des processus de traitement de la matière première (cas des farines, par exemple) ; c'est une restauration à un niveau égal à celui du produit initial.
Il n'est pas question de restaurer la valeur nutritionnelle de n'importe quel aliment : seuls présentent de l'intérêt les aliments considérés comme naturellement riches au départ.
- Soit de gommer les variations naturelles dues aux conditions climatiques ou de récolte ou aux fluctuations variétales et d'apporter une teneur constante ; c'est une standardisation.
- Soit d'enrichir le contenu d'un aliment à teneur initiale faible ; c'est alors un enrichissement ou une fortification.

L'enrichissement et la fortification sont en fait deux approches différentes :

- L'enrichissement s'applique en général à un aliment contenant déjà des vitamines que l'on supplémente pour couvrir une fraction des besoins quotidiens ;
- La fortification est une mesure de santé publique qui consiste à choisir un aliment fortement consommé par la majorité d'une population et d'y ajouter un micronutriment pas forcément présent naturellement. C'est une technique utilisée surtout dans les pays où une carence grave sévit.

Dans un premier temps, seule la restauration des vitamines détruites au cours de la fabrication et du stockage des produits alimentaires fut possible dans la limite de 80 à 200% de la teneur initiale, avant la mise en vente des traitements. Dans un deuxième temps, il a été envisagé d'enrichir en micronutriments, dont les vitamines, certains aliments malgré l'opposition de nombreux nutritionnistes et médecins.

Quant à l'émergence en France, dans les circuits de distribution, de produits lactés vitaminés à «teneur garantie en vitamines» en application de l'arrêté du 20 juillet 1977 autorisant la restauration à hauteur de 80 à 200% des teneurs naturelles avant mise en œuvre, et d'huiles à teneur garantie en vitamine E, elle peut apparaître pour certains plus comme un forçage du marketing que comme une nécessité. (17), (104)

2.1.1.4.2. Conservation des aliments

La vitamine E peut donc être ajoutée aux aliments dans un but nutritionnel mais aussi en tant qu'additif antioxygène. En France, 4 types de tocophérols sont utilisés comme additifs dans l'alimentation et selon le classement CEE, on les retrouve sous les numéros E306 (extraits

naturels riches en tocophérols), E307 (alpha-tocophérol de synthèse), E308 (gamma-tocophérol de synthèse) et E309 (delta-tocophérol de synthèse).

Bien qu'ils ne soient pas définis comme conservateurs par la CEE, il convient d'exposer néanmoins, leur utilité en tant que tel, puisqu'ils participent à la stabilisation chimique des produits agro-alimentaires.

Toute denrée, liquide ou solide, est un ensemble chimique (biochimique) complexe, sujet à des réactions d'oxydoréduction sous l'effet de catalyseurs présents naturellement.

Généralement, les réactions chimiques vont dans le sens de l'oxydation et, de ce fait, rendent très stables les composés formés, composés qui peuvent par ailleurs engendrer une modification des qualités organoleptiques des aliments : ce phénomène est appelé «rancissement» pour les denrées renfermant des graisses ou des constituants lipidiques, «madérisation» pour les vins dans le cas de la transformation de l'éthanol en éthanal.

Les antioxydants interviennent alors dans ces processus d'oxydation et empêchent la formation des produits de réaction gênants.

Les tocophérols sont utilisés dans les aliments comme antioxydants des phases lipidiques, dans les pays qui interdisent l'utilisation des antioxydants les moins chers, comme le BHT (butylhydroxytoluène) et le BHA (butylhydroxyanisole).

Ils sont utilisés dans les produits qui ne contiennent pas de taux significatif de tocophérol naturel et dans les matières grasses, très sensibles au rancissement. (17), (33)

L' α -tocophérol est généralement additionné à raison de 0,02% par rapport au poids de la phase lipidique. (117) Le Journal Officiel du 10 décembre 1991 (130) précise les conditions d'utilisation des quatre dérivés de la vitamine E utilisés comme antioxygène, celles-ci sont regroupées dans l'annexe 13.

En ce qui concerne leur utilisation comme additifs dans la fabrication des aliments pour nourrissons et enfants en bas âge, le Journal Officiel du 30 août 1986 (129) précise que la dose maximale d'emploi pour les E306, E307, E308 et E309, utilisés seuls ou en mélange est de 0,01% du poids du produit prêt à l'emploi. Par ailleurs, ils peuvent être incorporés à des aliments destinés à des nourrissons âgés de moins de 3 mois.

2.1.1.5. Diététique

- Aspects réglementaires

Les produits diététiques et de régime font l'objet d'une réglementation spécifique précise constituée par différents décrets, arrêtés et avis.

Ils doivent se différencier nettement des aliments courants (par leur composition, le traitement) et répondre à des besoins nutritionnels particuliers, ils ne peuvent être définis comme des médicaments en fonction d'une destinée médicale, et ne peuvent faire état de propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies, sinon ils seraient considérés comme des médicaments.

Ils ne peuvent pas contenir de vitamines à doses pharmacologiques, les teneurs en vitamines sont limitées par la réglementation à des valeurs nutritionnelles très éloignées de ces doses.

Les produits diététiques pour «adultes» sont répartis en plusieurs catégories dont les produits à teneur garantie en vitamines mais même dans les autres catégories on retrouve, de façon fréquente, des vitamines. De la même façon, les produits diététiques de l'enfance sont répartis en plusieurs catégories.

Les produits diététiques à teneur garantie en certaines vitamines sont des aliments soit préparés à l'aide de procédés technologiques spéciaux propres à maintenir inchangés certains taux de vitamines que renferment leurs constituants, soit recevant un apport en vitamines compensant une perte subie en cours de fabrication.

L'étiquetage comporte les renseignements concernant leur composition et leur emploi. (6), (104)

- Aspects nutritionnels et scientifiques

Les produits diététiques doivent répondre à des besoins nutritionnels particuliers et sont intermédiaires entre les aliments courants et les médicaments. Certains principes de base doivent être respectés : la nécessité d'augmenter l'apport d'un élément nutritif essentiel dans un ou plusieurs groupes de populations doit être démontré, la justification scientifique de l'enrichissement doit être apportée par le fabricant.

L'aliment vecteur doit être consommé par la population exposée au risque de carence. L'enrichissement ne doit pas résulter en un apport excessif pouvant faire encourir à la population cible des risques de toxicité.

Les produits diététiques sont destinés à des consommateurs en bonne santé qui ont des besoins spécifiques en fonction de leur âge, de leur condition physique ou physiologique, de leur mode de vie et qui désirent consommer des produits pour lesquels un minimum de garanties nutritionnelles peut être donné.

Les aliments de régime sont quant à eux destinés à des patients souffrant d'états pathologiques nécessitant un équilibre nutritionnel particulier : l'aliment de régime est alors le support de l'orientation diététique qui est recommandée ou prescrite. (17), (104)

- En pratique (29), (159)

- La vitamine E est utilisée en diététique :

- * Comme complément nutritionnel pour rééquilibrer une alimentation pas toujours en accord avec les règles d'une bonne nutrition ou pour pallier les carences de produits trop raffinés.
- * Comme complément nutritionnel dans certains états pathologiques.
- * Comme revitalisant, stimulant en cas d'effort physique, intellectuel, de fatigue, de manque d'appétit.
- * Dans les états physiologiques particuliers comme la grossesse, l'allaitement, la convalescence, chez les personnes âgées ou les enfants (croissance).

- Exemples de produits diététiques et de régime :

- * ACM 20 : poudre pour solution buvable, aliment contrôlé du muscle
- * ADIPODIET : poudre orale à diluer, préparation hypoénergétique, hyperprotidique
- * AGEVIT : capsules, beauté et éclat, ongles et cheveux, équilibre essentiel
- * BIORTHO : capsules, complexe équilibré d'antioxydants
- * CLINUTREEN : boisson, aliment diététique à des fins médicales
- * ENSINI : boisson, produit de nutrition clinique orale
- * OLIGOBS grossesse, PMA, 28 : comprimés
- * OENOBIOL solaire : dragées
- * SELENIUM ACE : comprimés
- * VITALUX : capsules

- * Différents laits : AL 110, APTAMIL, BLEDILAIT, ENFALAC, ENFAMIL, GALLIA, GUIGOZ, MILUMEL, MODILAC, NIDAL...
- * Aliments diététiques et de régime de l'enfance : ALFARE, NUTRAMIGEN, PELARGON, PEPTI JUNIOR...
- * Aliments pour adultes :
 - Petits déjeuners : Petits pains grillés au germe de blé (Cérééal)
Muesli sans sucre (Cérééal)
Lait VIVA (Candia)...
 - Repas : SELEGERME complément alimentaire (Cérééal)
Germe de blé sélectionné (Gerblé)
LECITHINE 100 granulés diététiques (Gerblé)...
 - Substituts de repas : Barres, briques, biscuits, boisson, potage (Gayelord Hauser)
 - Goûter : Barres de céréales (Gayelord Hauser, Gerblé)
Biscuits (Cérééal, Gerblé, Gayelord Hauser, Vivis)
Pâte d'amande (Gerblé, Gayelord Hauser)
Chocolat (Vivis)...
 - Boisson : cocktail de fruits (Gayelord Hauser)...
- * Aliments pour bébés :
 - BLEDINE céréales, dosette de céréales (Bledina)
 - BLEDIDEJ brique de lait et céréales (Bledina)
 - BLEDISCUIT biscuit (Bledina)
 - BLEDIPUREE purée (Bledina)
 - Céréales instantanées (Nestlé)...

2.1.2. Sources médicamenteuses

La vitamine E entre dans la composition d'un certain nombre de spécialités, seule ou en association, en tant que principe actif ou en tant qu'excipient.

2.1.2.1. Spécialités contenant comme principe actif de la vitamine E (159), (290)

La vitamine E existe en tant que principe actif sous 3 formes possibles : l' α -tocophérol, l'acétate d' α -tocophérol et le palmitate d' α -tocophérol.

L' α -tocophérol étant instable, la vitamine E est utilisée principalement sous forme estérifiée et notamment sous forme d'acétate d' α -tocophérol.

- On la retrouve sous diverses formes galéniques :
 - Comprimés effervescents, à croquer, à sucer, enrobés, pelliculés
 - Gélules
 - Capsules
 - Sirop
 - Pommade
 - Suppositoires
 - Solution buvable et injectable
 - Ampoules buvables
 - Emulsion injectables

- La vitamine E peut se trouver en constituant unique dans une spécialité, et dans ce cas, elle est utilisée à fortes doses (100 à 500 mg par jour) et elle est indiquée dans le traitement de la carence en vitamine E (EPHYNAL[®], TOCOMINE[®]) et comme adjuvant du régime diététique chez les patients atteints d'hyperlipoprotéïnémie et ne justifiant pas d'un traitement hypolipidémiant (TOCO[®], TOCOLION[®], TOCOPA[®], VITAMINE E GNR[®] ...)
- Mais la plupart du temps, la vitamine E est associée à d'autres principes actifs tels que :
 - Des vitamines : ALVITYL[®], HYDROSOL POLYVITAMINE ROCHE[®] ou BON[®], ROVIGON[®]...
 - Des vitamines et des éléments minéraux : AZEDAVIT[®], AZINC COMPLEXE[®], ELEVIT VITAMINE B₉[®], QUOTIVIT O.E[®], SUPRADYNE[®], VIVAMYNE MULTI[®] ...
 - Des vitamines, des éléments minéraux et des acides aminés : CARENCYL[®], BETASELEN[®], PHARMATON[®], VIVAMYNE TONIQUE[®] ...
 - Des hormones : TOCOGESTAN[®]
 - Des vasculoprotecteurs : OPHTADIL[®], DIFRAREL E[®], VELITEN[®]...

Les spécialités dans lesquelles elle se trouve ont donc de nombreuses indications dont les principales sont :

- La prévention ou la correction de certains déficits liés à une alimentation insuffisante ou déséquilibrée chez l'adulte, l'adolescent ou l'enfant.
 - Les menaces d'avortement ou la prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale prouvée et les menaces d'accouchement prématuré en rapport avec une hypermotilité utérine.
 - Le traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.
 - L'utilisation comme modificateur du terrain, en particulier au cours d'affections musculaires et cutanées.
 - Les manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, œdèmes, crampes), le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire, le traitement des poussées hémorroïdaires et la protection vasculaire en ophtalmologie.
- Liste des spécialités contenant comme principe actif l'acétate d' α -tocophérol

* En association

- ALVITYL[®] 2,5 mg sirop et 5 mg comprimés enrobés
- AZEDAVIT[®] 30 UI comprimés
- AZINC COMPLEXE[®] 10 mg gélules
- BETASELEN[®] 200 mg gélules
- BIO-SELENIUM[®] 1,8 mg capsules
- CARENCYL[®] 5 mg capsules
- ELEVIT VITAMINE B₉[®] 15 mg comprimés pelliculés
- HYDROSOL POLYVITAMINE BON[®] 2 mg solution buvable et 2 mg solution injectable
- HYDROSOL POLYVITAMINE ROCHE[®] 2 mg solution buvable
- MULTIVITAMINES MERCK[®] 39,6 mg comprimés effervescents

- MULTIVITAMINES UPSA[®] 20 UI comprimés effervescents et à croquer
- PHARMATON[®] 10 mg capsules
- QUOTIVIT O.E.[®] 15 mg comprimés pelliculés
- ROVIGON[®] 70 mg comprimés enrobés
- SURVITINE[®] 0,25 mg capsules molles
- UVESTEROL ADEC[®] 5 mg solution buvable
- VIVAMYNE ADULTES[®] 15 UI comprimés à croquer
- VIVAMYNE MULTI[®] 30 UI comprimés enrobés
- VIVAMYNE TONIQUE[®] 30 UI comprimés effervescents

- CIRCULARINE[®] 100 mg gélules
- CIRKAN A LA PREDNACINOLONE[®] 3 mg suppositoires
- DIFRAREL E[®] 50 mg comprimés enrobés
- OPHTADIL[®] 178,8 UI solution buvable en ampoules
- VELITEN[®] 50 mg comprimés pelliculés

* En constituant unique

- EPHYNAL[®] 100 mg comprimés enrobés
- TOCO[®] 500 mg capsules
- TOCOLION[®] 500 mg capsules
- TOCOMINE[®] 100 mg comprimés à croquer ou à sucer
- TOCOPA[®] 500 mg
- TOCOPHEROL BAYER[®] 500 mg capsules
- VITAMINE E GNR[®] 500 mg capsules

La vitamine E, qui constitue l'unique principe actif de ces spécialités, s'y retrouve donc à des dosages très importants. Il s'agit ici de doses pharmacologiques qui n'ont rien de comparables avec les doses des nombreuses spécialités de la liste précédente à visée nutritionnelle.

* En constituant unique dans les spécialités étrangères

- DALTOCOL[®] (Angleterre)
- ECOFROL[®] (Etats-Unis)
- EPHYNAL[®] (Angleterre, Belgique, Pays-Bas, Italie, Suisse, Allemagne)
- EPROLIN[®] (Italie, Suisse, Pays-Bas)
- EPSILAN-M[®] (Etats-Unis)
- EVION[®] (Italie, Allemagne)
- PHYTOFEROL[®] (Angleterre)
- ROVIGON[®] (Belgique)
- SPONDYVIT[®] (Allemagne)
- TOCOS[®] (Italie)
- VITWASE[®] (Italie)

- Liste des spécialités contenant comme principe actif l'α-tocophérol

- * En association

- HYDROSOL POLYVITAMINE BON[®] 2 mg capsules
- SUPRADYNE[®] 10 mg comprimés effervescents et pelliculés
- CERNEVIT[®] 11,2 UI poudre pour usage parentéral (Hôpital)
- HYDROSOL POLYVITAMINE ROCHE[®] solution injectable (Hôpital)
- LOFENALAC MEAD JOHNSON[®] poudre orale
- PROGESTERONE VITAMINE E PHARMOCCITAN[®] solution injectable
- VITALIPIDE ADULTE[®] 9,10 mg émulsion injectable (Hôpital)
- VITALIPIDE ENFANT[®] 6,4 mg émulsion injectable (Hôpital)

Il faut distinguer dans cette liste les spécialités à visée plutôt nutritionnelle de celles à visée plutôt thérapeutique.

- * En constituant unique dans les spécialités étrangères

- CAVECOL[®] (Pays-Bas)
- DAVITAMON[®] (Pays-Bas, Suisse)
- DOHYFRAL[®] (Pays-Bas)
- EVITOL[®] (Israël)
- JUVELA[®] (Japon)
- VITAMINE PROMONTA[®] (Suisse)

- Liste des spécialités contenant comme principe actif le palmitate d'α-tocophérol

- * En association

- TOCOGESTAN[®] 250mg solution injectable

2.1.2.2. Spécialités contenant comme excipient de la vitamine E (290)

- En tant qu'excipient, seuls deux dérivés de la vitamine E sont utilisés dans les spécialités pharmaceutiques : l'acétate d'α-tocophérol et l'α-tocophérol.

- Ils figurent à la Pharmacopée française en tant que conservateur antioxygène du fait de leurs propriétés antioxydantes et de leur solubilité dans les huiles et les corps gras ; de plus ils ne présentent aucune toxicité et ils sont facilement éliminés.

En effet de nombreuses substances sont à protéger dans les médicaments, parmi elles, les corps gras, les vitamines, les huiles essentielles et minérales. Leur emploi permet donc la conservation des produits pendant une plus longue durée, évite la modification du goût et l'apparition de produits de décomposition dus à l'oxydation. Ils ont donc leur utilité pour les produits à usage interne ou externe sans apporter d'inconvénient par leur présence. Cependant leur stabilité relativement faible à la lumière leur font préférer d'autres excipients, d'où le faible nombre de spécialités contenant de la vitamine E comme antioxydant.

- Liste des spécialités contenant comme excipient l'acétate d' α -tocophérol
 - ERYTEAL[®] pommade
 - CERULYSE[®] 5g/100g solution pour instillation auriculaire
 - MAXEPA[®] 1g capsules
 - LOCACID[®] 0,05% crème
 - KERLOCAL[®] 0,05% crème

- Liste des spécialités contenant comme excipient l' α -tocophérol
 - MERCILON[®] comprimés
 - EFFEDERM[®] 0,05% lotion
 - ZENIUM DOSE QUOTIDIENNE UNIQUE[®] 4,5 mg gélules
 - VARNOLINE[®] comprimés
 - AVIBON[®] 50000UI capsules
 - UN-ALFA[®] 0,10 μ g/goutte solution buvable ; 0,25 ou 1 μ g capsules orales
 - CYCLEANE[®] 20 ou 30 comprimés
 - DAIVONEX[®] 0,005% pommade
 - LENTARON[®] 250 mg lyophilisat et solution pour usage parentéral
 - VARNOLINE CONTINU[®] comprimés pelliculés
 - NEORAL[®] 10, 25, 50 ou 100 mg capsules orales ; 100 mg/ml solution buvable
 - AZINC COMPLEXE[®] gélules
 - GABITRIL 5, 10 ou 15 mg comprimés pelliculés
 - ZYMADUO[®] 150 ou 300 UI solution buvable en gouttes
 - UPFEN[®] 200 mg comprimés effervescents
 - CERAZETTE[®] 0,075 mg comprimés pelliculés
 - FORTOVASE[®] 200 mg capsules molles
 - ESTRADIOL G GAM[®] 50 ou 100 μ g/ 24h dispositif transdermique
 - OSSEANS VITAMINE D3[®] 500 mg / 400 UI comprimés à croquer ou à sucer

2.2. Besoins nutritionnels, apports nutritionnels recommandés ou conseillés, consommation et statut vitaminique

Il importe de distinguer les deux concepts de besoin nutritionnel et d'apport conseillé : si le premier concerne principalement les individus, le deuxième concerne une population, c'est à dire un ensemble important d'individus considérés comme en bonne santé. Le premier relève du domaine de la mesure expérimentale et d'un objectif médical, alors que le deuxième s'inscrit dans une démarche de santé publique. L'articulation entre « l'individu » et « la population » reste une des difficultés majeures, aussi bien lors de l'élaboration des valeurs que lors de leur interprétation. (170)

Après la notion d'unités de mesure, nous verrons donc l'estimation des besoins, les apports recommandés qui en découlent, la consommation véritable de la population et le statut vitaminique E qui en résulte.

2.2.1. Unités de mesure

L'existence d'unités internationales (UI) pour quantifier certaines vitamines est historique. A l'origine, pour évaluer la teneur en vitamine d'une substance ou d'un aliment, on cherchait à

évaluer quelles étaient les quantités nécessaires, soit pour faire disparaître les signes de la maladie provoquée par un régime carencé, soit pour empêcher leur apparition. Ce qui a abouti souvent, pour chaque vitamine, à une série d'unités différentes, en fonction de la méthode utilisée et de l'animal d'expérience. On est arrivé à une certaine cohérence quand il a été décidé de prendre comme étalon les effets d'une préparation standard. De là vient la notion d'unité internationale qui a permis une confrontation des résultats et des expériences faites dans différents pays.

C'est une notion qui est à l'heure actuelle caduque. Les experts ont en effet défini de nouvelles unités qui tiennent compte à la fois de l'unité de masse de la substance active et des différentes substances présentant cette activité. (154), (182) Les correspondances entre les nouvelles unités (mg d'acétate de dl- α -tocophérol) et les anciennes unités (UI) sont récapitulées dans le tableau 8.

Tableau 8. Correspondances entre les unités de mesure de la vitamine E. (133), (170)

1 mg de succinate de dl- α -tocophérol = 0,89 UI = 0,60 ET	1 UI = 1,12 mg
1 mg d'acétate de dl-α-tocophérol = 1 UI = 0,67 ET	1 UI = 1 mg
1 mg de dl- α -tocophérol = 1,1 UI = 0,74 ET	1 UI = 0,909 mg
1 mg de succinate de d- α -tocophérol = 1,21 UI = 0,88 ET	1 UI = 0,833 mg
1 mg d'acétate de d- α -tocophérol = 1,36 UI = 0,91 ET	1 UI = 0,735 mg
1 mg de d- α -tocophérol = 1,49 UI = 1 ET	1 UI = 0,671 mg
1 mg de d- β -tocophérol = 0,745 UI = 0,5 ET	1 UI = 1,34 mg
1 mg de d- γ -tocophérol = 0,15 UI = 0,1 ET	1 UI = 6,67 mg
1 mg de d- δ -tocophérol = 0,045 UI = 0,03 ET	1 UI = 22,2 mg

Par exemple, le «food chemicals Codex » utilisent les 2 unités (UI et mg) (117) et en France, les apports quotidiens recommandés (AQR) sont habituellement exprimés en UI dérivées de l'expérimentation animale et correspondant au milligramme d'acétate de dl- α -tocophérol, ester racémique de synthèse.

La forme biologique dominante, l'isomère d- α -tocophérol a été proposé comme base logique de l'unité d'activité vitaminique.

$$1 \text{ mg de d-}\alpha\text{-tocophérol} = 1 \text{ équivalent-T} = 1,49 \text{ UI}$$

L'équivalent-T (ET) rend compte de l'activité vitaminique réelle d'un aliment, mais son utilisation exige des tables de composition des nutriments pour les différents isomères et suppose que les proportions entre ces isomères restent constantes pour un aliment donné. (10)

2.2.2. Besoins nutritionnels

- Les besoins en un nutriment donné ou en énergie sont définis comme la quantité de ce nutriment ou d'énergie nécessaire pour assurer l'entretien (ou maintenance), le fonctionnement métabolique et physiologique d'un individu en bonne santé (homéostasie), comprenant les besoins liés à l'activité physique et à la thermorégulation, et les besoins supplémentaires nécessaires pendant certaines périodes de la vie telles que la croissance, la gestation et la lactation.

Sous cette définition générale, on distingue :

* Besoins nets :
Ils expriment une quantité de nutriment utilisé au niveau des tissus, après l'absorption intestinale. Ils comportent également la constitution et le maintien des réserves.

* Besoins nutritionnels :
Ils expriment une quantité de nutriment ou d'énergie qui doit être ingérée pour couvrir les besoins nets en tenant compte de la quantité réellement absorbée. Cette absorption est très variable selon les individus, selon les nutriments, et selon la nature du régime alimentaire.

Les besoins nutritionnels moyens (*average* ou *mean nutrient requirement*) résultent des valeurs acquises sur un groupe expérimental constitué d'un nombre limité d'individus et correspondent à la moyenne des besoins individuels.

Les besoins nutritionnels minimaux correspondent à la quantité de nutriment permettant de maintenir certaines fonctions prioritaires, éventuellement aux dépens d'autres fonctions ou des réserves. Si ces besoins minimaux ne sont pas couverts, la probabilité d'apparition de signes cliniques de carence est très élevée, à court ou moyen terme. (170)

- Estimation des besoins :

L'estimation des besoins nutritionnels est basée sur les données obtenues à l'aide d'études épidémiologiques, lors d'études contrôlées chez l'homme et à l'aide de l'expérimentation animale.

* Les études épidémiologiques jouent un rôle important lors de la détermination des besoins. Les premières estimations des besoins nutritionnels humains ont été basées sur les apports alimentaires mesurés chez des individus *apparemment* sains. Une telle approche pouvait cependant conduire à des conclusions erronées.

D'autres études épidémiologiques ont dépassé le cadre de la simple observation et ont comporté l'administration de vitamines pour corriger les déficiences vitaminiques. Ces études «thérapeutiques» ont permis d'établir quels apports journaliers étaient suffisants pour éviter toute carence vitaminique.

* Les études cliniques contrôlées chez l'homme apportent des renseignements beaucoup plus précis, bien que ceux-ci soient généralement limités à un nombre restreint de sujets expérimentaux. Du fait du petit nombre de sujets utilisés dans ces études, il est impossible d'évaluer les variations interindividuelles et de déterminer jusqu'où les résultats obtenus sur quelques individus peuvent être extrapolés à l'ensemble d'une population.

Ces études comprennent :

- a) le passage de l'état de déplétion à l'état de réplétion, et vice versa, avec observation de l'évolution des signes cliniques et des marqueurs biochimiques en fonction d'un apport vitaminique contrôlé ;
- b) la mesure de l'excrétion urinaire des vitamines, ou de leur teneur sanguine, ou l'évaluation de leur rôle fonctionnel par des tests enzymatiques après surcharge vitaminique ;
- c) des études métaboliques utilisant des marqueurs radioactifs.

* L'expérimentation animale fournit des renseignements beaucoup plus précis en vertu des conditions expérimentales très contrôlées mais il est difficile d'extrapoler à l'homme les résultats ainsi obtenus. On a des expériences de déplétion-réplétion et

l'observation des signes de carence (dystrophie musculaire nutritionnelle chez le lapin ou le poussin, encéphalomalacie chez le poussin...). Il est intéressant de noter à ce propos que les besoins vitaminiques quotidiens recommandés chez l'homme sont très inférieurs aux doses conseillées pour les animaux.

Les besoins en vitamine E sont encore mal connus car les recherches consacrées à l'établissement de ces besoins n'ont pas apporté d'arguments pertinents. Les globules rouges des sujets carencés en vitamine E ont une susceptibilité accrue à l'hémolyse induite *in vitro* par le peroxyde d'hydrogène, et ce phénomène est utilisé depuis longtemps comme test biologique d'activité vitaminique E. L'importance de l'hémolyse, évaluée par le pourcentage de globules rouges hémolysés, est bien corrélée à la concentration d' α -tocophérol dans le plasma. *In vitro*, l'hémolyse commence lorsque la concentration plasmatique de l' α -tocophérol est égale à 5 mg/L, et le nombre de globules rouges hémolysés augmente au fur et à mesure que cette concentration diminue.

Les signes cliniques de carence en vitamine E, qui ont été améliorés par l'administration de vitamine E, ont été ceux observés chez les prématurés et les sujets atteints d'un syndrome de malabsorption. Les symptômes le plus souvent observés incluaient des neuropathies et des myopathies. Chez ces patients, la sévérité des symptômes était le plus souvent corrélée au degré de l'hémolyse des globules rouges mesurée *in vitro*.

Dans l'étude américaine, ayant pour objectif principal l'évaluation des besoins en vitamine E, le seul critère de déficience utilisé, outre les teneurs plasmatiques en tocophérols, était le degré de survie des globules rouges, aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*. L'administration d'une ration contenant 4 mg d' α -tocophérol et 21 g d'acide linoléique, pendant six années consécutives, causa une diminution progressive et constante des concentrations plasmatiques en tocophérol. Un niveau plus important de déplétion en vitamine E ne fut pas envisagé. Au fur et à mesure que les concentrations plasmatiques en α -tocophérol diminuaient, le pourcentage de globules rouges hémolysés *in vitro* et *in vivo* augmentait. Cette étude, en accord avec d'autres études démontra que les erythrocytes subissent des altérations irréversibles à partir d'une concentration plasmatique de vitamine E < 3 mg/L. (104)

- Facteurs modifiant les besoins

Les besoins quotidiens en vitamine E sont difficiles à chiffrer car ils peuvent être modifiés par de nombreux facteurs : (166), (182)

- * Age, sexe, poids et taille
- * Activité : le sport intense, par une augmentation de la formation de radicaux libres, diminue les réserves en vitamine E d'où un besoin accru en vitamine E
- * Santé : hyperlipidémie, maladie des artères coronaires, diabète et autres conditions augmentent le stress oxydant d'où une augmentation des besoins en vitamine E
- * Environnement
- * Mode de vie : le tabac réduit les réserves en antioxydants et augmente les besoins en vitamine E

- * Habitudes alimentaires : des variations sont observées selon la teneur des aliments en lipides, notamment en acides gras polyinsaturés (AGPI) (principalement l'acide linoléique) que les tocophérols protègent contre les oxydations.

La présence d'AGPI dans le régime augmente le besoin en vitamine E. Cela est dû à la haute peroxydabilité des AGPI, qui augmente avec le degré d'insaturation et varie selon la «série» des AGPI. Lorsque les acides gras du régime sont majoritairement de la série n-6 (huile végétale), on estime que leur peroxydation *in vivo* peut être évitée par l'apport de 0,6 à 1 mg d' α -tocophérol par gramme d'AGPI. Dans le cas de consommations importantes d'acides gras de la série n-3 (huile de poisson), on apportera 1,5 mg d' α -tocophérol par gramme d'AGPI. (77)

La consommation accrue de poissons est, par exemple, la cause d'un apport élevé en acides gras hautement insaturés : il a été noté que, pour empêcher la peroxydation de l'acide eicosapentaénoïque (5 doubles liaisons) et de l'acide docosohexaénoïque (6 doubles liaisons), présents dans les lipides de poisson, il faut une quantité de vitamine E 3 fois plus importante que celle nécessaire pour l'acide linoléique.

De plus, alors que les huiles végétales sont une bonne source de vitamine E et réalisent automatiquement la supplémentation, les huiles de poisson sont pauvres en vitamine E d'où un risque de déficit.

- * Composition des tissus : le besoin en vitamine E est aussi en relation avec la concentration en AGPI dans les tissus, qui dépend également des habitudes alimentaires. (271) Des études animales ont montré le lien entre le nombre de doubles liaisons d'acides gras et les besoins en vitamine E.

Dans une expérience où des rats ont reçu une nourriture composée de différents acides gras, on a constaté que les besoins en vitamine E sont proportionnels au nombre de doubles liaisons dans les lipides musculaires excepté pour les acides gras monoinsaturés. (Tableau 9). (114)

Tableau 9. Relation entre les besoins en vitamine E et la sensibilité calculée relative des lipides des muscles tissulaires à la peroxydation. (114)

Nombre de doubles liaisons	Taux relatif d'oxydation	Besoins en vitamine E
1	0,025	0,3
2	1	2
3	2	3
4	4	4
5	6	5
6	8	6

Au vu de tout cela, des experts ont tenté d'établir des apports recommandés pour la population.

2.2.3. Apports nutritionnels recommandés ou conseillés

- L'apport recommandé représente la quantité de vitamine qui, ingérée chaque jour, garantirait la couverture des besoins quotidiens de l'ensemble des membres d'une population normale, en bonne santé, tout en évitant les risques d'une surcharge. L'apport recommandé ne concerne donc en aucune façon les dispositions diététiques ou thérapeutiques particulières, requises par les maladies héréditaires du métabolisme ou d'autres situations pathologiques et ne saurait être confondu avec le besoin d'un individu particulier.
- Définir un apport recommandé c'est donc prendre une marge de sécurité par rapport au besoin nutritionnel minimum. Cette marge définie au mieux par les experts est responsable de la variation entre les valeurs retenues selon les pays ou organismes. (Tableau 10)

Tableau 10. Comparaison des valeurs retenues par différents pays et organisations internationales. (170)

	B1 mg	B2 mg	B/PP mg	B6 mg	B9 µg	B12 µg	C Mg	A µg, I.R.	D µg	E mg
Allemagne, Autriche, Suisse (D.A.CH, 2000)	1,2-1,0	1,4-1,2	16-13	1,5-1,2	400	3	100	1000-800	5	14-12
1991	1,3-1,1	1,7-1,5	18-15	1,8-1,6	300		75			12
Belgique (1996-2000)	1,1-0,9	1,6-1,3	18-14	1,7-1,2	200	1,4	70	700-600	2,5/10	16/20
Espagne (1994-1998)	1,2-0,9	1,8-1,4	20-15	1,8-1,6	200	2	60	1000-800	5	12
France 2000	1,3-1,1	1,6-1,5	14-11	1,8-1,5	330-300	2,4	110	800-600	5	12
1992	1,5-1,3	1,8-1,5	18-15	2,2-2,0	300	3	80	1000-800	10	12
Irlande 1999 1983	1-0,9	1,6-1,3	18-15		300	1,4	60	700-600	0/10	10-8
						3				
Italie (1986-1996)	1,2-0,9	1,7-1,3	18-14	1,5	200	2	60	700-600	0/10	>8
Pays-Bas (1989)	1/1,2-1	1,6-1,3		1,3/1,6- 1/1,2	200/300	2,5/2,6- 2,2/2,5	70	1000-800	0/2,5	10/12- 8/9
Pays nordiques 1996	1,4-1,1	1,6-1,3	19-15	1,5-1,2	300	2	60	1000-800	5	10-8
Royaume-Uni 1991	1-0,9	1,3-1,1	17-13	1,4-1,2	200	1,5	40	700-600		>4
Union européenne (CSAH, 1994)	1,1-0,9	1,6-1,3	18-14	1,1-0,9	200	1,4	45	700-600	0/10	>4-3
États-Unis (DRI, 1998)	1,2-1,1	1,3-1,1	16-14	1,3	400	2,4	100		10	
(RDA 1989)	1,5-1,1	1,7-1,3	19-15	2-1,6	200-180	2	60	1000-800	5	10-8
FAO/OMS 1998	1,2-1,1	1,3-1,1	16-14	1,3	400	2,4	45	600-500	5	10-7,5

Pour les adultes, des deux sexes, essentiellement entre 20 et 50 ans. Quand il y a 2 valeurs, la valeur de gauche représente l'apport conseillé pour les hommes, celle de droite pour les femmes. Lorsqu'une gamme de valeur est proposée, elle est indiquée par le signe «/». En gras, les recommandations 2000.

- Les premières RDA (Recommended Dietary Allowance ; en français DJR = Dose Journalière Recommandée) ont été publiées aux États Unis en 1943 par le Comité des Apports Quotidiens du Ministère de l'Alimentation et de la Nutrition (National Research Council, NRC). L'objectif était de fournir «des standards pour servir de guide pour une bonne nutrition». Au fur et à mesure de l'avancement des connaissances scientifiques, ces RDA sont révisées et précisées : l'édition 1989 des RDAs est la dixième.

- Pour la France, Henri Dupin et les membres de la commission «apports Nutritionnels Conseillés» du Centre National de coordination des Etudes et Recherches sur l'Alimentation de la Nutrition (CNERNA), ont préféré définir, en 1981, des *Apports Nutritionnels Conseillés* (ANC) plutôt que Recommandés.

Le terme d'apport conseillé a une signification identique à celle des RDAs américaines.

La notion de «conseil» est moins forte que celle de «recommandation»; les valeurs proposées ne sont pas des normes contraignantes, mais des repères pour les individus ou des références pour les populations. Les atteindre permet de s'assurer qu'il n'y a pas de problème nutritionnel pour le groupe considéré; à l'opposé, ne pas les atteindre n'est pas synonyme de malnutrition ou de carence. La «modestie» de cette formulation est liée aux difficultés et incertitudes dans l'établissement des valeurs et à la méconnaissance du besoin individuel. (170)

- Le concept d'ANC est largement utilisé sous des appellations diverses, souvent sources de confusions. Les plus courantes sont indiquées dans le tableau 11.

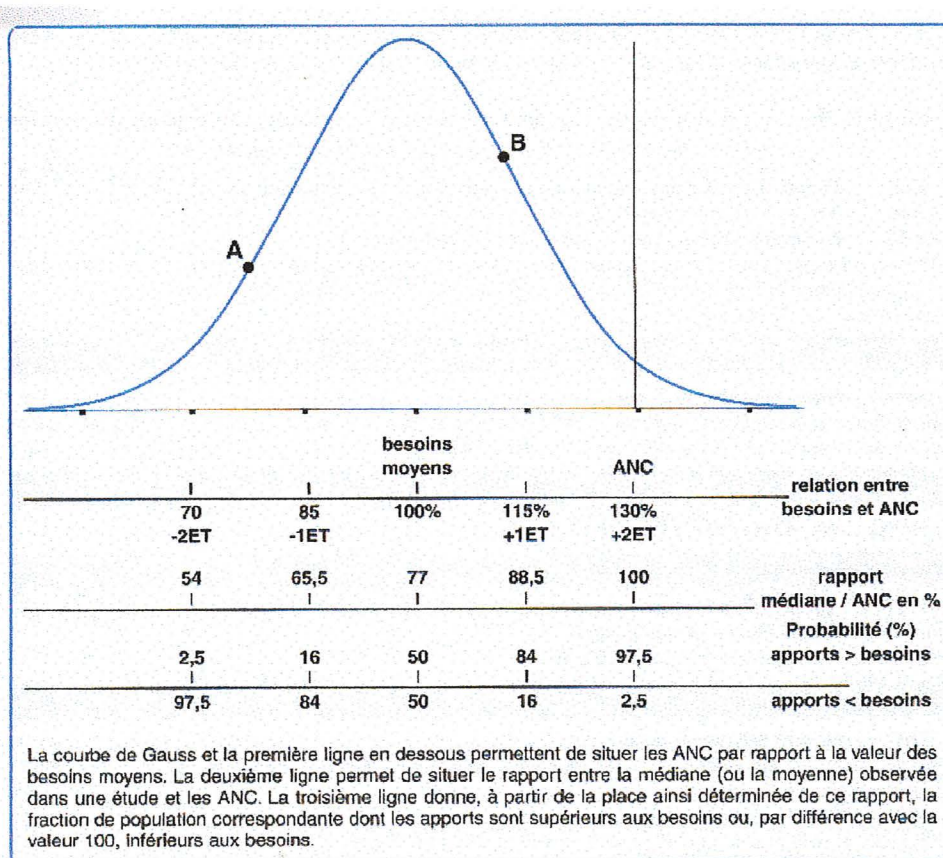
Tableau 11. Termes utilisés dans l'Union européenne et aux Etats-Unis pour qualifier les apports nutritionnels de référence pour une population donnée. (170)

- PRI	<i>Population reference intake (apport de référence pour la population)</i>
- AR	<i>Average requirement (besoin moyen mesuré)</i>
- LTI	<i>Lowest threshold intake (apport nutritionnel minimal)</i>
Valeurs proposées par le Comité scientifique de l'alimentation humaine (CSAH) pour l'ensemble des pays européens; le PRI est égal au besoin moyen (AR) + 2 écarts-types; il correspond aux ANC; le LTI est égal au besoin moyen - 2 écarts-types	
<i>Scientific Committee for Food (SCF/DG3) (CEC, 1993) (CSAH, 1994)</i>	
- DRV	<i>Dietary Reference Values</i>
Dénomination générique, comprend les RNI («reference nutrient intake») utilisés pour les protéines et les micronutriments qui sont l'équivalent des ANC.	
<i>Committee on Medical Aspects of Food Policy (COMA, 1991), UK</i>	
- RDNI	<i>Recommended Daily Nutrient Intake</i>
<i>Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr, 5, 1991, DGE</i>	
- IARN	<i>Livelli di Assunzione Raccomandati di Energia e Nutrienti (niveaux d'ingestions recommandés en énergie et nutriments).</i>
Ces valeurs se rapprochent de celles des RDA	
<i>Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU), 1997, Italie</i>	
- DRI	<i>Dietary reference intake</i>
Terme générique qui regroupe les différents concepts américains dont celui des RDA et les autres valeurs (Yates et al., 1998)	
- RDA	<i>Recommended dietary allowances</i>
Première dénomination, la plus connue, existe depuis 1941, équivalent des ANC français.	
Pour certains nutriments, la notion de ESADDI (<i>estimated safe and adequate dietary daily intake</i>) est proposée lorsque les données scientifiques ne sont pas suffisantes pour établir des RDA mais dont les quantités toxiques sont connues (exemples: cuivre, sélénium).	
Les «US RDA» servent pour l'étiquetage des aliments.	
<i>Food and Nutrition Board (FNB, 1989), National Research Council, USA</i>	
- FAO/OMS/UNU, 1986, 1989	«apport de sécurité»
«C'est l'apport qui, lorsqu'il est maintenu, conservera en bonne santé la quasi-totalité des individus bien portants et leur assurera des réserves appropriées en nutriments...» «Il tient compte explicitement de la dispersion individuelle des besoins, et est obtenu en ajoutant 2 écarts-types au besoin nutritionnel moyen»	

- Les apports conseillés sont des valeurs choisies par un groupe d'experts (nationaux ou internationaux) qui tiennent compte non seulement des données scientifiques concernant l'évaluation des besoins nutritionnels mais aussi de la biodisponibilité des divers nutriments, des disponibilités vivrières et des motivations et habitudes alimentaires des personnes concernées dans la mesure où ces habitudes ne sont pas nuisibles à la santé. Les facteurs économiques peuvent aussi entrer en ligne de compte.

L'apport nutritionnel conseillé (ANC) est ainsi égal au besoin nutritionnel moyen, mesuré sur un groupe d'individus, auquel sont ajoutés 2 écarts types représentant le plus souvent chacun 15 % de la moyenne, marge de sécurité statistique pour prendre en compte la variabilité interindividuelle et permettre de couvrir les besoins de la plus grande partie de la population, soit 97,5% des individus (figure 13). Cela suppose que la distribution des valeurs des besoins dans cette population relativement homogène suive la loi normale : dans une telle distribution statistique, la moyenne et la médiane sont identiques. (170)

Figure 13. Risques théoriques de déficience dans une population en fonction de la place de la médiane (ou de la moyenne) des apports en un nutriment par rapport aux ANC. (170)



Donc depuis 1981, la France dispose d'éléments nutritionnels de référence en fonction de l'âge, du sexe et de l'état physiologique des individus en bonne santé et ayant une activité considérée comme «habituelle » et ils ont déjà été révisé 2 fois.

Le tableau 12 précise, pour différentes catégories de sujets, les apports quotidiens conseillés en vitamine E pour la population française, par le CNERNA en 2000, ainsi que les apports quotidiens recommandés par le NRC pour la population américaine en 1989.

Tableau 12. Apports quotidiens conseillés ou recommandés en vitamine E pour différents sujets. (104), (170)

	CNERNA (2000)	NRC (1989)
0-6 mois	4 mg	3 mg
6-12 mois	4 mg	4 mg
1-3 ans	6 mg	6 mg
4-6 ans	7,5 mg	7 mg
7-9 ans	9 mg	7 mg
10-12 ans	11 mg	8 mg
Adolescents 13-15 ans	12 mg	10 mg
Adolescentes 13-15 ans	12 mg	8 mg
Adolescents 16-19 ans	12 mg	10 mg
Adolescentes 16-19 ans	12 mg	8 mg
Adultes M	12 mg	10 mg (19 à 50 ans)
Adultes F	12 mg	8 mg (19 à 50 ans)
Femmes enceintes (3 ^e trim.)	12 mg	10 mg
Femmes allaitantes	12 mg	12 mg (6 ^{ème} mois), 11 mg (12 ^{ème} mois)
Personnes âgées M		10 (> 50 ans)
Personnes âgées F		8 (> 50 ans)

Ces apports nutritionnels peuvent être atteints par un apport strictement alimentaire c'est à dire sans supplémentation.

Comme on peut le voir dans ce tableau, le CNERNA ne donne pas de valeurs pour les personnes âgées contrairement au NRC. Il n'y a en fait que peu d'informations disponibles concernant les exigences vitaminiques des personnes âgées et il est généralement admis que leurs besoins lorsqu'ils sont en bonne santé ne diffèrent pas (ou peu) de ceux des adultes.

Par contre, il est bien reconnu qu'à partir de 40 ans, les besoins énergétiques diminuent en fonction de l'âge : 5 à 10% de moins environ par tranche de 10 ans.

Cette catégorie d'âge devenant de plus en plus nombreuse dans les pays industrialisés, des études ont été entreprises depuis plusieurs années afin d'évaluer les apports alimentaires et le statut vitaminique.

Le fait que les vitaminémies E soient comparables à celles des adultes jeunes, ou plus élevées, n'incite pas à proposer une augmentation des ANC pour cette vitamine. Cependant, les résultats de la plupart des études de supplémentation dans les domaines de l'immunité, du cancer et sur le risque de mortalité cardio-vasculaire sont en faveur d'apports plus importants. Des ANC de 20 à 50 mg.j⁻¹ de vitamine E pourraient convenir pour la population âgée.

En l'état actuel des données scientifiques, il n'a pas été possible d'obtenir un consensus sur une valeur unique précise. A l'évidence, une valeur élevée impose une complémentation dont les modalités, les bénéfices et les risques éventuels devront être évalués régulièrement en fonction des résultats futurs de la recherche.

Pour être assurées d'avoir leurs besoins en vitamines couverts par l'alimentation, les personnes âgées doivent donc consommer des aliments à forte densité nutritionnelle, c'est à dire particulièrement riches en éléments nutritifs.

2.2.4. Consommation et statut vitaminique E

Après avoir estimé les besoins nutritionnels d'une population et défini des apports nutritionnels recommandés, il est important de voir si la population suit ces recommandations. C'est ainsi qu'apparaît la notion de «couverture des besoins». Ce terme usuel est peut être mal approprié puisqu'il s'agit en fait d'une comparaison des apports nutritionnels avec les DJR ; or celles-ci par suite des marges de sécurité sont supérieures aux besoins.

La «couverture des besoins» est en principe assurée par une alimentation variée, équilibrée et suffisante en quantité. En fait, il y a diverses raisons d'affaiblissement des apports alimentaires en vitamines :

- Appauvrissement des éléments de base (blé, lait, huiles...) par suite des traitements industriels préalables à leur consommation ;
- Pertes en vitamines pendant le stockage, la préparation, la cuisson et éventuellement le maintien au chaud des aliments aussi bien dans les conditions ménagères qu'en restauration collective ;
- Limitation des apports caloriques ;
- Non-augmentation des apports caloriques en cas d'accroissement momentané ou permanent des besoins (groupes à risques) ;
- Modes alimentaires : restauration rapide, régimes végétariens, régimes déséquilibrés et monotones...

Pour évaluer avec précision le pourcentage de «couverture des besoins» en vitamines d'un sujet, il faudrait pouvoir connaître pour chaque aliment les quantités réellement consommées et leur teneur en vitamines résiduelles au moment où ils sont ingérés. Dans la pratique, les difficiles et coûteuses enquêtes par pesées et dosages sont fréquemment remplacées par des questionnaires précis sur une semaine et il faut se contenter le plus souvent d'estimation des teneurs à partir de tables de composition des aliments. (182)

De plus, en nutrition humaine, il n'est pas suffisant de connaître, même avec grande précision, les teneurs vitaminiques des aliments. Il se pose en effet le problème de l'efficacité biologique des vitamines : des aliments ayant des teneurs vitaminiques comparables peuvent présenter des efficacités vitaminiques très différentes du fait d'une biodisponibilité différente, mais aussi du fait du rôle joué par d'autres facteurs nutritionnels, vitaminiques ou non, au niveau même du site d'utilisation des vitamines. (104)

Néanmoins, dans plusieurs pays ; on a mis en place des enquêtes afin d'évaluer la consommation en vitamine E de la population.

- * Selon les résultats de l'étude National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES III), la consommation quotidienne moyenne de vitamine E était de 10 mg (15UI) chez les hommes et de 7,6 mg (11,4UI) chez les femmes.
- * Dans une étude réalisée au Royaume-Uni, la consommation quotidienne moyenne en vitamine E était de 11,7 mg (17,6UI) chez les hommes et de 8,6 mg (12,9UI) chez les femmes.
- * L'apport moyen en vitamine E était de 12,4 mg (18,6UI) dans une population allemande d'hommes et de femmes.

Dans chacune de ces études, les consommations moyennes de vitamine E étaient approximativement inférieures de 2 mg à l'apport moyen recommandé, indiquant que la plupart des sujets avaient des apports nettement en dessous de la moyenne mais suffisants tout de même pour éviter une carence. (271), (280)

- * Les apports alimentaires en vitamine E dans la population française peuvent être appréciés à partir des cinq enquêtes épidémiologiques de grande envergure effectuées entre 1986 et 1996. Ces données figurent sur le tableau 13.

Tableau 13. Récapitulatif des données sur l'apport en vitamine E ($\text{mg}\cdot\text{j}^{-1}$) des adultes, issues de cinq enquêtes alimentaires conduites en France entre 1986 et 1996. (170)

	Sexe	Effectif	Médiane	5 ^e perc.	95 ^e perc.	Référence
Bourgogne	hommes	140	11,0	nd	nd	Costa de Carvalho, 1996
	femmes	157	8,5	nd	nd	
ESVITAF ¹	hommes	189	10,0	nd	nd	ESVITAF, 1986
	femmes	173	7,5	nd	nd	
Val-de-Marne	hommes	250	6,3	3,72	11,52	Herzberg <i>et al.</i> , 1994
	femmes	319	5,6	3,12	9,36	
ASPCC ²	hommes	315	8,8	4,1	16,8	communication personnelle, 1998
	femmes	417	8,2	3,7	16,0	
SU.VI.MAX ³	hommes	272	11,0	5,03	19,52	communication personnelle, 1998
	femmes	263	9,2	4,1	16,57	

(nd : non disponible)

1. ESVITAF : Estimation du statut vitaminique des Français.

2. ASPCC : association Sucre/produits sucrés, communication, consommation.

3. SU.VI.MAX : Supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants.

Ces enquêtes rapportent des apports médians variant de 5,6 à 11 $\text{mg}\cdot\text{j}^{-1}$ selon les sexes et les études. Les variations inter-études sont vraisemblablement dues aux méthodologies employées durant les enquêtes, ainsi qu'aux tables de composition, dont des versions améliorées ont été utilisées pour les enquêtes les plus récentes. La distribution des données permet d'observer que 5% de la population consomment très peu de vitamine E. Une méta-analyse sur les trois enquêtes les plus anciennes indique que plus de 30% des français consomment moins de 8 mg par jour. Les données disponibles sur les personnes de moins de 18 ans ou de plus de 65 ans sont moins récentes et moins nombreuses, mais suggèrent également que les apports sont parfois faibles. (170)

Quelle que soit la méthodologie utilisée, l'évaluation des apports en vitamines, à l'aide des enquêtes alimentaires, est entachée d'un certain nombre d'erreurs.

L'idéal serait donc que toute évaluation du pourcentage de «couverture des besoins» d'un sujet soit systématiquement corroborée par des mesures biochimiques (statut vitaminique).

Les concentrations sériques ou plasmatiques de vitamine E sont généralement considérées comme les mesures les plus simples et les plus utiles pour calculer le statut en vitamine E.

Les valeurs habituelles de la tocophérolémie en France sont pour la femme de $22,8 \pm 4,6$ $\mu\text{mol/l}$ et pour l'homme de $23,2 \pm 5,1$ $\mu\text{mol/l}$ (10). Selon une autre étude, la médiane s'établit autour de 31 $\mu\text{mol/l}$ (13,8 mg/l) et le 5^epercentile à 22 $\mu\text{mol/l}$ (9,5 mg/l) (SU.VI.MAX, 1998, communication personnelle) (170). Des concentrations plasmatiques de vitamine E inférieures à 11,6 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 mg/dl) sont considérées comme le signe d'une carence en vitamine E ; ceci confirme que la majorité de la population française n'a pas de carence en vitamine E. (271)

La tocophérolémie est sensible à la richesse des aliments en lipides et surtout à l'apport en acides gras insaturés et comme les concentrations en vitamine E dans le sang dépendent des concentrations lipidiques sanguines, la relation entre la vitamine E et le taux de lipide total peut être plus intéressante que les concentrations en vitamine E seule. Le rapport minimal normal suggéré est de 0,8 mg/g. (271)

La tocophérolémie varie avec l'âge : $10,3 \pm 7,4$ $\mu\text{mol/l}$ de 2 à 3 ans, $18,6 \pm 5,8$ $\mu\text{mol/l}$ de 3 à 6 ans, $23,2 \pm 4,6$ $\mu\text{mol/l}$ de 14 à 16 ans. (10)

Chez les personnes âgées de plus de 70 ans, la vitaminémie E est augmentée comparativement aux sujets adultes jeunes. Chez la femme âgée, en particulier, l'intervalle de référence est déplacé vers les valeurs élevées $23,2$ à $44,9$ $\mu\text{mol/l}$ après 70 ans ; $20,9$ à $43,1$ $\mu\text{mol/l}$ de 20 à 60 ans. Ce phénomène peut être en relation avec le transport plasmatique de la vitamine E par les LDL qui augmentent avec l'âge. (10)

Pour clore ce chapitre, il semble donc que des apports quotidiens de 8 à 15 mg/j de vitamine E chez les adultes en bonne santé maintiendront le taux sérique de vitamine E à un taux normal et préviendront ainsi tout signe de carence mais le problème d'un apport optimal reste, comme dans bien d'autres domaines de la vitaminologie, ouvert.

En effet, la détermination des besoins en vitamine E est compliquée par la question de savoir si les besoins doivent être réglés sur des consommations de vitamine E adaptées à la prévention des symptômes de carence et permettant un fonctionnement physiologique normal (c'est ce que nous avons traité) ou si l'on doit considérer les consommations plus élevées de vitamine E, nécessaires à la prévention des lésions oxydatives et montrant un intérêt nutritionnel dans la prévention de diverses maladies.

Dans ce cas, une majoration des apports quotidiens par des mesures purement diététiques est cependant difficile ; elle entraîne le plus souvent l'ingestion de quantités supplémentaires d'acides gras insaturés, ce qui diminue l'intérêt de ces mesures. Le problème des suppléments vitaminiques ne sera toutefois démontré qu'après l'analyse critique d'études épidémiologiques actives, actuellement en cours, et que nous développerons plus tard.

2.3. Variations pathologiques

2.3.1. De l'état précairentiel à l'état carentiel

A l'encontre des «pays en voie de développement», où il reste encore à l'état endémique des états de carence vitaminique franche, il faut noter la rareté des pathologies carentielles dans les pays industrialisés, où l'on observe plutôt des états précairentiels, ou subcairentiels, ou encore «borderline».

Cette notion de l'existence de subcarence a été confirmée lors d'enquêtes nutritionnelles et alimentaires réalisées dans différents pays industrialisés (France, Etats-Unis, Canada, Allemagne, Angleterre, Suisse, Pays-Bas ...) (155), (280)

Il s'agit de groupes de population qui ont des besoins accrus de façon momentanée ou prolongée du fait de leur état physiologique ou pathologique ou de leur mode de vie et dont les habitudes alimentaires risquent de ne pas satisfaire les besoins.

L'hypovitaminose s'instaure progressivement, de façon sournoise et il s'écoule le plus souvent plusieurs mois entre le moment où l'organisme commence à puiser dans ses réserves et celui où apparaissent les premiers signes cliniques de carence. Pendant cette période, il se produit tout d'abord une diminution des taux sanguins puis des perturbations de certaines fonctions biochimiques au niveau du métabolisme cellulaire. L'individu se trouve en état de subcarence ou de carence minime portant habituellement sur plusieurs vitamines. Ces subcarences peuvent n'être jamais manifestes cliniquement ce qui les rend difficile à diagnostiquer mais peuvent avoir un certain nombre de conséquences infra-cliniques (métabolique, immunitaire) qui conduisent à un ensemble mal défini de symptômes non spécifiques dont il est difficile de préciser l'étiologie : perte d'appétit, apathie, amaigrissement, fatigue, irritabilité, moindre résistance aux infections, insomnie ... (182)

Ces états précairentiels peuvent résulter de divers processus que nous verrons par la suite.

L'établissement de carences franche s'inscrit dans un concept de malnutrition globale dans lequel la conjonction :

1. d'apports vitaminiques faibles ;
2. de réserves vitaminiques diminuées chez les femmes dénutries à grossesses rapprochées ;
3. de technologies alimentaires ne conservant pas les vitamines ;
4. de pathologies intercurrentes (parasitose, diarrhée) ...

crée en un laps de temps assez court les conditions nécessaires à l'apparition d'une symptomatologie bruyante.

L'installation d'un tel processus (Annexe 14) (104) se déroule en 5 temps :

- Atteinte des réserves vitaminiques de l'organisme (sans traduction symptomatologique) ;
- Diminution d'activités vitaminiques au niveau desquelles la ou les vitamines jouent un rôle de cofacteur indispensable ;
- Apparition d'une symptomatologie morphologique et fonctionnelle encore réversible ;
- Atteinte anatomique réversible par mégavitaminothérapie ;
- Atteinte clinique irréversible évoluant vers la mort.

S'il est relativement aisé de créer une carence en vitamine E chez l'animal, il est extrêmement rare d'observer une telle carence chez l'homme, à tel point que certains auteurs ont appelé cette vitamine «une vitamine à la recherche d'une pathologie ». Néanmoins, il est important de noter que des syndromes de carence ont été décrits depuis peu chez l'homme, comme reproduisant de façon dégradée certaines lésions expérimentales, lesquelles semblent surtout toucher l'organisme en développement. (104)

2.3.2. Origine des déficits

2.3.2.1. Déficit d'apport

Dans ce cas, les apports vitaminiques sont insuffisants par rapport aux besoins. Une telle réduction des apports vitaminiques est due le plus souvent à une diminution des apports énergétiques et à une consommation accrue d'aliments pauvres en micronutriments. La notion de densité nutritionnelle vitaminique prend ici toute sa signification. La fourniture au public de produits hautement raffinés, vides de micronutriments, dont la consommation conduit au «syndrome des calories vides » et la psychosociologie de la prise alimentaire gouvernée par la recherche du plaisir ainsi que le rôle joué par les médias sont autant de facteurs susceptibles d'alimenter ces états précarentiels. (104)

En ce qui concerne la carence en vitamine E, elle s'intègre dans un tableau de malnutrition globale. Chez l'enfant, les manifestations se déclenchent rapidement car les réserves de l'organisme sont faibles. Elles sont surtout observées dans les pays en voie de développement, où dans certains cas le taux de vitamine E est effondré.

Dans les pays industrialisés, les carences d'apport sont rares : population avec statut socio-économique défavorisé, personnes âgées malnutries pour causes diverses et au cours de certaines pathologies telles SIDA et cancer. (265)

2.3.2.2. Déficit par pathologie digestive

Des maladies affectant une digestion normale ou l'absorption des graisses alimentaires ont été associées à de faibles taux sériques de vitamine E (parfois en dessous de 20% des valeurs normales).

Des tocophérolémies inférieures à 5 mg/l (limite inférieure des niveaux normaux) (114) accompagnent cholestases chroniques, sprues, pancréatites chroniques, colites ulcéreuses, atésie biliaire, mucoviscidose ...

Une sévère carence chronique en vitamine E chez des sujets présentant une malabsorption des graisses peut entraîner un syndrome neurologique évolutif et une myopathie, ce qui montre l'importance de la vitamine E pour un développement et un maintien optimaux des fonctions et de l'intégrité du système nerveux et des muscles.

Chez ces patients, la sévérité des symptômes cliniques est corrélée avec le degré d'hémolyse dans les tests in vitro. (114)

Le syndrome neurologique se caractérise par une neuropathie évolutive avec absence ou altération des réflexes, syndrome psychologique, dysfonctionnement cognitif, nystagmus, troubles de la démarche, ataxie, faiblesses dans les membres et perte de sensibilité dans les bras et les jambes. (209)

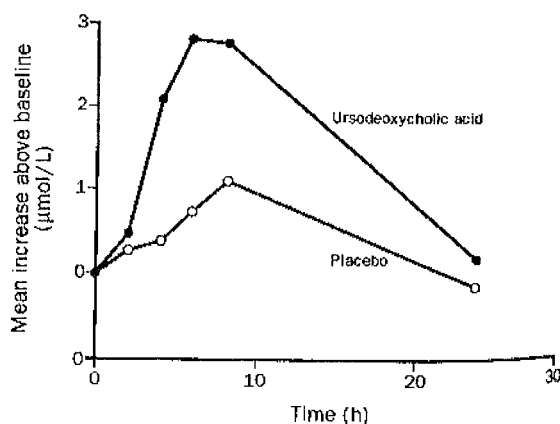
- Chez l'enfant.

Les enfants atteints de cholestase chronique, hypoplasie intra-hépatique, atésie des voies biliaires ou de mucoviscidose présentent une carence en vitamine E conduisant au développement de neuropathies et d'atteinte rétinienne.

Les symptômes se développent rapidement, entre 18 et 24 mois.

L'absorption de la vitamine E est améliorée chez ces patients par l'administration d'acide ursodéoxycholique (Figure 14) (257) ; en effet comme on l'a vu dans le chapitre métabolisme, l'absorption des tocophérols nécessite la présence de sels biliaires pour la constitution des micelles.

Figure 14. Absorption de la vitamine E avec et sans acide ursodéoxycholique. (257)



- Chez l'adulte.

Une diminution du taux de vitamine E peut être observée dans la maladie de Crohn et les résections intestinales. Contrairement à celle de l'enfant, la carence en vitamine E se constitue très lentement, en 10 à 20 ans.

2.3.2.3. Déficit par anomalies de transport ou de captation

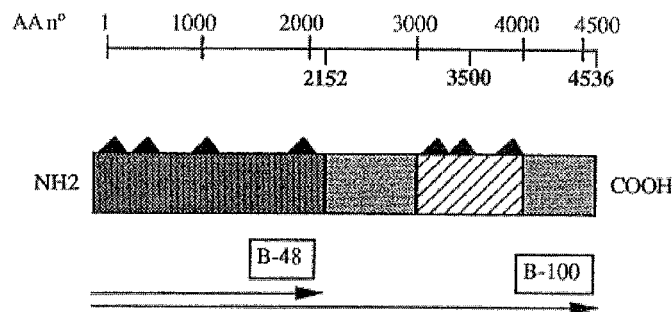
- Les carences graves liées aux anomalies de transport sont d'origine génétique.

* On a l'**hypobétalipoprotéinémie** qui est une affection à transmission autosomique dominante se caractérisant par une baisse des taux circulants de LDL cholestérol et d'apolipoprotéine B (apo B).

Elle est due à des anomalies affectant les gènes codant pour l'apo B.
 Les manifestations cliniques de la forme homozygote sont graves, associant une malabsorption intestinale à des troubles neurologiques diffus.
 Elle est associée à un déficit en vitamine E.

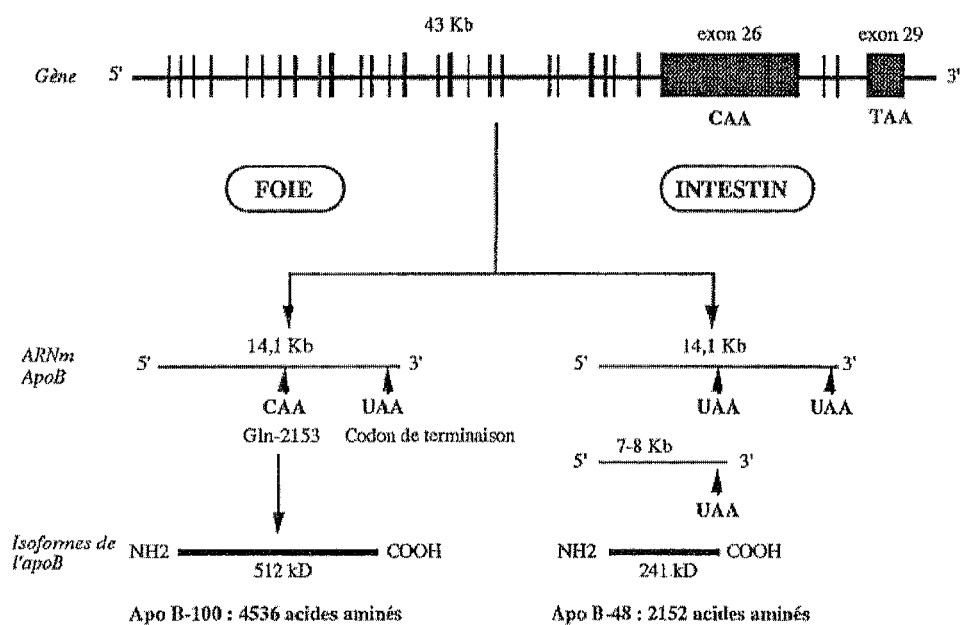
L'apo B joue un rôle majeur dans la régulation du métabolisme des lipoprotéines. C'est une glycoprotéine de poids moléculaires 549 kD dont la séquence comporte 4536 acides aminés (Figure 15). Elle joue à la fois un rôle structural pour la synthèse et la sécrétion des lipoprotéines, mais aussi fonctionnel pour leur catabolisme.

Figure 15. Domaines fonctionnels de l'apo B. (15)



Le gène de l'apo B (Figure 16) a également une structure très inhabituelle. Il est unique, localisé sur le bras court du chromosome 2, 2p24. Il code pour 2 isoformes distincts : l'apo B100, synthétisé par le foie et l'apo B48 synthétisé par l'intestin. L'apo B48 est nécessaire à la synthèse des chylomicrons pour l'absorption intestinale des graisses alimentaires et de la vitamine E. Sa séquence correspond aux 2152 acides aminés N-terminaux de l'apo B100 qui en comporte 4536 (soit 48% de la masse de l'apo B100).

Figure 16. Structure du gène et «editing» de l'apo B. (15)



Près d'une trentaine de mutations (Tableau 14) ont été identifiées sur le gène de l'apo B. Elles sont généralement exprimées sous la forme de protéines tronquées.

Tableau 14. Mutations d'hypobétalipoprotéinémie. (15)

AA Position	Localisation	Mutation	Expression	Type
-	Intron 5	G→T	(-)	5' splice
412	Exon 10	C→T, 412	B 9 (-)	Non sens
1085	Exon 21	Δ exon 21	B 25 (-)	Alu-R
1254	Intron 24	C→T	B 27.6 (H)	5' splice
1306	Exon 25	C→T, 4125	B 29 (-)	Non sens
1425	Exon 26	Δ 1 nt, 4480	B 31 (H)	Frameshift
1450	Exon 26	C→T, 4548	B 32 (H)	Non sens
1474	Exon 26	T→G, 4631	B 32.5 (H)	Non sens
1728	Exon 26	Δ 4 nt, 5391	B 37 (HVL)	Frameshift
1745	Exon 26	Δ 1 nt, 5444	B 38.9 (H)	Frameshift
1795	Exon 26	Δ 1 nt, 5591	B 39 (VL)	Frameshift
1829	Exon 26	Δ 2 nt, 5693	B 40 (HVL)	Frameshift
2058	Exon 26	C→T, 6381	B 46 (HVL)	Non sens
2251	Exon 26	C→T, 6963	B 50 (V)	Non sens
2355	Exon 26	Δ 5 nt, 7273	B 52 (L)	Frameshift
2362	Exon 26	Δ 1 nt, 7295	B 52.8 (VL)	Frameshift
2384	Exon 26	Δ 1 nt, 7359	B 52.8 (VL)	Frameshift
2486	Exon 26	C→T, 7665	B 54.8 (VL)	Non sens
2492	Exon 26	C→T, 7692	B 55 (VL)	Non sens
2772	Exon 26	Δ 37 nt, 8525	B 61 (VL)	Frameshift
3040	Exon 26	Δ 1 nt, 9327	B 67	Frameshift
3184	Exon 26	Ins. 1 nt, 9760	B 70.5 (VL)	Frameshift
3387	Exon 26	Δ 1 nt, 10366	B 75 (VL)	Frameshift
-	-	-	B 76	-
3734	Exon 26	C→A, 11411	B 82 (VL)	Non sens
3750	Exon 26	C→A, 11458	B 83 (V)	Non sens
3896	Exon 26	Δ 1 nt, 11840	B 86 (VL)	Frameshift
3978	Exon 29	Δ 1 nt, 12032	B 87 (VL)	Frameshift
4039	Exon 29	Δ 1 nt, 12309	B 89 (VL)	Frameshift

* Le syndrome d'**abétalipoprotéinémie** fut défini comme une maladie autosomique récessive associée à l'absence de sécrétion intestinale et hépatique des lipoprotéines contenant l'apo B dans le plasma.

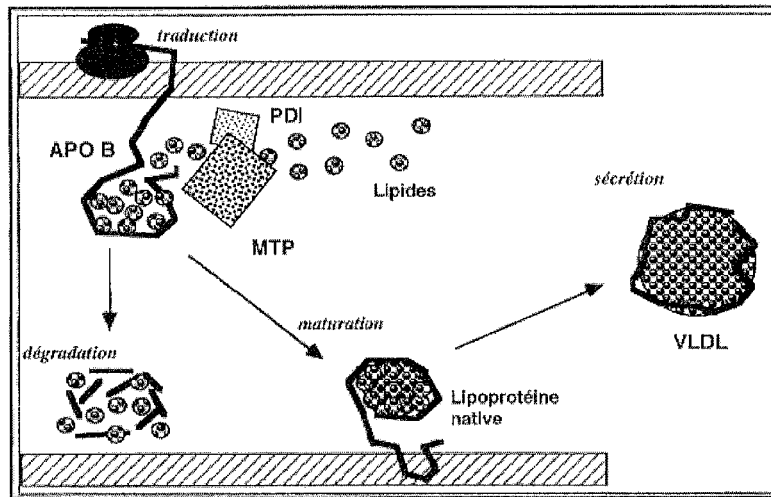
Aucune lipoprotéine riche en apo B n'est détectable dans le plasma, qu'il s'agisse des chylomicrons d'origine intestinale contenant l'apo B48 ou des VLDL d'origine hépatique contenant l'apo B100.

Le défaut d'absorption des graisses explique la malabsorption intestinale sévère et les anomalies erythrocytaires. Le défaut d'absorption des vitamines liposolubles dont la vitamine E rend compte des complications neurologiques très graves si la carence n'est pas compensée.

On a démontré que ce syndrome n'est pas associé à une anomalie primitive du gène de l'apo B et récemment la protéine défectueuse a été identifiée. Il s'agit de la protéine microsomale de transfert des triglycérides ou MTP (Microsomal triglyceride Transfert Protein), qui permet l'enrichissement en lipides des lipoprotéines synthétisées par l'hépatocyte et l'entérocyte.

C'est un dimère composé d'une petite sous-unité, la PDI (Protein Disulphide Isomerase) spécifique du réticulum endoplasmique et d'une grande sous-unité, la MTP. A mesure que l'apo B est traduite et transférée dans la lumière du RE ? LA PDI pourrait catalyser la formation de ponts disulfures nécessaires au repliement correct de la protéine. Dans le même temps, la MTP facilite le transfert des lipides vers le cœur de la particule native qui peut alors soit être dégradée, soit être sécrétée suivant les besoins extracellulaires de lipoprotéines. (Figure 17).

Figure 17. La protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTP). (15)



Le gène de la grande sous-unité de la MTP a été localisé sur le bras long du chromosome 4, bande q24. On a déjà identifié 3 mutations à ce niveau avec pour conséquence, une MTP indétectable et inactive. Or en l'absence de MTP, la particule native d'apo B est totalement dégradée. (15)

L'abétalipoprotéïnémie, aussi, est associée à un déficit sévère en vitamine E (les concentrations en vitamine E dans le sérum des patients sont souvent trop faibles pour être mesurées), dû à un défaut d'absorption et à l'absence des transporteurs lymphatiques et plasmatique (chylomicrons, VLDL). (207)

- Des cas de carence idiopathique en vitamine E («isolated vitamin E deficiency») ont été décrits, associés à un syndrome neurodégénératif (tremblement, instabilité, dysarthrie) et des désordres musculaires évocateurs d'un avitaminose pure, sans que l'on ait pu mettre en évidence un défaut d'apport ou une malabsorption (aucun désordre gastro-intestinal, hépatique ou lipoprotéique). (121)

Ces patients avec **déficience sporadique ou familiale en vitamine E** («familial isolated vitamin E deficiency») ont un défaut d'incorporation du RRR- α -tocophérol dans les VLDL naissantes et la teneur en vitamine E de leurs lipoprotéines est effondrée. La cause de cette pathologie est une anomalie du gène de la protéine hépatique de transfert de la vitamine E (TBP) localisé dans la région 8q13.1-13.3 du chromosome 8. (74)

Plusieurs mutations de ce gène ont été identifiées. Par exemple, une mutation 744delA explique 68% des allèles mutantes chez 17 familles analysées et semble s'être propagée en Afrique du Nord et en Italie. Cette mutation se corrèle avec un phénotype grave. Deux autres mutations ont été trouvées chez des familles uniques. (195)

Cette protéine de transfert de l' α -tocophérol a un rôle central pour maintenir les concentrations plasmatiques de vitamine E et pour discriminer les différents stéréoisomères. Il a été suggéré qu'une protéine ubiquitaire, jouant un rôle dans le transport plasmatique de la vitamine E pourrait être également impliquée dans cette pathologie. (5) La facilité avec laquelle la carence en vitamine E peut être prévenue par supplémentation massive de ces patients, incite à encourager la supplémentation précoce des enfants nés de parents atteints de cette pathologie. (263)

2.3.3. Statuts biologiques déficients (265)

- Au cours de l'insuffisance rénale, les formes actives de l'oxygène dépassent les défenses antioxydantes de l'organisme et l'on observe des complications hémolytiques, cardiovasculaires, des dérèglements immunitaires ainsi qu'un vieillissement accéléré. Cependant le tocophérol plasmatique des malades hémodialysés est le plus souvent normal, parfois augmenté ou parfois abaissé. (10)
- Les concentrations plasmatiques en vitamine E sont diminuées chez les patients atteints d'hépatites virales aiguës ou chroniques B et C et d'hépatite virale aiguë A. Le RRR- α -tocophérol a été mesuré dans le plasma de 48 patients avec une hépatite virale et dans le plasma de 32 témoins en bonne santé. Chez les patients avec un taux sérique très élevé de transaminases (ALAT > 100UI/l) les taux plasmatiques de vitamine E sont significativement plus faibles ($17,5 \pm 4,8 \mu\text{mol/l}$) que dans le groupe témoin ($22,7 \pm 4,2 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,01$). Les rapports vitamine E / lipides ($3,12 \pm 0,63 \mu\text{mol/g}$) chez ces patients sont 33% plus faibles que ceux du groupe témoin ($4,68 \pm 0,54 \mu\text{mol/g}$). Ces faibles taux de vitamine E chez les patients avec une hépatite virale aiguë ou chronique semble être dus aux radicaux libres médiés par l'atteinte hépatique. (Tableau 15) (275)

Tableau 15. Vitamine E plasmatique et rapport vitamine E/lipides chez 48 patients avec une hépatite virale. (275)

Group	n	Vitamin E ($\mu\text{mol/l}$)	Vitamin E/lipids ($\mu\text{mol/g}$)	Cholesterol (mg/dl)	Triglycerides (mg/dl)	Phospholipids (mg/dl)	Bilirubin (mg/dl)
ALT < 25 U/l	8	$28,5 \pm 6,7$	$4,69 \pm 0,49$	219 ± 41	133 ± 28	256 ± 36	$0,7 \pm 0,4$
ALT > 25 < 100 U/l	26	$20,7 \pm 5,4$	$3,78 \pm 0,70^{**}$	200 ± 37	115 ± 33	233 ± 40	$0,8 \pm 0,4$
ALT > 100 U/l	14	$17,5 \pm 4,8^{**}$	$3,12 \pm 0,63^{**}$	204 ± 30	122 ± 42	235 ± 57	$2,2 \pm 2,4$
All Patients	48	$21,1 \pm 6,7$	$3,74 \pm 0,83^{**}$	204 ± 37	122 ± 39	238 ± 46	$1,2 \pm 1,5$
Controls	32	$22,7 \pm 4,2$	$4,68 \pm 0,54$	178 ± 26	84 ± 31	221 ± 38	$0,5 \pm 0,2$

Results are expressed as means \pm SD

**Significantly different from controls ($p < 0,01$)

- Toutes les études montrent des taux plasmatiques sériques bas en vitamines antioxydantes, dont la vitamine E, chez les fumeurs en comparaison aux non-fumeurs. La cause serait les effets nocifs de la fumée de tabac (lésions oxydatives) associés ou non à des effets environnementaux, génétiques, alimentaires... De plus, la prise alimentaire en vitamines antioxydantes est plus basse chez les fumeurs. (91)
- Les concentrations plasmatiques sont également diminuées au cours de l'alcoolisme, de la cirrhose et de la pancréatite chronique alcooliques. De mauvaises habitudes alimentaires et une absorption déficiente sont responsables de cette insuffisance. (190)
- Les personnes âgées souffrent fréquemment de troubles de l'absorption digestive et ont une alimentation monotone et déséquilibrée. Tout ceci peut entraîner des déficits en vitamine E.
- On peut également citer :
 - Les adolescents : besoins importants en phase de croissance, alimentation souvent fantaisiste.

- Les obèses et toute personne suivant un régime hypocalorique ou déséquilibré ; la pratique de régimes aberrants entraîne des déséquilibres alimentaires et certains déficits.
- Les anciens opérés du tube digestif.
- Les patients qui prennent de façon régulière certains médicaments pouvant avoir un effet antivitaminique (ex : la colestyramine).

3. La vitamine E : rôles biologiques

3.1. Effets biologiques

Aucune théorie biochimique simple n'est actuellement capable de rendre compte de la multiplicité des effets constatés in vivo ou in vitro, et certains restent encore hypothétiques. On peut artificiellement les séparer en effets ubiquitaires, comme l'action antioxydante au niveau des lipides et l'action «stabilisatrice des membranes», et en effets plus sélectifs, résultant probablement des précédents au niveau de divers systèmes enzymatiques, de cellules de la paroi vasculaire, de l'immunité ou de l'agrégation plaquettaire.

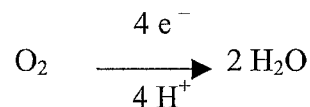
3.1.1. Pouvoir antioxydant de la vitamine E

La vitamine E est le principal antioxydant liposoluble de l'organisme. Elle intervient en interrompant la phase de propagation de la peroxydation radicalaire des AGPI. Avant de décrire le mécanisme de l'action antioxydante de la vitamine E puis son devenir, nous allons nous intéresser plus particulièrement à la peroxydation lipidique et à son origine : les radicaux libres (RL).

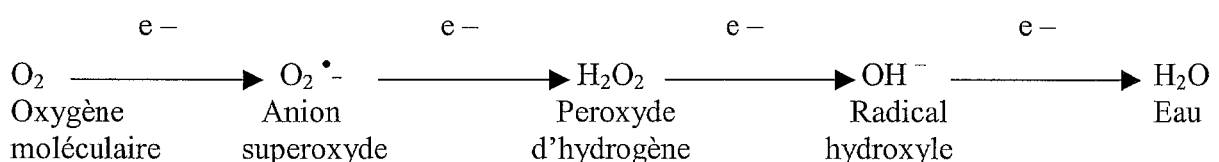
3.1.1.1. Toxicité des radicaux libres : la peroxydation lipidique

La survie des cellules est possible grâce à la conversion des nutriments en énergie et ce processus dépend de la réduction de l'oxygène en eau. (33) Physiologiquement, l'incorporation de 4 électrons sur la molécule d'oxygène pour former une molécule d'eau s'effectue selon 2 voies distinctes :

- Réduction tétravalente : elle prédomine à 95% et met en jeu le système de transfert d'électrons localisés sur la membrane mitochondriale interne. Elle conduit directement à la formation d'eau sans passer par la production d'intermédiaires radicalaires.



- Réduction univalente : pour 5% de l'oxygène restant. Elle génère à chaque étape un intermédiaire radicalaire. (91)



Si ces dérivés sont parfois utiles (bactéricidie, lymphotoxicité), ce sont généralement des réactifs toxiques capables de déstabiliser d'autres molécules : lipides, protéines, polysaccharides et acides nucléiques. Ainsi, une stricte balance, entre les réactions d'oxydation et les systèmes antioxydants qui éliminent leur conséquence, est d'une importance vitale pour le fonctionnement normal des cellules et des systèmes intracellulaires. (72), (90), (140), (154), (182)

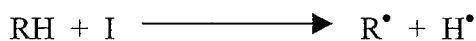
L'une des conséquences principales de la surproduction non contrôlée des RL de l'oxygène est l'initiation des phénomènes de peroxydation lipidique membranaire qui contribue à la perturbation de la structure des membranes. En effet, les AGPI qui participent à la constitution des lipides membranaires, par la présence de leurs doubles liaisons, constituent in vivo la cible élective de ces RL.

• Définition :

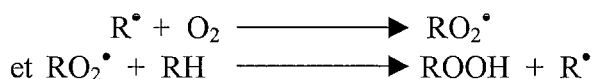
La peroxydation lipidique constitue un phénomène permanent impliqué dans des phénomènes physiologiques, comme la défense antimicrobienne, mais également dans des pathologies très diverses (réaction inflammatoire, vieillissement, syndrome d'ischémie-reperfusion, pathologies héréditaires...)

La peroxydation des chaînes lipidiques non saturées, constitutives des membranes biologiques, se déroule en plusieurs étapes : Figure 18

- L'atome d'hydrogène sur le carbone en alpha d'une double liaison dans une molécule d'AGPI, de formule générale RH, est très réactif. Sous l'influence d'un initiateur (rayonnement UV, attaque catalytique : ion ferreux, attaque enzymatique : lipoxygénase, cyclooxygénase, radical libre : OH[•] provenant de l'ion ferreux ou de la décomposition de H₂O₂ en présence de Fe²⁺, RO[•]...) cet atome est arraché avec formation d'un radical carboné R[•] (phase d'initiation).



- Ce radical réagit avec l'oxygène pour former un radical peroxyde RO₂[•] qui réagit avec une autre molécule d'acide gras pour donner un hydroperoxyde ROOH en régénérant le radical carboné (phase de propagation par réaction en chaîne). Le cycle d'autoxydation est amorcé.



- Ensuite, soit on a couplage entre 2 radicaux peroxyde qui conduit à la formation de produits non radicalaires (phase de terminaison)



Soit l'hydroperoxyde (relativement inactif) en présence de Fe²⁺ complexé par un ligand L est décomposé en radical alkoxyde RO[•] (très réactionnel) initiateur de nouveaux cycles de peroxydation (phase de réactivation). Il peut aussi se décomposer en divers produits de dégradation. (265), (63)

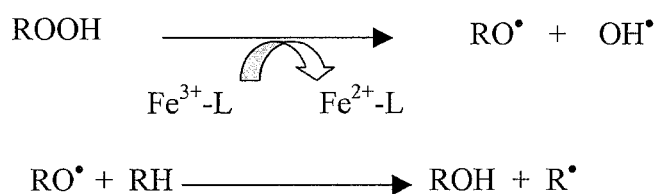
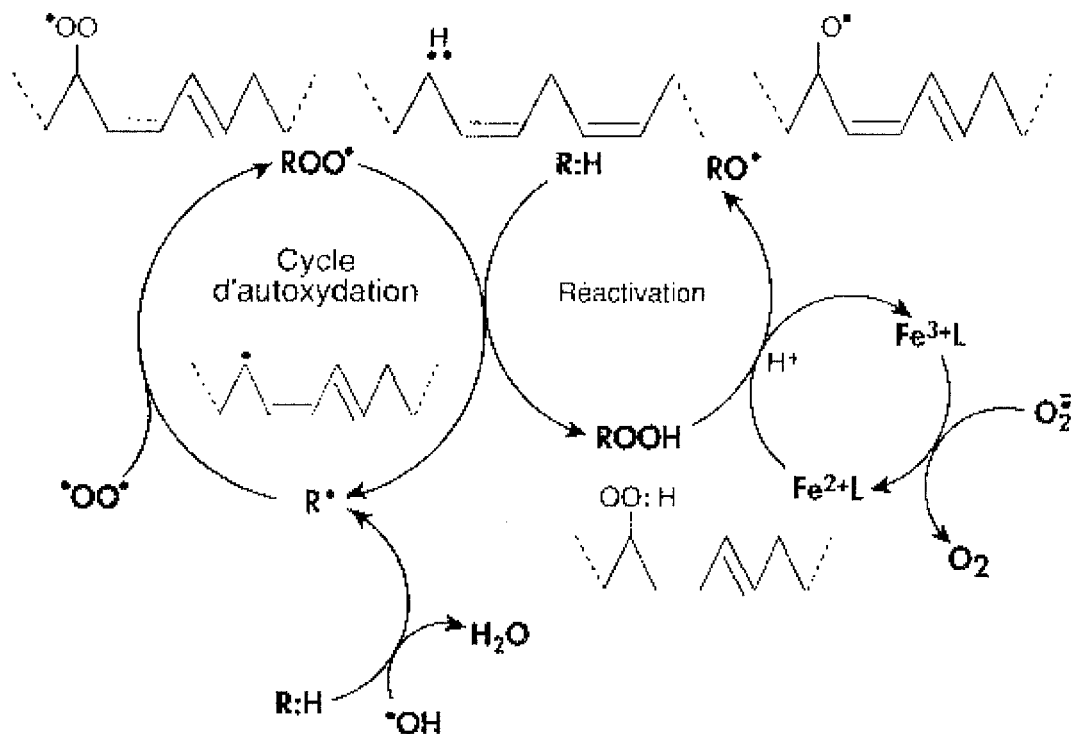


Figure 18. Phases de la lipoperoxydation. (63)



La peroxydation lipidique des membranes cellulaires est considérée, du point de vue cinétique et mécanisme, identique avec les processus d'autoxydation des graisses insaturées in vitro.

In vitro, ces processus s'accroissent de façon autocatalytique après une période de latence et sont notamment responsables du rancissement observé dans les graisses laissées au contact de l'oxygène.

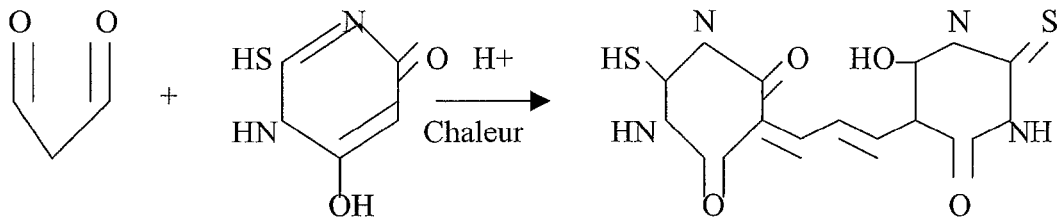
In vivo, cette autoxydation permanente est maintenue à un niveau minimum. Les peroxydations lipidiques sont des phénomènes entretenus par la présence d'oxygène, de Fe^{2+} complexé à un ligand activateur L et d'un agent réducteur Fe^{3+} en Fe^{2+} (certains thiols, ascorbate). L'oxydation des lipides membranaires par les RL donne naissance à des composés très instables qui, à leur tour, peuvent oxyder les acides gras membranaires voisins provoquant une altération de ces membranes (voir plus loin).

La décomposition des peroxydes, conduit à la libération de molécules plus petites. Il y a production des dérivés oxydés secondaires, malondialdéhyde, hydroxynonanal, alcanes (éthane, pentane) et ultérieurement, de lipofuscines et de céroïdes (pigments de sénescence).

Certains de ces produits vont réagir avec les fonctions amines de différentes molécules entraînant des désordres biologiques multiples. (63), (72), (182)

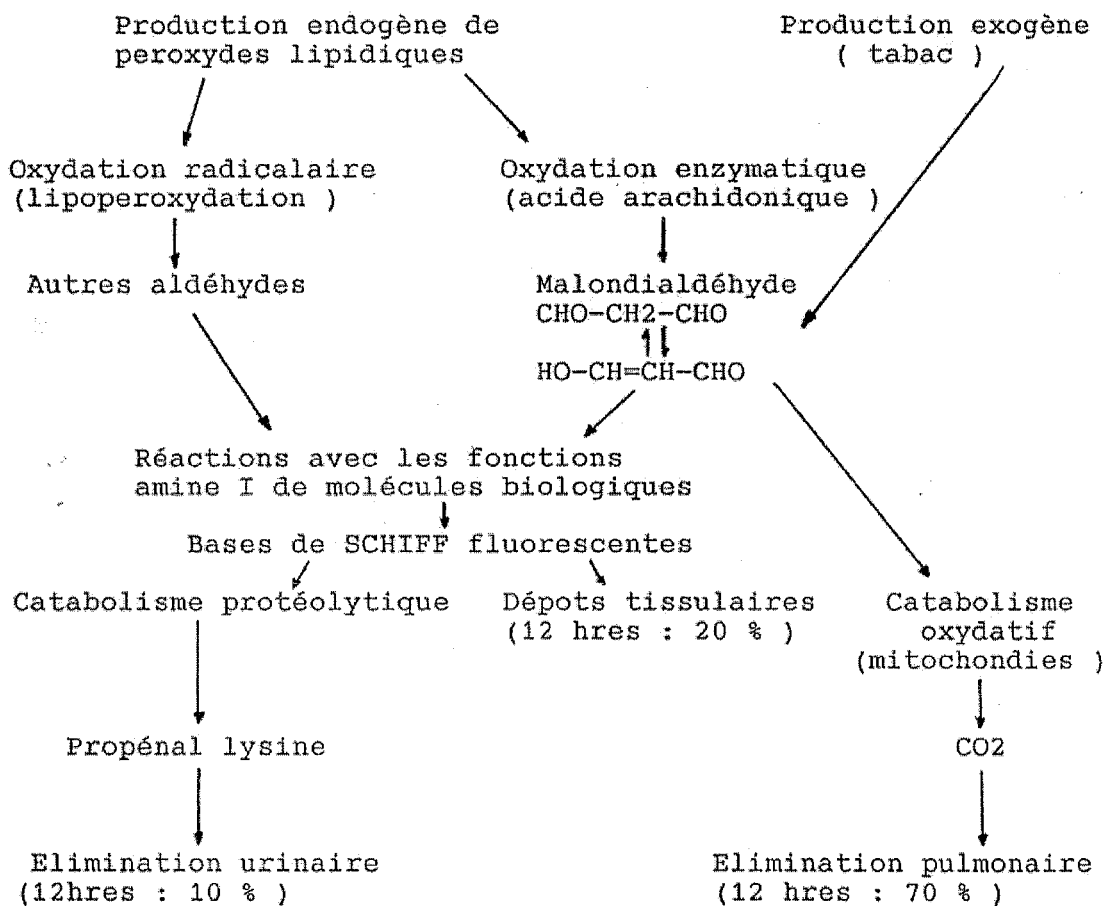
* Le malondialdéhyde (MDA) : (91), (182)

La formation de MDA et sa capacité à fixer l'acide thiobarbiturique permet une appréciation de la lipoperoxydation, très utilisée par les biochimistes. Le MDA plasmatique est mesuré par chromatographie liquide haute performance après qu'il ait réagi avec l'acide thiobarbiturique. (162), (219)



Cliniquement le taux plasmatique de peroxydes lipidiques et l'élimination urinaire de MDA ont été pris comme indicateurs de la peroxydation lipidique. (Figure 19)

Figure 19. Production et devenir du MDA dans l'organisme. (91)



- Sous forme de propéнал lysine à 10% par la voie urinaire
- Sous forme de dépôts tissulaires à 20%

* Production de pentane et d'éthane : (91)

Plusieurs hydrocarbures volatils sont produits comme éléments terminaux des réactions en chaîne des RL à partir des AGPI : la dégradation complète des peroxydes lipidiques aboutit à leur libération.

Parmi eux, l'éthane et le pentane sont en quantité importante ; ils sont respectivement dérivés des acides gras oméga 3 (acide linoléique) et oméga 6 (acide linoléique et arachidonique).

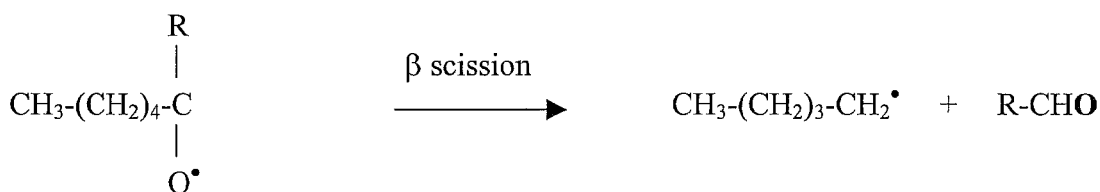
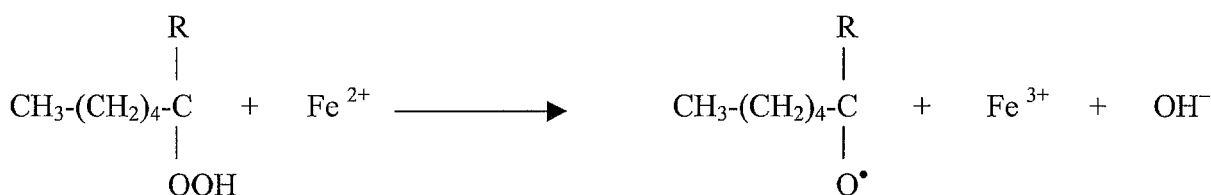
Ce sont de véritables indicateurs de la peroxydation lipidique. Leur utilisation en tant que tel a l'avantage d'être représentative de la production totale de ces gaz dans l'organisme.

Le pentane a été estimé dans un système in vivo comme étant formé à un taux d'environ 0,002 mole par mole d'hydroperoxyde formé lors de la peroxydation lipidique survenant chez des rats après injection d'hydrocarbures halogénés. (Figure 20).

Tous les laboratoires ont développé une méthode de mesure des hydrocarbures volatils produits lors de la peroxydation lipidique in vivo. Les analyses sont réalisées en chromatographie par ionisation de flamme sur une colonne d'alumine.

D'autres scientifiques ont mesuré la peroxydation chez le rat par chromatographie gazeuse du pentane dans l'air expiré.

Figure 20. Formation du pentane. (91)



* Produits qui s'accumulent dans les cellules : (91)

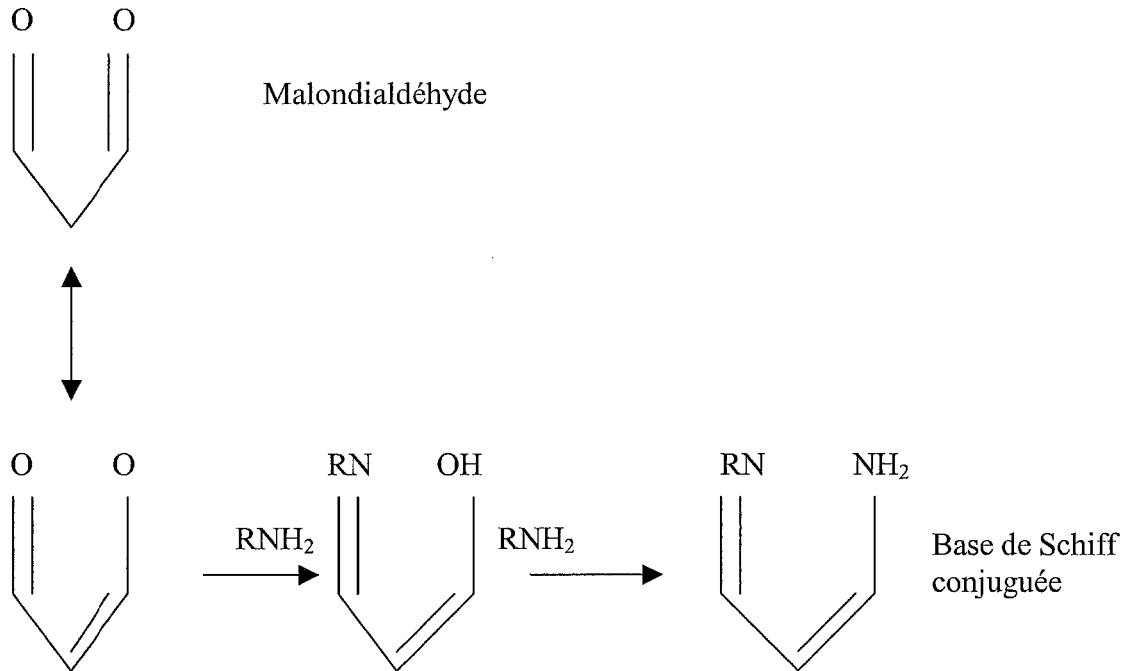
On peut effectuer une mesure directe des produits de la peroxydation lipidique qui s'accumulent dans les cellules.

Le mécanisme de formation de ces complexes formés de lipides et de protéines est le suivant : (Figure 20)

- Peroxydation des AGPI oméga 6 suivants :
 - C20 : 4 acide arachidonique
 - C22 : 5 acide docosapentaénoïque
 - C22 : 6 acide docosahexaénoïque

- Production de MDA pendant la peroxydation
- Le MDA (1 mole) réagit avec les fonctions amines primaires des phospholipides (2 moles de phosphatidyl ethanolamine) ; mais aussi celles des acides nucléiques et des protéines pour former des bases de Schiff (R-N=CH-CH-NH-R) sous forme de lipopigments indigestibles autofluorescents (céroïdes fluorescents, lipofuscine).
Figure 21.

Figure 21. Réaction du malondialdéhyde avec des produits contenant un groupement NH₂. (33)



La mesure de l'accumulation de ces produits fluorescents et pigments de lipofuscine constitue l'une des méthodes les plus faciles et les plus sûres pour déterminer la survenue et l'importance de la peroxydation des lipides in vivo.

Des solvants lipidiques ont été testés pour leur possibilité d'extraire ces composés ; le solvant chloroforme-méthanol (2/1) fut choisi car il est suffisamment polaire pour extraire les flavines fluorescentes.

- Conséquence de l'augmentation de la peroxydation lipidique : (90), (91), (164)

Les peroxydes lipidiques formés sont instables et outre la génération de nouveaux RL et la production de produits de dégradation, ils vont surtout avoir de nombreux effets biologiques :

* Altération des membranes :

L'oxydation des lipides membranaires par les RL entraîne une diminution de la fluidité membranaire, un déséquilibre fonctionnel des protéines membranaires (canaux ioniques, récepteurs...) ce qui constitue un changement avec perturbation de la fonction des membranes des cellules.

Les membranes peroxydées perdent leurs propriétés semi-perméables, ce qui entraîne des altérations plus ou moins étendues des structures cytoplasmiques.

Des études expérimentales suggèrent que la peroxydation lipidique sur les membranes des cellules jouerait un rôle important voire fondamental dans les lésions cellulaires médiées par les RL. Des études in vitro avec des préparations purifiées de membrane ont montré des anomalies structurales et fonctionnelles de ces membranes.

Les membranes cellulaires sont la cible majeure des RL mais il y a aussi atteinte des membranes des organites cellulaires.

En effet, les membranes mitochondriales des microsomes contiennent un nombre important d'AGPI qui sont loin d'être à l'abri de la peroxydation lipidique.

Les membranes de ces organites contiennent des acides gras avec 2,4,5 ou 6 doubles liaisons pour lesquelles les taux relatifs de peroxydation in vivo et in vitro sont respectivement de 1,4,6 et 8.

* Inactivation enzymatique :

Il a été suggéré que des produits de génération radicalaire altéreraient l'activité de la phospholipase A₂, enzyme clé responsable de la transformation des phospholipides membranaires en acide arachidonique, et ultérieurement conduit à la formation de prostaglandines et d'endoperoxydes.

Cette formation est alors perturbée.

* Modification des lipoprotéines au niveau des AGPI des phospholipides des LDL (oxydation des LDL) :

Cette oxydation pourrait résulter d'un contact prolongé des LDL avec les cellules musculaires lisses ou endothéliales.

Les lipoperoxydes formés et le MDA viennent se fixer sur les terminaisons lysine et arginine (acides aminés basiques) de l'apo B100 impliqués dans la reconnaissance de la particule par le récepteur des LDL (acides aminés dicarboxyliques). Les LDL ainsi modifiées ne sont plus alors reconnues par le récepteur des LDL, mais par le récepteur «scavenger » lorsque 30% des résidus lysine ont réagi ; c'est la voie des macrophages impliquée dans la formation des cellules spumeuses. Nous verrons cela plus en détail dans un prochain chapitre. (164)

* Disjonction des cellules endothéliales :

Les produits dérivés de la peroxydation lipidique sont cytotoxiques, lorsqu'ils s'accumulent, ils peuvent induire des lésions des cellules endothéliales du système vasculaire.

Ils vont retentir sur leur cytosquelette et contribuer à ce qu'elles ne soient plus jointives, découvrant alors les espaces sous-endothéliaux avec macrophages et tissu conjonctif, et mettant en présence plaquettes et fibres collagènes.

Cela va provoquer une augmentation de l'infiltration des LDL, de l'agrégation plaquettaire (avec décharge de PDGF (facteur de croissance) et prolifération des cellules musculaires lisses complétant ainsi la constitution de la plaque d'athérome), un déséquilibre de l'homéostasie des eicosanoïdes et une accumulation des cellules de l'inflammation.

- * Les sous-produits de la peroxydation lipidique seraient à l'origine de diverses perturbations biologiques :
 - Attaque des acides nucléiques : les radicaux lipidiques RO^\bullet et le radical hydroxyle OH^\bullet attaquent principalement la thymine, la guanine et le désoxyribose. Des pontages surviennent notamment entre les bases puriques, inhibant les mécanismes de réplication.
 - Mutation qui peuvent devenir carcinogènes
 - Dégâts oxydatifs des hydrates de carbone responsables de l'altération de la fonction des récepteurs cellulaires tels que les récepteurs hormonaux et la réponse aux neurotransmetteurs.

Certains aldéhydes tels que le MDA, l'hydroxynonéal provenant de la dégradation des AGPI par les RL peuvent causer un «cross linking» des lipides, protéines et acides nucléiques.

Ce sont des carcinogènes potentiels.

Il est à remarquer que les peroxydes lipidiques réactifs et les aldéhydes produits lors de la peroxydation lipidique ont une durée de vie plus longue en regard de celle des RL eux-mêmes et peuvent ainsi affecter à distance les tissus et organes par les systèmes circulatoires.

En conclusion, la peroxydation lipidique est un exemple de toxicité des RL mais les acides aminés, peptides, protéines ainsi que les polysaccharides et les acides nucléiques sont très vulnérables à l'attaque de nombreuses espèces radicalaires.

Les RL semblent responsables d'un grand nombre de pathologies : arthrite, ischémie, cancer, cataracte, fibrose, maladie de Parkinson, maladie des rayons, cancer, maladie du foie, rein et pancréas et athérosclérose.

Ils semblent impliqués dans des phénomènes immunitaires, inflammatoires, neurologiques et dans le vieillissement.

Cependant, le danger de produire des espèces toxiques durant l'activation de l'oxygène implique la présence sur les lieux d'activation d'agents et de systèmes protecteurs efficaces (Figure 22) ; la cellule possède donc des mécanismes enzymatique spécifique et non-enzymatique pour prévenir et éliminer les conséquences des dommages induits par ces inévitables processus d'oxydation par les RL.

On distingue :

- Protecteurs stœchiométriques :
Une molécule protectrice inactive 1 ou 2 radicaux, au maximum. Ex : Glutathion
- Protection non stœchiométrique :
Des centaines, voire des milliers de radicaux sont neutralisés ou leur formation est inhibée par une seule molécule de ces agents, qui fonctionnent donc de manière catalytique ou anti-catalytique.
Elle peut être assumée :

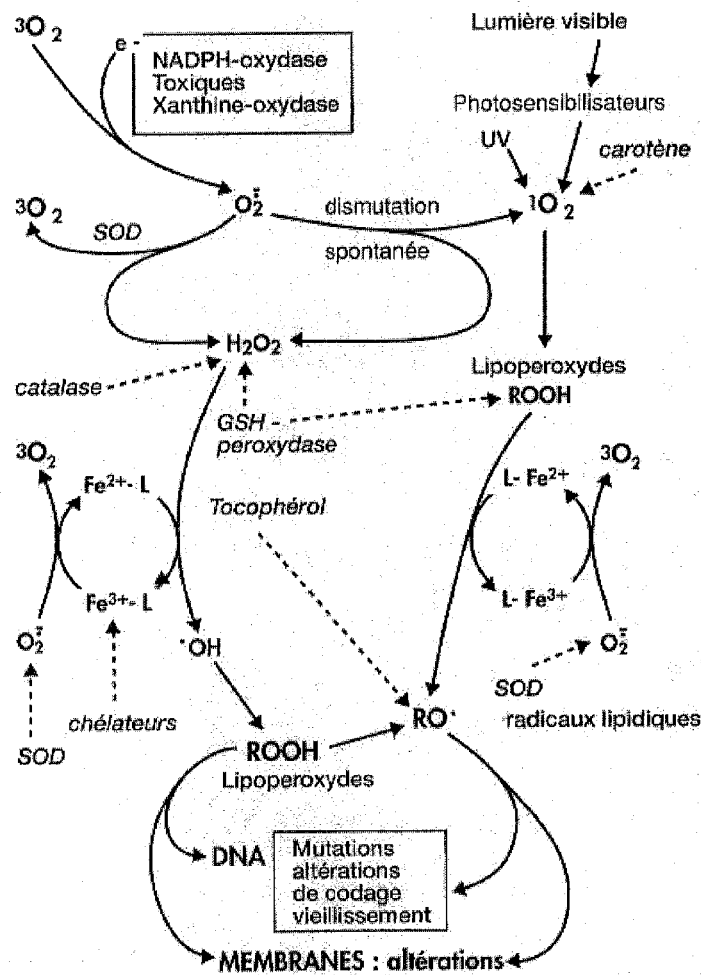
* Par voie enzymatique :

- Glutathion-peroxydase (GSH-peroxydase) $\rightarrow H_2O_2$ et $ROOH$
- Catalase $\rightarrow H_2O_2$
- Superoxyde dismutase (SOD) $\rightarrow O_2^{\bullet-}$

Ces enzymes sont situées dans le cytosol (SOD, GSH-peroxydase), à l'intérieur des mitochondries (SOD) et dans les peroxysomes (Catalase).

- * Par voie anti-catalytique :
 - Inhibiteurs d'enzymes comme la xanthine oxydase
 - Chélateurs inhibiteurs du fer
- Protecteurs stœchiométriques régénérables :
 - * Tocophérol (piégeur lipophile)
 - * Flavonoïdes (polyphénols)
 - * Carotène

Figure 22. Points d'action des protecteurs anti-oxygène. (63)



Normalement, ces systèmes de défense sont suffisants pour permettre un fonctionnement cellulaire satisfaisant mais l'équilibre pourra être rompu par une surproduction de RL et/ou une diminution des moyens de défense ; c'est à ce moment que s'exprime la toxicité des RL. (63)

Parmi ces mécanismes, les plus actifs sont les antioxydants ; ce sont des composés qui sont présents dans la cellule en faible concentration et inhibent l'oxydation radicalaire. L'un des antioxydants les plus répandus et universel est la vitamine E et nous allons voir par quel mécanisme elle agit.

3.1.1.2. Mécanisme de l'action antioxydante de la vitamine E

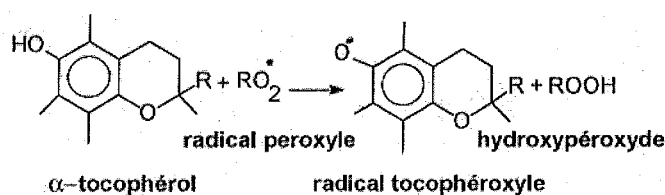
L'efficacité protectrice de la vitamine E vis à vis des agressions oxydantes est maintenant bien admise. (63) La vitamine E est l'antioxydant liposoluble majeur des lipides. C'est l'un des «piégeurs de RL» les plus anciennement connus.

Elle protège *in vivo* les structures moléculaires particulièrement sensibles à l'oxydation (doubles liaisons des AGPI) et les structures condensées riches en lipides (membranes des cellules ou des organelles cytosoliques, lipoprotéines). Elle protège également de l'oxydation les bases nucléiques des brins d'ADN. (79), (155)

Elle assure une protection contre les agressions provoquées tant par les peroxydes apportés de l'extérieur que par ceux engendrés dans la cellule elle-même. (154)

Contrairement aux antioxydants dits «préventifs», comme la SOD, la catalase, qui stoppent la production initiale des RL (phase d'initiation de la peroxydation lipidique) et la glutathion-peroxydase qui inhibe les 2 premières phases de la peroxydation lipidique, la vitamine E fonctionne en phase terminale de la réaction des RL, c'est un antioxydant dit «briseur de chaîne» car il va stopper les réactions en chaîne durant la phase de propagation en réagissant de façon efficace avec les radicaux peroxyde. (166)

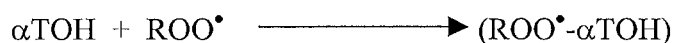
La vitamine E (α TOH) est oxydée de façon monoélectronique par les espèces moléculaires oxydées formées, par exemple les radicaux peroxyde (RO_2^\bullet) sous une forme régénérable : le radical tocophéryle (αTO^\bullet ou chromanoxyle) tandis que α TOH réduit les radicaux peroxyde en hydroperoxyde (ROOH) selon la réaction : (155), (265)



La comparaison du pouvoir antioxydant de l' α -tocophérol avec celui d'un analogue structural dans lequel la chaîne phytyle est remplacée par un groupement méthyle démontre le rôle essentiel du noyau chromane.

Le noyau 6-chromanol intervient directement par transfert de l'hydrogène phénolique sur le radical peroxyde. (10) Ceci semble être le mécanisme dominant.

Mais la vitamine E peut aussi réagir avec les radicaux peroxyde pour former un complexe selon la réaction :



La réactivité des tocophérols vis à vis de radicaux peroxyde est grande : la réaction est 104 à 105 fois plus rapide que celle des radicaux peroxyde avec d'autres AGPI. (227)

Une molécule d' α -tocophérol est donc capable d'inhiber la peroxydation de 1000 molécules d'AGPI.

L' α -tocophérol est le plus efficace des tocophérols : l'efficacité des différents tocophérols décroît dans l'ordre α , β puis γ et enfin δ -tocophérol.

La substitution des carbones du cycle benzénique par des radiaux méthyle augmente la réactivité de la molécule. La méthylation participe également à la stabilisation maximale du radical tocophéryle qui devient incapable d'attaquer d'autres molécules et donc de propager la réaction en chaîne.

Son action s'exerce à la fois contre les radicaux oxygénés à l'extérieur de la membrane et contre les réactions en chaîne des radicaux peroxyde des lipides à l'intérieur des membranes. Mais l'activité antioxydante des tocophérols est plus faible dans les membranes biologiques que dans les solutions homogènes. (188)

Néanmoins, la mobilité de l' α -tocophérol à travers les feuillettes de la bicouche lipidique et sa mobilité latérale lui permettrait d'osciller dans la profondeur de la membrane et de capter un radical peroxyde dans un mouvement de navette.

La chaîne phytyle latérale exerce une faible influence sur la réactivité de la molécule mais elle lui permet de s'intégrer dans la couche lipidique et donc contrôle sa rétention dans les membranes.

L' α -tocophérol s'insère entre les molécules grasses des membranes (sa conformation est complémentaire avec celle des AGPI des phospholipides membranaires) son pôle hydrophile orienté vers le milieu aqueux. Tout ceci sera développé un peu plus loin.

L'action antioxydante de l' α -tocophérol apparemment non-stoechiométrique découle de sa possibilité de régénération (notamment par la vitamine C qui exerce avec lui une véritable synergie dans l'inactivation des radicaux) et c'est ce que nous allons voir avec le devenir du radical tocophéryle qui vient d'être formé.

3.1.1.3. Devenir du radical tocophéryle (10)

Les produits d'oxydation des tocophérols ont été isolés par CLHP et identifiés par spectroscopie UV à partir de solutions homogènes ou de liposomes phospholipidiques. (160)

- Le radical tocophéryle est instable. Il peut réagir avec un deuxième radical peroxyde ou d'autres radicaux pour donner naissance à des produits tels que la tocophéryle-quinone dont la formation est irréversible et un hydroperoxyde. (265)

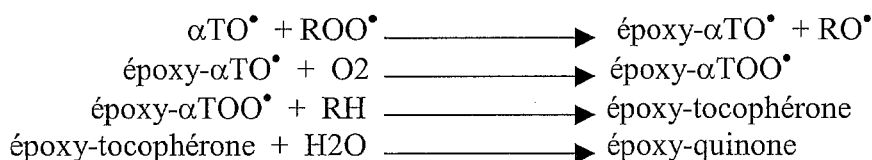
- Deux radicaux tocophéryle peuvent réagir ensemble pour donner un dimère.

- Dans d'autres conditions, le radical tocophéryle est oxydé en 8a-(alkyldioxy)-tocophérone, elle-même réduite en tocophérol par l'acide ascorbique.

La 8a-(alkyldioxy)-tocophérone peut également réagir réversiblement avec H₂O pour donner la 8a-hydroxy-tocophérone. Cette dernière subit un réarrangement pour former la tocophéryle-quinone.

Les tocophérones sont plus stables que les radicaux tocophéryle mais leur formation est réversible alors que les tocophéryle-quinones et les polymères sont des produits finaux stables.

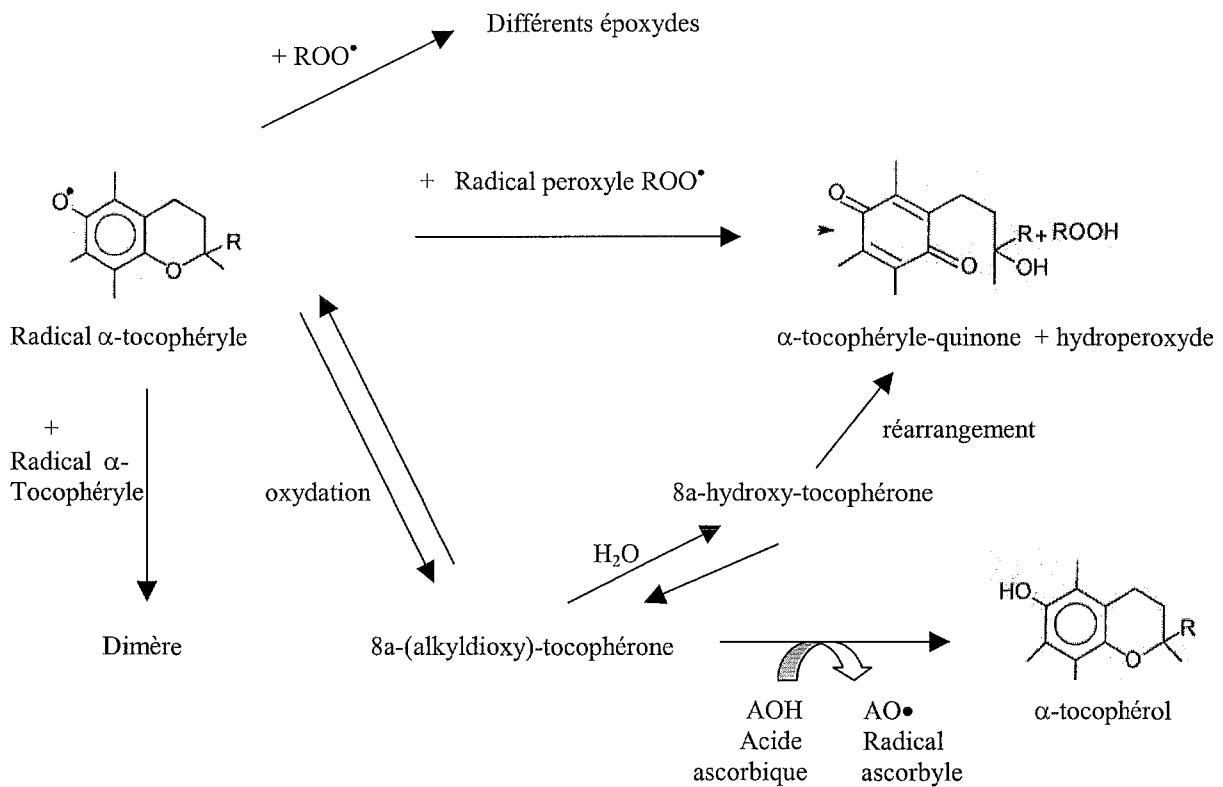
- Enfin, les radicaux tocophéryle peuvent également former des époxy-tocophérones selon les équations suivantes : (10)



les époxydes pourraient être des marqueurs biochimiques de l'oxydation de l' α -tocophérol par les radicaux peroxy des AGPI.

La figure 23 résume toutes ces situations.

Figure 23. Devenir du radical α -tocophéryle.

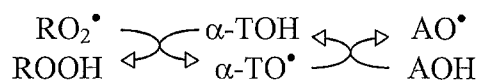


Comme on peut le voir sur ce schéma de nombreuses réactions aboutissent à des composés de façon irréversible, ce qui explique que l' α -tocophérol soit classé dans les protecteurs stœchiométriques puisque dans ces cas il ne va permettre l'inactivation que d'un ou deux RL.

Mais ce qui fait de l' α -tocophérol un antioxydant majeur, c'est sa possibilité de régénération, qui va lui permettre d'inactiver de très nombreux RL et qui lui confère donc un comportement non stœchiométrique.

Des molécules, réductrices et hydrophiles, comme le glutathion réduit et l'acide ascorbique agissent en synergie avec les tocophérols en assurant leur régénération *in vitro*.

Par exemple, l'acide ascorbique (AOH) est capable, en solution homogène et dans les liposomes, de régénérer l' α -tocophérol (α -TOH), qui est la forme active, par réduction du radical tocophéryle (α -TO \cdot) en se transformant lui-même en radical ascorbyle (AO \cdot). (265)



Cette interaction synergique entre vitamine E et C n'a cependant pas été démontrée *in vivo*. (10)

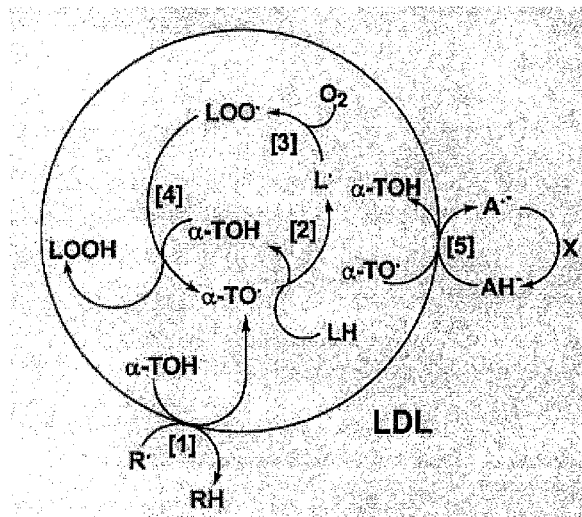
Le glutathion est capable d'inhiber la peroxydation lipidique microsomale en présence de tocophérol. Il agirait par l'intermédiaire d'une peroxydase et aurait un effet épargnant vis-à-vis des tocophérols. La réduction des radicaux tocophéryle par le glutathion n'a cependant pas été démontrée. (10)

Les relations vitamine E/vitamine C et vitamine E/glutathion seront étudiées plus en détail par la suite.

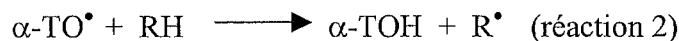
Un recyclage enzymatique (transport d'électrons), impliquant les ubiquinol, interviendrait également pour protéger la vitamine E. (52)

Pour clore cette partie sur le pouvoir antioxydant de la vitamine E, il faut souligner qu'il a été montré qu'en fortes concentrations, l' α -tocophérol pouvait exercer un **effet pro-oxydant** impliquant le radical chromanoxyde. (41), (90), (246), (265) (Figure 24).

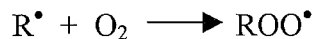
Figure 24. Action pro-oxydante de l' α -tocophérol. (41)



Les AGPI eux-mêmes, dans leur forme native (RH), peuvent réduire la forme oxydée radicalaire de la vitamine E (α -TO \cdot) et se trouver ainsi oxydés à leur tour selon la réaction :



qui mène ensuite à la formation de peroxydes d'acides gras ROO \cdot par la réaction classique en présence d'oxygène moléculaire :



Mais il faut remarquer que la réaction 2 est très lente comparativement à la réduction des peroxydes par la vitamine E (réaction 1), $0,1 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ contre $5,0 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ en milieu micellaire, et que, malgré les concentrations généralement plus élevées de la forme RH par rapport à la forme ROO \cdot dans les milieux lipidiques condensés, la réaction 1 a une probabilité d'exister plus de 100 fois supérieure à celle de la réaction 2. De plus, la réaction 2 ne peut exister qu'en l'absence de tout système de régénération de la vitamine E, forme chromanoxyde, en vitamine E réduite (forme chromanol), c'est à dire dans des conditions qui ne sont pas physiologiques.

La fonction antioxydante de la vitamine E permet d'éviter l'oxydation des structures auxquelles elle se trouve associée, de protéger ainsi non seulement le caractère essentiel des AGPI, mais aussi l'intégrité de la structure des protéines et des nucléotides. Elle est utilisée dans différentes situations : pathologiques (thérapies curatives), environnementales (protection des structures de la peau). Le rôle oxydo-protecteur de la vitamine E vis-à-vis des LDL a été abondamment étudié depuis la découverte du pouvoir pro-athérogène de la forme oxydée des LDL. Cet aspect de la fonction antioxydante de la vitamine E suscite des espoirs de prévention cardio-vasculaire, mais ils doivent être soigneusement évalués au stade actuel de nos connaissances et c'est ce que nous allons essayer de faire au cours de cette thèse.

3.1.2. Action de la vitamine E sur les membranes

Bien que la concentration membranaire de l' α -tocophérol soit estimée faible (inférieure à une mol pour 100 mol de phospholipides) c'est au niveau membranaire que l'on estime l'essentiel (effet antilipoperoxydant) de son activité mais le même type d'activité s'étend aux lipoprotéines circulantes du plasma. Mais les grandes fonctions des tocophérols ne sont sans doute pas limitées aux seuls effets antioxydants et piègeurs radicalaires. Il a été suggéré que la vitamine E contribuerait à stabiliser les membranes non seulement par son action antioxydante mais aussi par un processus physique, en modifiant la dynamique lipidique.

3.1.2.1. Effet antioxydant des tocophérols dans les membranes biologiques

La peroxydation lipidique des AGPI des phospholipides membranaires est un facteur de désorganisation et de dysfonctionnement cellulaire. Elle entraîne des modifications de la perméabilité et de la fluidité membranaire avec inactivation de certaines protéines membranaires.

La vitamine E, présente dans les membranes biologiques, est un piègeur dont l'activité antioxydante consiste à capter les radicaux peroxydes issus de la lipoperoxydation et donc à interrompre la chaîne de propagation de ce processus mais elle est capable de piéger aussi l'oxygène moléculaire singulet.

La fonction antioxydante de la vitamine E a été mise en évidence *in vitro* à l'aide de techniques et de modèles qui simulent le phénomène d'auto-oxydation lipidique et ses différentes étapes.

- Les **membranes erythrocytaires** sont riches en AGPI et continuellement exposées à de fortes concentrations en oxygène. L'influence de l' α -tocophérol membranaire a été appréciée par incubation de *ghosts* avec différents systèmes générateurs d'anion superoxyde, ou bien avec des hydroperoxydes ou encore différents acides gras. (269) Parmi ces derniers, seuls les AGPI sont apparus capables d'induire l'oxydation d'une partie du tocophérol en fonction de leur degré d'insaturation. L'addition d'albumine à raison d'au moins 0,1% au milieu inhibe l'oxydation de l' α -tocophérol dans la membrane. Les AGPI à doubles liaisons cis sont plus réactifs que les AGPI à doubles liaisons trans. Les hydroperoxydes des acides linoléiques et arachidoniques oxydent sensiblement l' α -tocophérol tandis que O₂ (capable de diffuser à travers les membranes et plus rarement d'induire une réaction d'oxydation en chaîne dans la bicouche) présente un faible pouvoir oxydant (14% de l' α -tocophérol présent). (10)

L'agression de radicaux peroxydes sur les membranes de globules rouges de rat n'a pu être décelée qu'au terme de l'oxydation de l' α -tocophérol présent, elle s'est alors révélée

extrêmement rapide. (189) Les erythrocytes provenant d'animaux carencés en vitamine E sont plus rapidement oxydés par les radicaux peroxyde que les globules rouges provenant d'animaux témoins. Le phénomène se traduit par une hémolyse plus rapide et plus importante. La vitamine E empêche donc l'hémolyse en captant les radicaux libres et en interrompant la chaîne d'oxydation. (189)

- Dans les **liposomes multilamellaires** de lécithine de soja, l' α -tocophérol supprime la peroxydation induite par Fe^{2+}/H_2O_2 et mesurée par le dosage du MDA produit. L'effet antioxydant de l' α -tocophérol est dû à sa réaction avec les radicaux (ROO^{\bullet}) et alkoxydes (RO^{\bullet}) et non pas à l'interception initiale des RL. (161) Des liposomes «reconstitués» à partir de lipides extraits d'erythrocytes de sujets normaux et de sujets âgés diabétiques ont été soumis au stress oxydatif induit par l'anion superoxyde. La lipoperoxydation a été appréciée par le dosage du MDA produit. Les membranes erythrocytaires de sujets diabétiques contenant davantage d'AGPI, les liposomes qui leur correspondent présentent une susceptibilité particulière à la peroxydation, ils apparaissent donc plus perméables au ^{14}C -glucose que les liposomes de sujets normaux. La vitamine E, à fortes concentrations, inhibe la peroxydation des liposomes préparés à partir d'erythrocytes de sujets diabétiques et stabilise les membranes : son action protectrice est supérieure à celle de la superoxyde dismutase. (266)
- Les **microsomes** hépatiques de rats carencés ou non en vitamine E représentent un bon modèle. Les microsomes à cytochrome P450 peuvent produire des anions superoxyde. La peroxydation lipidique de microsomes inactivés par la chaleur a été initiée par différents processus (enzymatiques ou non). Le contenu en α -tocophérol de ces microsomes a été mesuré après différents temps d'incubation : il diminue tandis que le taux de MDA augmente. (173)
- Dans les **LDL**, de la même manière qu'au niveau des préparations membranaires, l' α -tocophérol exerce un effet antioxydant. Une corrélation positive lie la concentration en vitamine E des LDL et leur résistance à l'oxydation mesurée par le MDA formé après incubation avec Cu^{2+} (10^{-5} M). La phase de propagation du processus d'oxydation est précédée d'une phase de latence d'environ 1 heure au cours de laquelle la vitamine E est consommée. Si une certaine quantité d' α -tocophérol est apportée à la préparation, la phase de latence est allongée. (87)

3.1.2.2.Effets dérivants des interactions physico-chimiques des tocophérols avec les constituants des membranes (10), (33), (265)

Les études des effets de la vitamine E sur la fluidité et l'ordre des lipides membranaires, souvent menées avec des liposomes et des rapports vitamine E/acides gras très supérieurs à ceux existant dans les biomembranes, ont abouti à des résultats contradictoires. Elles ont cependant montré que les effets de l' α -tocophérol sont complexes et dépendent de la nature des acides gras, saturés ou insaturés, des phospholipides. (245), (267)

- Place du tocophérol dans les membranes : aspects, structures, conséquences

En plus de leur réactivité chimique à l'égard des radicaux peroxydés issus de la lipoperoxydation, l'action stabilisatrice des tocophérols dans les membranes biologiques est le résultat de l'association de plusieurs facteurs : leur caractère hydrophobe, leur

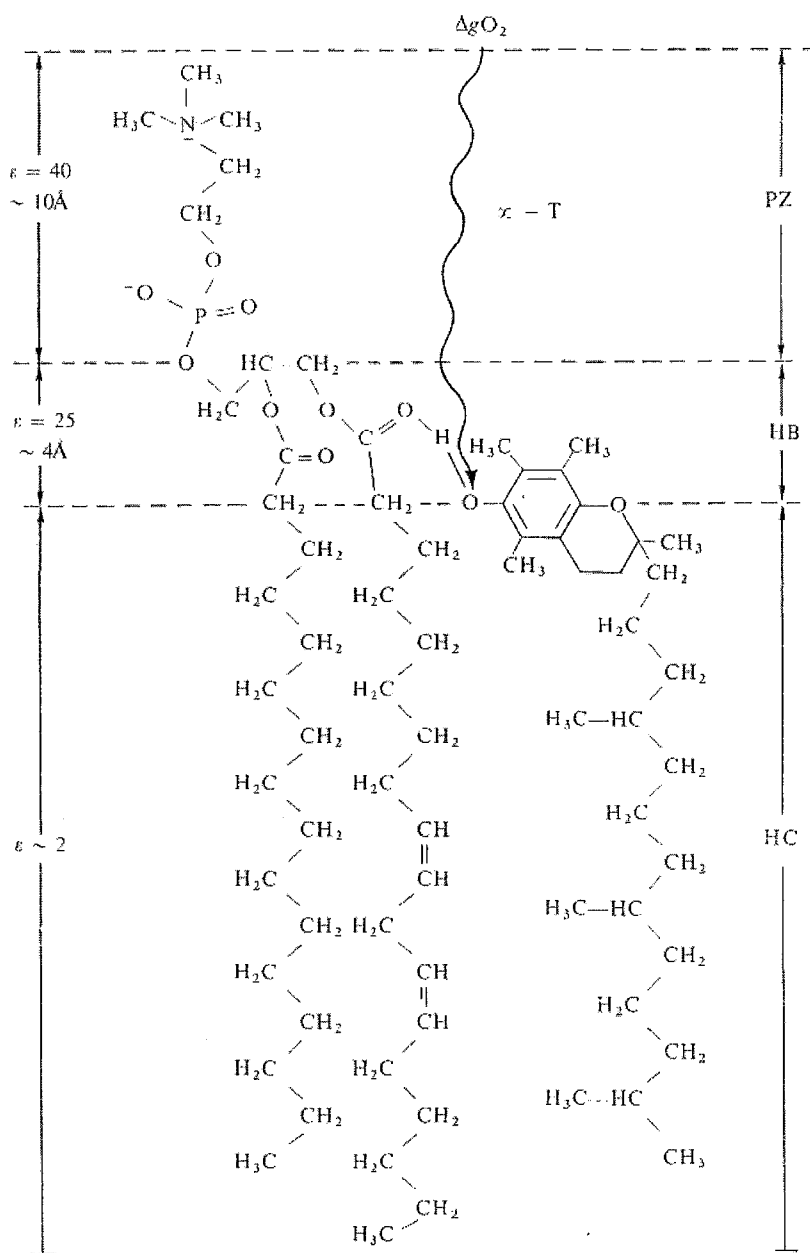
disposition particulière dans la bicouche lipidique et leur aptitude à se déplacer dans cette bicouche. (10)

L'utilisation de techniques fines d'analyse (spectroscopie ESR, RMN ...) et l'utilisation de modèles de membranes (liposomes, fantômes de globules rouges) ont permis de démontrer que la structure de la vitamine E est un facteur essentiel de son action au niveau membranaire. (268)

Les tocophérols sont des composés indispensables de la bicouche lipidique des membranes biologiques et la diminution des tocophérols dans ces membranes entraîne des dommages structuraux et fonctionnels.

La vitamine E s'incorpore aux membranes biologiques par une association physico-chimique qui se produit à la fois à l'interface lipide/eau et au niveau des chaînes grasses polyinsaturées des phospholipides membranaires (Figure 25). (33)

Figure 25. L' α -tocophérol dans une hémicouche de phosphoryl choline (PZ : zone polaire ; HB : ceinture d'hydrogène ; HC : région hydrophobe ; ϵ : constante diélectrique). (182)



L'analyse des spectres de RMN de liposomes lamellaires contenant 10 nmol d' α -tocophérol marqué au carbone 13 pour 100 nmol de phospholipides a montré que la tête polaire du chromanol se situe très près de la surface de la bicouche. L'hydroxyle phénolique de l' α -tocophérol établirait à ce niveau des liaisons hydrogènes avec la partie polaire des phospholipides permettant ainsi à la chaîne phytyle d'être bien positionnée. La chaîne phytyle flexible est, pense-t-on, alignée dans une position moyenne parallèle aux chaînes grasses de l'intérieur de la bicouche et cela permettrait que les liaisons de Van der Waals avec les chaînes acyles des phospholipides soient maximales.

Il a été souligné que les groupements méthyle en C4 et C8 de la chaîne phytyle pourraient trouver un site d'encastrement idéal dans les poches ménagées par les première et troisième doubles liaisons cis situées près des groupements carboxyle dans les résidus arachidoniques.

Donc cette chaîne phytyle est nécessaire pour l'incorporation et le maintien de la vitamine E dans les biomembranes (elle agirait en quelque sorte comme une ancre) et elle permet aussi l'orientation de l' α -tocophérol dans le feuillet lipidique, par contre elle diminuerait sa mobilité. (10)

L'affleurement du noyau chromane à la surface de la membrane explique l'interaction possible de la vitamine E membranaire avec l'acide ascorbique de la phase aqueuse extramembranaire et offre une solution au problème de la synergie connue de ces 2 vitamines.

On a pu préciser la position superficielle de l'hydroxyde libre du tocophérol (interface eau/lipide) et l'enfouissement du noyau chromane dans le premier quart périphérique du feuillet de la bicouche lipidique. Cette localisation superficielle de la structure antioxydante et piègeuse de RL apparaît en premier lieu paradoxale eu égard à la localisation médiane et profonde des radicaux peroxydes.

La dynamique des constituants de membrane doit être invoquée pour comprendre ce paradoxe.

L' α -tocophérol n'est en effet nullement fixé dans son locus, il est au contraire très mobile et se déplace aussi bien latéralement (son coefficient de diffusion latérale est extrêmement élevé: $4,8 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ S}^{-1}$) dans la membrane que perpendiculairement à celle-ci en oscillant du dedans au dehors. (32), (102), (8)

La vitesse élevée de diffusion latérale et la fréquence d'oscillation du noyau chromanol de la zone hydrophobe à la surface du feuillet permettant le recyclage du noyau, pourraient compenser la faible concentration de tocophérol dans les membranes. En revanche, les échanges intermembranaires en α -tocophérol sont faibles. (132)

L'enfouissement dans la membrane rapproche la tête polaire de l' α -tocophérol des groupements peroxydes. Par ailleurs, la partie peroxydée (très polaire) des chaînes grasses se trouve repoussée de par son environnement apolaire vers la surface de la membrane. Ces 2 effets rapprochent suffisamment les 2 partenaires pour permettre leur réaction.

L'hétérogénéité des membranes biologiques, constituées du mélange en proportions variables de protéines, de cholestérol, de groupements polaires, et lipidiques saturés et insaturés, rend improbable la distribution régulière de l' α -tocophérol dans la membrane. (10)

La concentration en α -tocophérol des membranes varie selon les tissus, avec un rapport α -tocophérol/acide gras moyen de 1/1000. (34) D'après Diplock et Lucy, l' α -tocophérol serait distribué de façon non homogène dans la membrane et serait associé avec les zones les plus fluides, là où se trouvent les chaînes acyles les plus insaturées des acides gras

qu'il protège de l'oxydation (notamment au niveau de poches Z de résidus arachidonyle des phospholipides membranaires). (194)

- Importance de la structure sur la rétention de l' α -tocophérol dans les membranes et sur le pouvoir antioxydant

Le rôle de la chaîne latérale a été démontré en étudiant l'incorporation et le pouvoir antioxydant dans des biomembranes, de dérivés de l' α -tocophérol ayant des chaînes carbonées plus courtes. (132)

L'incorporation de ces dérivés est d'autant plus faible que leur chaîne est courte mais leur mobilité intramembranaire est d'autant plus marquée et s'accompagne d'une plus grande efficacité pour prévenir la lipoperoxydation.

Le RRR- α -tocophérol possède la plus grande activité antioxydante et la meilleure. L'activité décroît lorsque le méthyle passe de α en β , puis en γ .

Selon Ingold, la présence des 3 groupements méthyle branchés sur la chaîne phytyle aurait peu d'influence sur l'action de l' α -tocophérol (119) mais selon Diplock, le changement de la chaîne ramifiée en une chaîne linéaire réduit considérablement l'activité. (73)

En revanche, selon Serbinova, la présence de doubles liaisons sur cette chaîne (α -tocotriénols) s'accompagne d'une augmentation du pouvoir antioxydant due à un effet désordonnant sur les lipides facilitant l'interaction du noyau-6chromanol avec les radicaux chromanoxy. (226)

Mais toujours selon Diplock, l'insertion dans la chaîne latérale des 3 doubles liaisons diminuent l'activité de moitié. (73)

Enfin, le remplacement d'un noyau chromanoxy par un noyau furanoxy ne change pas notablement l'activité biologique. (73)

- Effet de l' α -tocophérol sur les transitions de phase des phospholipides : cas des liposomes

Il a été montré que l' α -tocophérol peut prévenir ou même abolir les désordres causés au niveau des acides gras et qu'il stabilise la microviscosité des couches lipidiques. On pense qu'il forme des complexes intramembranaires.

- Effet de l' α -tocophérol sur la perméabilité des membranes

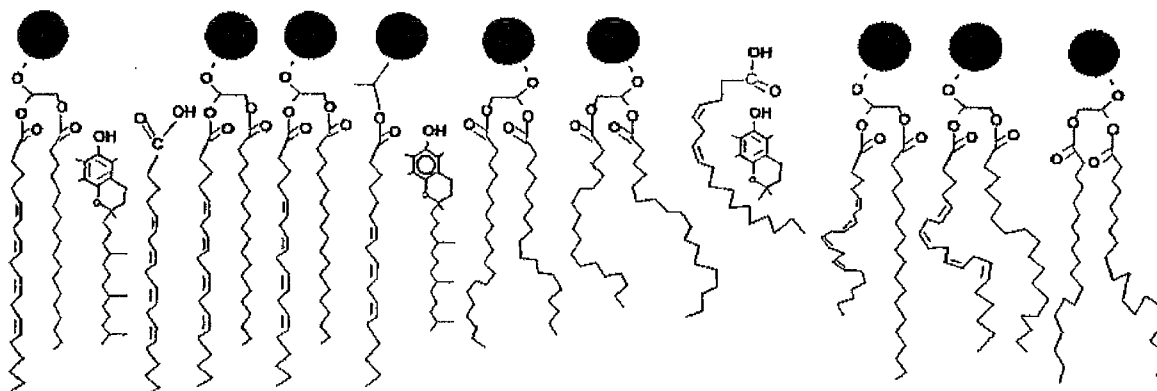
Il a été récemment démontré que la vitamine E peut aussi protéger les membranes de l'action des phospholipases, en particulier de l'action de la phospholipase A2 ainsi que des produits de son activité : acides gras libres et lysophospholipides. Ces produits sont retrouvés en grande quantité dans des conditions pathologiques telles que l'ischémie, l'hypoxie et sont considérés comme le facteur clef pathogénique responsable des lésions cardiaques et des muscles squelettiques alors observées. (82)

L' α -tocophérol est en effet capable de former des complexes avec les acides gras libres et les lysophospholipides. (132) Ces complexes sont le fruit de 2 types de réactions : liaisons hydrogène entre l'hydroxyle du noyau chromane de l' α -tocophérol et le groupe carboxyle de l'acides gras ou des lysophospholipides d'une part, interaction entre les groupements acyle des acides gras ou des lysophospholipides et les groupes méthyle du noyau chromanol de l' α -tocophérol. La chaîne phytyle de l' α -tocophérol n'est par conséquent pas essentielle pour former ces complexes.

L'une des manifestations précoces des désordres induits par les produits d'hydrolyse des phospholipides sur les bicouches lipidiques et sur les interactions lipides-protéines dans

les biomembranes est une augmentation importante de leur perméabilité. (100) L' α -tocophérol en présence d'acides gras libres et de phospholipase A2 empêche l'augmentation de perméabilité des membranes du réticulum saroplasmique de muscle squelettique, des mitochondries de foie de rat et des synaptosomes de cerveau de rat. Le 2,2,5,7,8-pentaméthyl-6-hydroxychromane (PMC) n'exerce au contraire aucune protection et peut même permettre une augmentation de la perméabilité. (132) (Figure 26)

Figure 26. Représentation des complexes α -tocophérol et PMC avec des acides gras dans la bicouche lipidique. (33)



- Effet de l' α -tocophérol sur la flexibilité des protéines membranaires

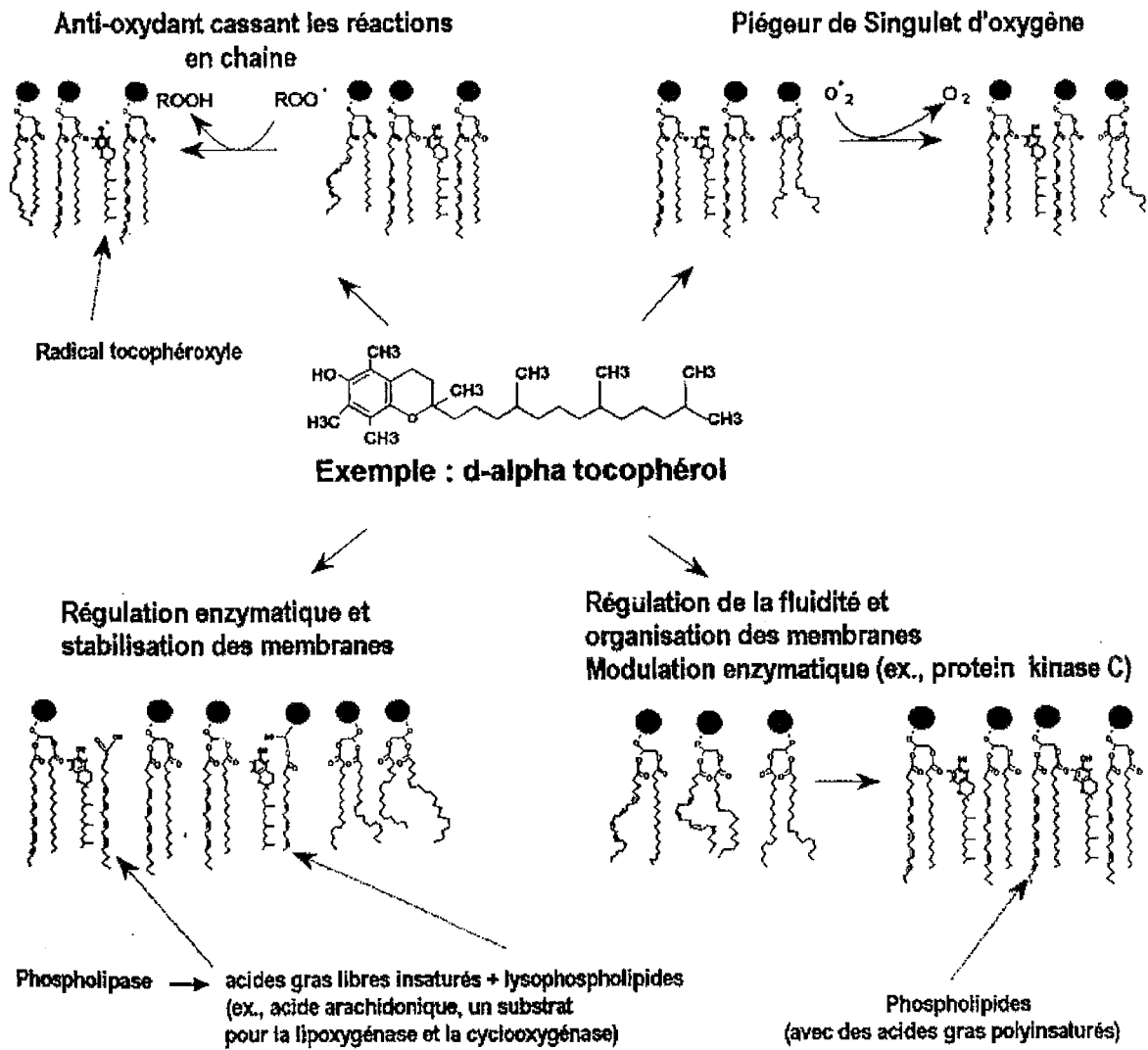
L'augmentation de la mobilité des phospholipides à l'intérieur de la bicouche crée obligatoirement une augmentation des mouvements des segments des chaînes polypeptidiques des protéines de membrane dont la stabilité thermique est diminuée. Tandis que l' α -tocophérol annihile cet effet, le PMC apparaît inopérant. Par conséquent, la chaîne phytyle est indispensable au maintien de la viscosité, de la perméabilité et de la flexibilité membranaire. (132)

- Cas de la membrane plasmique erythrocytaire, hypercoagulabilité

La lipoperoxydation peut induire une déstabilisation membranaire se traduisant par le transfert de phosphatidylsérines, normalement présentes uniquement dans la couche interne du feuillet membranaire, vers la couche externe de ce feuillet (9). Cette externalisation de phosphatidylsérines, chargées négativement favorise l'agrégation des erythrocytes et des plaquettes et exerce une action procoagulante par augmentation de l'action prothrombinasique. Il a été montré que le traitement d'erythrocytes par la vitamine E prévient la formation de malondialdéhyde et l'externalisation des phosphatidylsérines résultant de l'action de peroxyde d'hydrogène. (123)

La figure 27 résume l'action de la vitamine E au niveau des membranes.

Figure 27. Action de la vitamine E au niveau des membranes. (4)



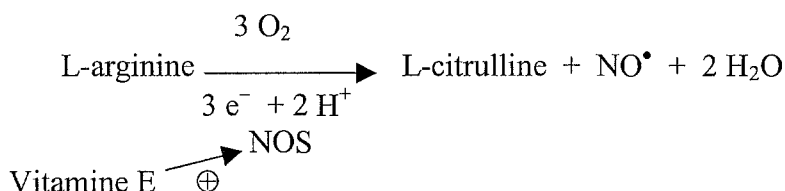
3.1.3. Action sur divers systèmes enzymatiques

La carence en vitamine E chez l'animal a été rendue responsable de nombreuses modifications enzymatiques : (182)

- Réduction du système d'oxydase dépendant du cytochrome P450 microsomal
- Augmentation de la phosphodiesterase de l'AMPC
- Diminution de la respiration cellulaire
- Augmentation du relargage des hydrolases lysosomales
- Inhibition de la conversion de la cyanocobalamine en sa forme coenzymatique active

Il a été également décrit que la vitamine E provoque :

- Augmentation de l'activité de l'oxyde nitrique synthase (NOS).



Une étude chez des rats spontanément hypertendus utilise : un groupe de rats hypertendus = groupe contrôle C, un groupe de rats hypertendus supplémentés avec 17 mg α -T/ kg de nourriture = α 1, un autre avec 34 mg = α 2, un autre avec 170 mg = α 3 et un groupe non-hypertendu = N

Les résultats ont montré un taux de NO^\bullet et une activité de l'oxyde nitrique synthase plus faible dans C que dans N.

Pour tous les groupes, il y a une corrélation négative entre la pression sanguine et le taux de NO^\bullet .

On a une diminution de la pression sanguine chez α 1, α 2 et α 3 comparativement à C.

Chez α 1, α 2 et α 3, on observe une augmentation de l'activité de la NOS (différence significative seulement pour α 2) et une amélioration des niveaux de NO^\bullet (facteur important responsable de l'homéostasie vasculaire). (185)

- Effet inhibiteur sur la phospholipase A2 plaquettaire :

La vitamine E jouerait ainsi un rôle régulateur dans la libération de l'acide arachidonique (76).

Effet sur l'expression de la phospholipase A2 cytosolique et de la cycloxygénase.

La vitamine E augmente leur expression dans les cellules endothéliales et d'autres types de cellules entraînant une synthèse accrue de prostacycline (PGI₂), un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire (45).

- Effet inhibiteur sur la 5-lipoxygénase :

La vitamine E diminue ainsi la libération d'IL-1 β (cytokine proathérogène et proinflammatoire) à partir de monocytes humains activés (68).

- Diminution de l'activité du complexe enzymatique NADPH oxydase :

Ceci fait intervenir un mécanisme dépendant de la protéine kinase C agissant sur la phosphorylation d'un des éléments constitutifs du complexe (35) et entraîne une diminution de la production de $\text{O}_2^{\bullet-}$ par les monocytes-macrophages (36).

- Effet inhibiteur sur la protéine kinase C avec pour conséquences :

- Effet sur la croissance cellulaire (12)

De nombreuses données *in vitro* indiquent que l' α -tocophérol empêche la prolifération des cellules de muscle lisse.

En utilisant la lignée de cellules de muscle lisse A7r5, Boscoboinik *et al* ont démontré que des concentrations physiologiques d' α -tocophérol (50 μ M) ont empêché l'incorporation de [³H]-thymidine en réponse au sérum, au PDGF-BB et à l'endothéline (22), (23).

L'inhibition de la prolifération cellulaire dans les cellules A7r5 a été associée avec une réduction de l'activité de la protéine kinase C (22), (23), suggérant que l' α -tocophérol

empêche la prolifération des cellules de muscle lisse principalement par suite de l'inhibition de la protéine kinase C.

Le calphostin C, un inhibiteur spécifique de la protéine kinase C empêche également la prolifération des cellules de muscle lisse, ce qui supporte encore plus la notion que l' α -tocophérol agit par inhibition de la protéine kinase C (252).

- Effet sur la relaxation des vaisseaux et la production de NO^\bullet
Par un effet inhibiteur sur la protéine kinase C, la vitamine E va s'opposer à la diminution de NO^\bullet et à la diminution de la relaxation vasculaire dépendante de l'endothélium (138)
- Effet sur l'agrégation plaquettaire
De récentes études ont observé que l'agrégation plaquettaire par l'ester de phorbol était particulièrement sensible à l' α -tocophérol tandis que l'agrégation plaquettaire ADP-induite était plutôt peu sensible. De tels résultats impliquent la protéine kinase C comme cible pour l'effet de la vitamine E sur l'agrégation plaquettaire. Ce soupçon a été confirmé par la preuve expérimentale indiquant que l' α -tocophérol empêche efficacement la stimulation de la protéine kinase C plaquettaire(93).

3.1.4. Action sur les cellules présentes dans la paroi vasculaire

▪ **Monocytes-macrophages :**

- Des travaux récents ont permis d'établir le rôle probablement primordial de l'ion superoxyde $\text{O}_2^{\bullet-}$ dans la formation des LDL oxydées. A noter que le peroxydite ONOO^- (résultant de la réaction instantanée de NO^\bullet avec $\text{O}_2^{\bullet-}$) oxyde également les LDL et que le gamma-tocophérol peut subir une nitration sur le carbone 5 non méthylé et protéger ainsi les LDL contre l'attaque oxydative de ONOO^- ou de ses composés dérivés (en particulier $^\bullet\text{NO}_2$) (49). Mais la vitamine E a une action inhibitrice directe sur la production de $\text{O}_2^{\bullet-}$ par les monocytes-macrophages (70), (36) (Figure 28), cellules qui représentent probablement la source majeure de cette espèce radicalaire dans le processus athérogénique. Comme on l'a vu précédemment, elle agit en diminuant l'activité du complexe enzymatique NADPH oxydase par un mécanisme dépendant de la protéine kinase C (35). Cette inhibition est directement fonction de la teneur en vitamine E des LDL dans une gamme de valeurs allant de 5 (inhibition la plus faible) à 8-10 (inhibition la plus forte) molécules de vitamine E par particule de LDL (36). Il est intéressant de constater que cette comparaison pourrait conduire à la conclusion que les LDL riches en vitamine E, mais restant dans des teneurs compatibles avec des apports alimentaires de vitamine E, renforcent la protection des LDL contre l'oxydation et diminuent potentiellement le processus athérosclérotique. Il est enfin utile de remarquer que l'effet inhibiteur est approximativement deux fois plus prononcé lorsque la vitamine E se trouve dans des LDL chimiquement modifiées (comparables aux LDL oxydées), ce qui a pour conséquence bien connue de modifier la voie – récepteur-dépendante – d'entrée dans la cellule. Cet effet de la vitamine E sur les monocytes-macrophages semblerait donc impliquer des mécanismes cellulaires complexes non encore élucidés. Il pourrait de plus ressembler à une forme d'autorégulation puisque les LDL inhiberaient leur oxydation d'autant plus efficacement qu'elles seraient elles-mêmes oxydées.
- Une autre étude, portant sur des volontaires sains supplémentés en vitamine E, montre que les monocytes isolés après la période de supplémentation présentent une moindre

adhésion aux cellules endothéliales (Figure 28), phénomène impliqué dans la formation de la plaque d'athérome. L' α -tocophérol agirait par inhibition des molécules d'adhésion CD11b et VLA-4 et une activité nucléaire diminuée du facteur κ B. (70)

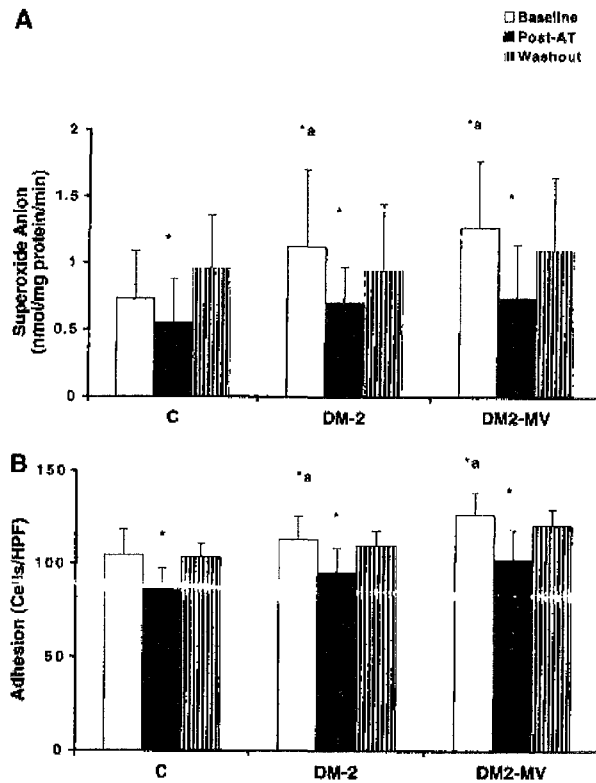
Figure 28. A : Effet de la supplémentation en α -tocophérol sur la libération de l'anion superoxyde.

B : Effet de la supplémentation en α -tocophérol sur l'adhésion endothéliale des monocytes. (69)

C : Groupe contrôle

DM-2 : Groupe de patients diabétiques de type 2 sans complications macrovasculaires

DM2-MV : Groupe de patients diabétiques de type 2 avec complications macrovasculaires



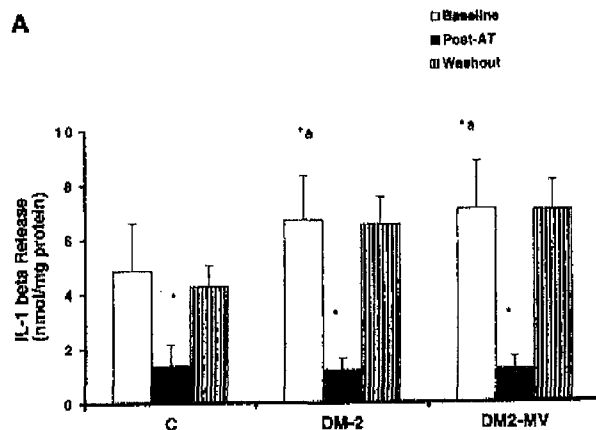
– D'après la même étude, une supplémentation en α -tocophérol diminue la libération de cytokines proathérogènes et proinflammatoires, telles que l'interleukin (IL-1 β) à partir de monocytes humains (Figure 29). (70)

Figure 29. Effet de la supplémentation en α -tocophérol sur la libération d'IL-1 β à partir de monocytes activés. (69)

C : Groupe contrôle

DM-2 : Groupe de patients diabétiques de type 2 sans complications macrovasculaires

DM2-MV : Groupe de patients diabétiques de type 2 avec complications macrovasculaires



▪ Cellules endothéliales :

La vitamine E agit sur l'endothélium en diminuant la formation de LDL oxydées, mais aussi par des voies indépendantes des LDL oxydées.

- Dans le premier cas, l'action inhibitrice directe de la vitamine E sur la production de $O_2^{\bullet-}$ entraîne une diminution de la formation des LDL oxydées, ce qui aboutit à une diminution des dysfonctionnements dus à ces LDL oxydées. On a donc : (126), (67), (178)
 - * Diminution de l'adhésion des monocytes sur l'endothélium
 - * Diminution du passage des monocytes dans l'espace sous-endothélial
 - * Diminution de la différenciation des monocytes en macrophages et de tout ce qui en découle
 - * Diminution de la modification de la synthèse des eicosanoïdes
 - * Diminution de la production de superoxyde par la paroi vasculaire
 - * Diminution de l'effet potentialisateur sur la prolifération musculaire lisse
 - * Opposition à la diminution de la fibrinolyse
 - * Opposition à la diminution de la production de NO^{\bullet} d'origine endothéliale
 - * Opposition à la diminution de la relaxation vasculaire dépendante de l'endothélium
- Dans le second cas, par action indépendante des LDL oxydées, la vitamine E va :
 - * S'opposer à la diminution de NO^{\bullet} et à la diminution de la relaxation vasculaire dépendante de l'endothélium ; cet effet pourrait être médié par un effet inhibiteur sur la protéine kinase C (138)

Au cours d'études antérieures effectuées chez le rongeur, nous avons démontré que des méga-suppléments diététiques en vitamine E débutés 1 mois avant dénudation artérielle amélioraient la libération de NO^{\bullet} par la cellule endothéliale régénérée sans toutefois la normaliser.(178)
 - * Augmenter la sécrétion de PGI₂ (264)
 - * Augmenter la sécrétion de l'activateur du plasminogène (116)

▪ Cellules musculaires lisses des vaisseaux :

La vitamine E diminue également la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires en agissant sur une voie impliquant la protéine kinase C. (23)

L' α -tocophérol peut indépendamment de sa capacité à piéger les radicaux libres, retarder la croissance cellulaire. Cet effet a été observé pour des concentrations physiologiques avec des cellules musculaires lisses d'origine aortique. Il est suffisamment puissant pour inhiber la croissance induite par le facteur plaquettaire (PDGF) et l'endotheline. Il est en outre très spécifique car d'autres antioxydants hydro- ou liposolubles y compris le β -tocophérol, ne possèdent pas cette propriété. L'action intéresse la phase G tardive du cycle cellulaire et paraît principalement liée à l'inhibition de la protéine kinase C. (12)

L'ensemble de ces actions va dans le sens de la prévention ou, pour le moins, d'un ralentissement des processus athérogéniques-athérosclérotiques. Il est utile de préciser que, le plus souvent, les concentrations de vitamine E utilisées sont des concentrations dites physiologiques.

3.1.5. Action sur les cellules intervenant dans l'immunité

- Depuis de nombreuses années, des travaux ont été entrepris pour établir les relations entre la vitamine E et la défense immunitaire ; de ces travaux il est ressorti que la vitamine E de la ration alimentaire stimule la défense immunitaire de plusieurs manières (154) :
 - Elle stimule in vivo la production d'anticorps. Ceci a été montré par Tanaka et al (1979), Tengerdy et Brown (1977) et Tengerdy et al (1973)
 - Elle stimule in vivo l'immunité médiée par des cellules, c'est à dire la réaction d'hypersensibilité de type retardé comme cela a été montré par Heizerling et al (1974)
 - Elle stimule les macrophages et les rend plus aptes à synthétiser des antigènes vis à vis de cellules non adhérentes comme l'ont montré Gebremichael et al (1984)
 - Par ailleurs, Jakeichi et al (1980) et Bendich et al (1981) ont constaté qu'une race de rats spontanément hypertendus est immunodéficiente et qu'elle a un taux abaissé de vitamine E dans le thymus et la rate.
 - En administrant 5 à 20 UI de vitamine E/kg/j par voie intrapéritonéale à la souris, Yasumaga et al (1982) stimulent de manière significative la réponse immunitaire (appréciée par des tests de lymphoprolifération) vis à vis de la phytohémaglutinine, la concavalline A et les lipopolysaccharides, mais une dose de 80 UI/kg/j l'inhibe.
 - La vitamine E stimule aussi la défense immunitaire in vitro. Cambell et al (1974) ont vu que la vitamine E stimule in vitro la réponse immunitaire des cellules spléniques normales et non adhérentes.
- Des travaux récents confirment également l'action de la vitamine E sur les cellules intervenant dans l'immunité.

La vitamine E améliore les défenses immunitaires chez les personnes âgées à défenses immunitaires naturellement déprimées. (175)

La vitamine E partage ce rôle avec d'autres antioxydants comme la vitamine C.

Une étude récente a confirmé le rôle bénéfique de l'association vitamine E/vitamine C chez des femmes âgées : l'ingestion de 200 mg de vitamine E et de 1 g de vitamine C pendant 16 semaines a induit une augmentation significative de la capacité lymphoproliférative au mitogène phytohémaglutinine (20 mg/l), une augmentation significative des fonctions phagocytaires des polynucléaires neutrophiles (c'est à dire adhérence à l'endothélium vasculaire, chimiotaxie, phagocytose de bille de latex et production d'anion superoxyde), ainsi qu'une diminution significative des taux de cortisol et de peroxydes lipidiques sériques, tant chez les femmes en bonne santé que chez les femmes souffrant de troubles dépressifs majeurs et de cardiopathie ischémique.

Ces résultats suggèrent que la supplémentation antioxydante joue un rôle important dans l'amélioration de la fonction immune chez les femmes âgées ainsi que dans la prévention et le traitement de maladies spécifiques du vieillissement qui sont fréquentes dans les pays développés. (65)

Les mécanismes d'action les plus souvent évoqués impliqueraient le rôle inhibiteur de la vitamine E d'une part sur la synthèse de prostaglandines et, d'autre part, sur la production d'espèces réactives de l'oxygène (notamment radicalaires) par les polynucléaires et les mononuclées (macrophages) pouvant entraîner une diminution de la prolifération des lymphocytes.

Enfin, une hypothèse intéressante a été récemment formulée selon laquelle la déficience en vitamine E entraînerait une diminution de l'internalisation du récepteur de la transferrine des lymphocytes, bloquant ainsi leur prolifération et leur participation à la réponse immunitaire (202). Une meilleure connaissance des mécanismes impliqués s'avère cependant indispensable.

3.1.6. Action sur les plaquettes

La teneur élevée des plaquettes en vitamine E et la constatation, dans plusieurs espèces carencées, de microthromboses et de thrombocytoses, ont suscité de nombreux travaux sur le rôle de l' α -tocophérol dans l'agrégation plaquettaire.

La vitamine E possède un effet inhibiteur sur l'agrégation plaquettaire, un mécanisme majeur dans la thrombose qui mène aux phénomènes thromboemboliques ou à la lésion thromboathérosclérotique, l'un des stades cliniques ultimes de l'athérosclérose. (155)

Mais, les effets de la vitamine E sur les fonctions plaquettaires sont assez complexes.

En effet, la vitamine E peut agir de façon directe ou indirecte sur les plaquettes et par des mécanismes dépendants ou indépendants des LDL oxydées. Toutes ces actions sont résumées dans le tableau 16.

Tableau 16. Effets de la vitamine E sur les fonctions plaquettaires.

Effet indirect sur les plaquettes		Effet direct sur les plaquettes	
Dépendant des LDLox	Indépendant des LDLox	Dépendant des LDLox	Indépendant des LDLox
Opposition à la diminution de la production de PGI ₂ par la cellule endothéliale (126)	Augmentation de la production de PGI ₂ par la cellule endothéliale (264)	Diminution de l'agrégation et de l'adhésion plaquettaire (251)	Diminution de l'agrégation et de l'adhésion plaquettaire (93)

- Comme on l'a vu précédemment, les LDL oxydées provoquent une diminution de la production de PGI₂ (inhibiteur de l'agrégation plaquettaire) (45), (126) par les cellules endothéliales ainsi qu'une augmentation de l'activation plaquettaire (251). La vitamine E, par son effet antioxydant, va diminuer la quantité de LDLox et ainsi diminuer de façon indirecte et directe l'agrégation plaquettaire.
- Comme on l'a vu aussi, la vitamine E, par un mécanisme indépendant des LDLox, augmente la production de prostacycline par la cellule endothéliale (264) et diminue ainsi l'agrégation plaquettaire. Elle agit par une plus grande expression de la phospholipase A2 et de la cycloxygénase par les cellules endothéliales et d'autres types de cellules. (45)
- Enfin, par un mécanisme direct sur les plaquettes et indépendant des LDLox, la vitamine E va agir sur la fonction plaquettaire (45), (93) et c'est ce que nous allons un peu plus développer.

Higashi et Kikuchi (1974) (112) ont été les premiers à démontrer que l' α -tocophérol inhibait l'agrégation plaquettaire en utilisant du peroxyde d'hydrogène comme stimulus agrégant. Des études ultérieures par Steiner et Anastasi (1976) (241) ont démontré que l' α -tocophérol inhibait aussi l'agrégation plaquettaire en réponse à l'épinéphrine, au collagène et à l'ADP.

Ces premières études avec l' α -tocophérol ont nécessité des niveaux supraphysiologiques d' α -tocophérol pour une inhibition significative de l'agrégation plaquettaire (0,3 à 2,0 mM) (241).

Typiquement, les concentrations plasmatiques en α -tocophérol sont de 15 à 40 μ M (137) chez un individu normal, augmentant jusqu'à 3 fois après supplémentation orale (213).

Ainsi, il a semblé douteux que l' α -tocophérol pourrait avoir un effet sur les plaquettes à des concentrations physiologiques.

Cependant, il est maintenant évident que des concentrations pharmacologiques d' α -tocophérol sont nécessaires *ex vivo* afin de charger les plaquettes en α -tocophérol à des niveaux comparables à ceux réalisés avec une supplémentation orale (93).

Des efforts considérables ont été dirigés vers l'identification du mécanisme responsable de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par la vitamine E.

Une variété de mécanismes proposés incluant l'inhibition de la peroxydation lipidique (241) et l'inhibition de la cycloxygénase (146) n'ont pas été confirmés par des preuves expérimentales.

Jusqu'à ces derniers temps, le seul mécanisme attribué à l' α -tocophérol était l'inhibition de la formation de pseudopodes suite au contact des plaquettes avec des plaques de verre enduites de fibrinogène (124), (240).

Des études plus récentes impliquent la protéine kinase comme une cible, pour l'effet de la vitamine E sur l'agrégation plaquettaire (199), car l'agrégation plaquettaire par l'ester de phorbol est particulièrement sensible à l' α -tocophérol tandis que l'agrégation plaquettaire ADP-induite est plutôt peu sensible (93).

Ce soupçon a été confirmé par la preuve expérimentale indiquant que l' α -tocophérol empêche fortement la stimulation de la protéine kinase C dans les plaquettes humaines (93), une conclusion également confirmée récemment dans les cellules mégacaryoblastiques (242).

L'inhibition de la stimulation de la protéine kinase C plaquettaire fournit un mécanisme attrayant pour les effets de l' α -tocophérol sur l'agrégation plaquettaire, en particulier à la lumière des études précédentes.

Les premiers essais d'une supplémentation orale en α -tocophérol n'avaient pas réussi à démontrer un effet significatif sur l'agrégation plaquettaire (241), (239). De telles conclusions sont facilement expliquées par les agonistes utilisés pour stimuler l'agrégation plaquettaire. Les études utilisaient l'ADP, l'épinéphrine et le collagène à des concentrations qui affectent largement l'agrégation plaquettaire d'une manière indépendante de la protéine kinase C (199).

Ainsi, on pourrait maintenant prédire que l' α -tocophérol n'aurait pas d'incidence dans de telles conditions.

Les effets susmentionnés de l' α -tocophérol sur l'inhibition de la formation des pseudopodes (provoquée par le cisaillement des plaquettes) ont aussi de l'intérêt. (124)

Les forces de cisaillement sont maintenant connues pour évoquer une stimulation de la PKC dans les plaquettes (149) et l'adhésion des plaquettes en réaction au fibrinogène est très dépendante de l'activité de la PKC (105).

Ainsi, on peut réconcilier quelques résultats auparavant disparates avec les connaissances actuelles que l' α -tocophérol inhibe la fonction plaquettaire par un mécanisme dépendant de la PKC (93).

Les implications de l' α -tocophérol plaquettaire sur la fonction plaquettaire ne se limite pas seulement à la réaction d'agrégation. Par exemple, les plaquettes contiennent une

NOS, qui aboutit à la production de NO[•] au cours de la réaction d'agrégation (94), (168), et cela a des implications importantes pour l'homéostasie vasculaire. Les plaquettes, dérivées de souris déficitaire en gène eNOS, libère un taux de NO[•] non mesurable et manifeste des temps de saignement qui sont 43% plus court que ceux avec des souris sauvages (95). Nous avons récemment constaté que le chargement des plaquettes avec des niveaux de vitamine E physiologiquement utiles est associé avec une augmentation de la production de NO[•] dans les plaquettes durant l'agrégation (136). Un chargement physiologique des plaquettes avec l' α -tocophérol a augmenté la production du NO[•] plaquettaire de 158% et a réduit l'étendue de l'agrégation de 84% à 58% (P<0,01).

Le mécanisme précis responsable de cet effet est encore à l'étude, bien que le statut plaquettaire en α -tocophérol semble être important en réglant la quantité de superoxyde élaboré pendant l'agrégation (95). Dans des plaquettes chargées en α -tocophérol, la libération de superoxyde est 74% plus faible que dans des plaquettes contrôle (96). Ainsi, la réduction de la production plaquettaire de superoxyde pendant l'agrégation est un mécanisme potentiel pour expliquer la production augmentée de NO[•] par l' α -tocophérol.

La stimulation de la PKC dans les cellules endothéliales réduit la production de NO[•] récepteur-médié (107) et on pourrait spéculer que des mécanismes similaires sont en vigueur dans les plaquettes.

Il est probable que l'inhibition de la stimulation de la PKC par l' α -tocophérol aura aussi des implications importantes sur les plaquettes en développement.

Dans des cellules endothéliales cultivées, l'inhibition de la PKC est associée avec une régulation augmentée de la transcription de eNOS (192) et une augmentation du NO[•] dérivé de l'endothélium.

L'inhibition de la PKC dans de mégacaryocytes immortalisés est aussi associée avec une régulation augmentée du message et de la protéine de eNOS.

Il est probable que cet effet est physiologiquement utile, comme le statut en vitamine E dans les plaquettes circulantes a un rapport direct sur la production plaquettaire de NO[•]. (139)

3.1.7. Relations entre la vitamine E et divers constituants

3.1.7.1. Vitamine C

En décrivant les rôles et les mécanismes des vitamines antioxydantes sur les RL, on s'aperçoit qu'il existe des liens entre elles et notamment entre la vitamine E et la vitamine C :

- La vitamine C aurait un effet sur le statut en vitamine E
- La vitamine E aurait un effet sur la synthèse de la vitamine C
- La vitamine C ou acide ascorbique fait partie des antioxydants hydrosolubles comme l'acide urique, la bilirubine, le glutathion ... et elle piège donc les RL dans la phase aqueuse tandis que la vitamine E, lipophile, piège les radicaux libres à l'intérieur des membranes lipidiques expliquant son rôle primordial dans la peroxydation lipidique. Néanmoins, la vitamine C intervient dans la peroxydation lipidique et ceci de manière indirecte ; en effet, on a observé l'inhibition coopérative des oxydations par ces 2 composés ; il y a une véritable synergie entre ces 2 vitamines dans l'inactivation des RL. (33)

Ceci s'explique par le fait que la vitamine C est capable, en solution homogène et dans les liposomes, de régénérer le tocophérol, lui conférant ainsi un comportement non stœchiométrique. (10)

Le mécanisme est le suivant : l'acide ascorbique transfère un électron et un proton sur le radical tocophéryle formé, régénérant ainsi le tocophérol et s'oxydant monoélectroniquement en acide radical monodéhydroascorbique. Celui-ci se stabilise par dismutation en acide ascorbique et déhydroascorbique (Figure 30 A) ou bien il est réduit à son tour enzymatiquement par des systèmes dépendants du NADPH ou du NADH (Figure 30 B). (33), (265), (273)

L'interaction entre l'acide ascorbique de la phase aqueuse extramembranaire et l' α -tocophérol de la phase lipidique membranaire peut sembler incohérente mais s'explique par le fait que le noyau chromane de l' α -tocophérol affleure à la surface de la membrane permettant ainsi l'interaction entre ces 2 composés. (10)

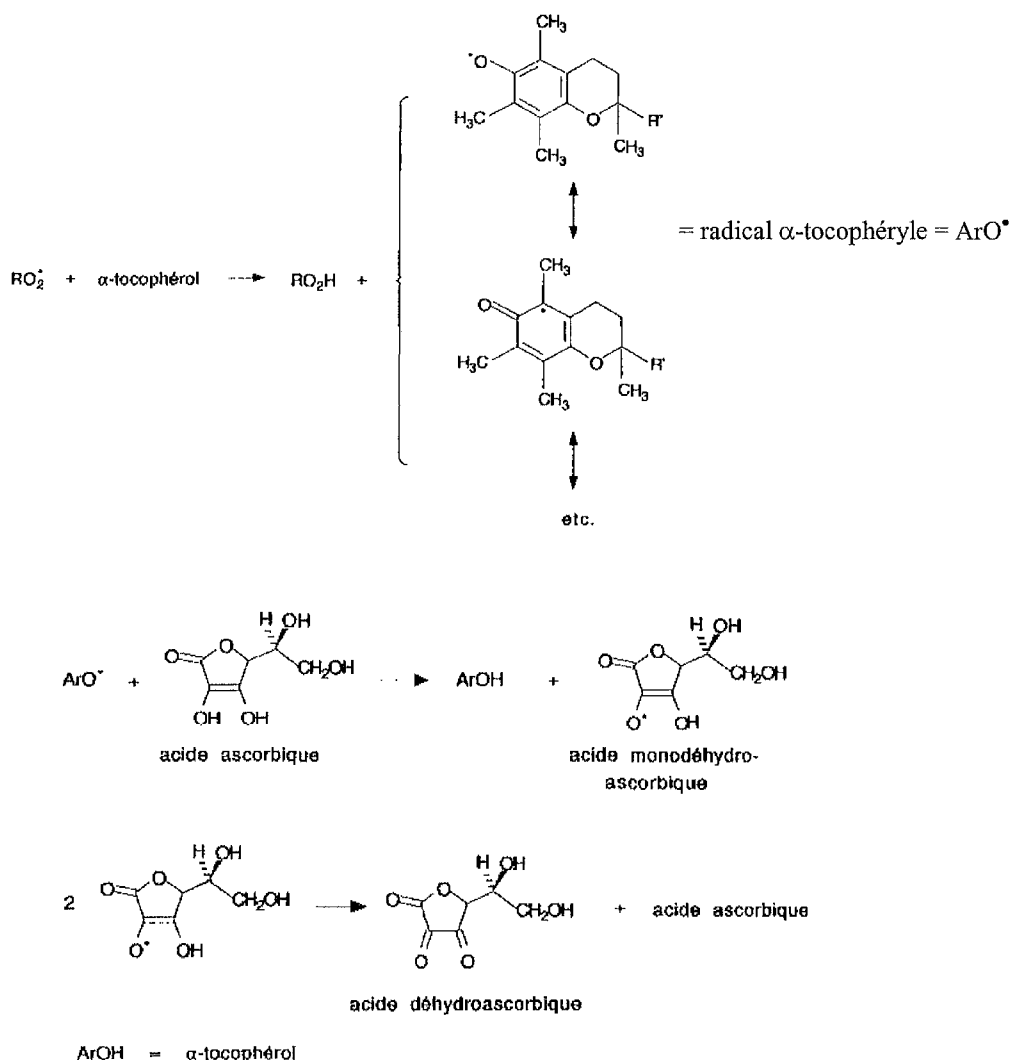
Le statut en vitamine E des membranes biologiques est donc dépendant de l'ensemble α -tocophérol/acide ascorbique.

Cette action synergique entre les vitamines E et C n'a cependant pas été démontré *in vivo*. (10)

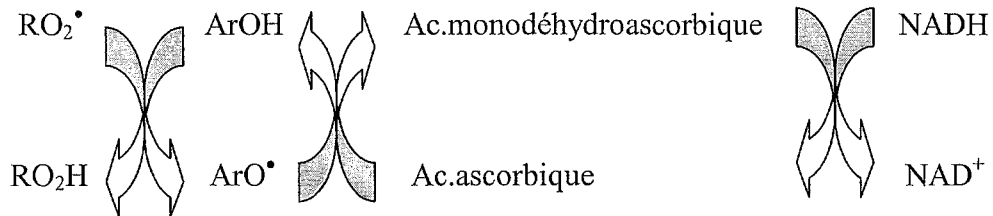
D'autres composés comme le glutathion peuvent réduire le radical tocophéryle mais à une vitesse plus lente que la vitamine C. (33)

Figure 30. Relation vitamine E/vitamine C. (273)

A.



B.



- In vivo, dans le foie de rats déficients en vitamine E, on observe une synthèse diminuée de vitamine C. Un certain nombre de signes de déficience en vitamine E ressemble aux signes d'un scorbut :
 - Chez le porc : hémorragies
 - Chez le rat : ulcérations de la peau qui signent une synthèse défectueuse du collagène

Ces symptômes «scorbut-like» seraient expliqués par une synthèse défectueuse d'acide ascorbique *in vivo* chez les animaux déficients en vitamine E.

On signale aussi que les taux plasmatiques d'acide ascorbique total et réduit sont plus faibles chez les animaux déficients en vitamine E par rapport à ceux des animaux contrôles.

Tous ces effets pourraient être expliqués par la susceptibilité d'une enzyme clé de la synthèse de la vitamine C aux effets de la peroxydation lipidique. (91)

3.1.7.2. Glutathion, sélénium et acides aminés soufrés

- Le rôle du sélénium

Ce fut une surprise lorsque Schwarz et Folz (1957) découvrirent que l'on pouvait prévenir la nécrose hépatique chez le rat carencé en tocophérol par l'administration d'acides aminés soufrés ou par du sélénium sous forme inorganique comme le sélénate ou le sélénite ou sous forme de nombreuses substances organiques. A la même époque, Patterson *et al* (1957) pouvaient prévenir la diathèse exsudative du poulet provoquée par la carence en vitamine E tandis que Hartley et Grant (1961) empêchaient de la même manière la dystrophie musculaire.

Le sélénium n'était cependant pas capable de prévenir toutes les manifestations de la carence en vitamine E ; c'est ainsi que dans les études menées par Sondergaard (1967) et par le National Research Council (1971), on ne put prévenir au moyen du sélénium la résorption foétale, très faiblement l'encéphalomalacie des poussins et de manière précaire la dystrophie musculaire.

D'autres part, Thompson et Scott (1969 et 1970) chez le poussin et Mc Coy et Weswig chez le rat, montrent que même en présence d'un apport adéquat de vitamine E, le sélénium est indispensable.

La nécrose pancréatique provoquée chez le poussin par une carence en sélénium n'est pas atténuée par la vitamine E.

D'une manière générale, les symptômes de carence en vitamine E aggravés par un régime riche en AGPI comme l'encéphalomalacie (Sondergaard 1967) ne sont pas soulagés par le sélénium.

Il y a donc un problème des interactions entre la vitamine E, le sélénium, les AGPI et les acides aminés soufrés.

Deux grandes hypothèses ont été émises pour expliquer les interactions entre le sélénium et la vitamine E.

- Schwarz (1965) pense que ces deux substances agissent de manière séparée comme cofacteurs, mais sur des sites métaboliques très proches.
- Tappel (1965) propose que chacune de ces deux substances est un antioxydant des lipides ou un précurseur de substances antioxydantes.

C'est la découverte de la glutathion peroxydase qui a permis de concilier ces deux hypothèses. (154)

- La glutathion peroxydase, sélénoenzyme

Mills (1957) bientôt confirmé par Mills et Rendall (1958) met en évidence dans les globules rouges du chat la présence d'une enzyme différente de la catalase, active vis à vis du H_2O_2 et qui en présence de glutathion réduit prévient la dénaturation de l'hémoglobine par les peroxydases. C'est sur ces données que cette enzyme fut appelée glutathion peroxydase.

Mills (1959 et 1960) retrouve cette enzyme dans une série d'autres organes comme le foie, les poumons et les reins.

Cohen et Hochstein (1963) considèrent celle-ci comme l'agent primordial de l'élimination du peroxyde d'hydrogène. Flohé (1971) lui attache une importance toute particulière ; bien que très spécifique pour le donneur d'hydrogène qu'est le glutathion, elle n'a aucune spécificité vis à vis des peroxydes et en particulier, elle catalyse la conversion de peroxydes aussi différents que ceux des acides gras, de la thymine ou d'autres substances organiques en leurs alcools.

Les études de Oh *et al* (1974) aboutirent à la conclusion que la glutathion peroxydase contenait du sélénium. Ceci expliquait que Rotruck *et al* (1971,1972 et 1973) aient observé que le sélénium introduit dans le régime du rat pouvait protéger ses globules rouges contre les altérations dues à l'oxydation et empêcher l'hémolyse aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*.

La diminution considérable de l'activité glutathion peroxydase dans les différents tissus provoquée par la carence en sélénium confirme la conviction que la glutathion peroxydase est une sélénoenzyme présente ailleurs que dans les globules rouges.

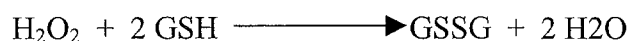
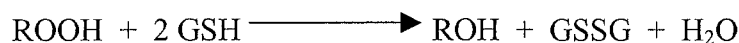
Pour Ganther *et al* (1974) confirmés par Flohé *et al* (1976), Sunde et Hoekstra (1980) et Neve *et al* (1984), la molécule de glutathion peroxydase est constituée de 4 sous-unités de séléno-cystéine contenant chacune un atome de sélénium.

Le rôle primordial de la glutathion peroxydase est de protéger les AGPI des membranes cellulaires et des membranes cytosoliques des organelles cytosoliques contre la



peroxydation par les peroxydes engendrés par voie métabolique au sein des cellules et notamment au sein des globules rouges si riches en oxygène et contre l'oxydation par l'oxygène amené de l'extérieur.

La glutathion peroxydase sert à catalyser les réactions :



Où ROOH est une large variété d'hydroperoxydes

GSH est le glutathion réduit

GSSG est le glutathion oxydé.

La forme réduite de l'enzyme a une faible affinité pour le glutathion tandis que la forme oxydée a une forte affinité.

La glutathion peroxydase est un élément important de la défense des tissus contre leur destruction par oxydation par les différents hydroperoxydes organiques ou non et cela en coopération avec la catalase, la superoxyde dismutase et surtout l' α -tocophérol. (154)

- Relations entre le sélénium, la vitamine E, les AGPI et les acides aminés soufrés

La vitamine E et le sélénium interviennent conjointement pour empêcher la formation d'hydroperoxydes lipidiques et à partir de là, une peroxydation autocatalytique des lipides des cellules et leur altération.

Il existe des sites qui répondent bien à la vitamine E et moins bien au sélénium comme le cerveau du poussin ou le placenta du rat ; il s'agit de sites qui ne sont pas protégés par la présence de glutathion peroxydase même lorsque l'apport de sélénium est adéquat. Le cerveau de poussin et le placenta de rat sont en effet très pauvres en glutathion peroxydase. La dégradation de H_2O_2 et des hydroperoxydes organiques est le fait de la glutathion peroxydase et la vitamine E ne peut pas la remplacer dans ce rôle. IL en va de même du pancréas du poussin qui subit une dégénérescence en cas de carence en sélénium qui ne peut pas être réparée par la vitamine E.

Les acides aminés soufrés peuvent épargner la vitamine E et le sélénium en servant de précurseurs au glutathion si bien qu'une plus faible quantité de glutathion peroxydase est nécessaire parce que le glutathion peut assurer la destruction spontanée d'une plus grande quantité de peroxydes par voie non enzymatique. (154)

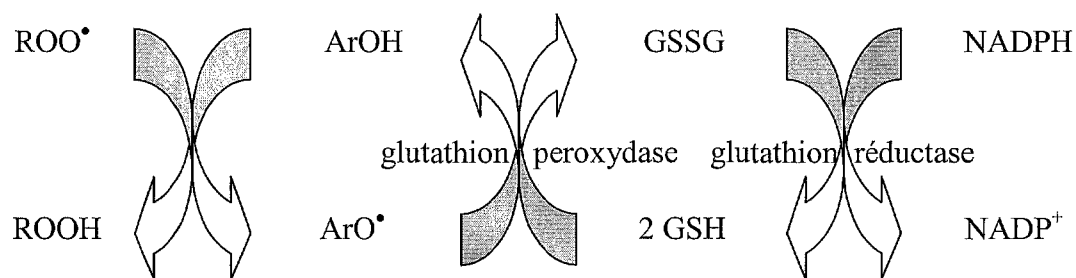
Cependant s'il est bien admis que le sélénium intervient comme partie intégrée de la glutathion peroxydase, en réalité les choses seraient bien plus complexes et les interrelations métaboliques entre le sélénium et la vitamine E restent à éclaircir.

Tout d'abord la glutathion peroxydase semble incapable d'utiliser comme substrat les peroxydes d'acides gras estérifiés dans les phospholipides. (158)

Deuxièmement, Scholz (158), (225) a mis en évidence une inhibition de la peroxydation lipidique glutathion dépendante dans des microsomes de foie de rat. Cette action antioxydante est absente chez les rats déficitaires en vitamine E, indépendante du statut

en sélénium, absente dans les microsomes traités par la chaleur ou par la trypsine malgré la présence de vitamine E. Il pense qu'il existe une protéine microsomale impliquée dans l'inhibition de la peroxydation lipidique, vitamine E-glutathion dépendante. Ce système enzymatique agirait de 2 façons. D'une part par la régénération glutathion dépendante de la vitamine E à partir de sa forme oxydée (Figure 31) (ce qui permet le blocage de la propagation des RL en piégeant les radicaux peroxydes lipidiques, mais la réduction des radicaux tocophéryle par le glutathion n'a cependant pas été démontrée) (8), d'autre part par la réduction des hydroperoxydes des acides gras par une glutathion peroxydase microsomale indépendante du sélénium. Ces 2 mécanismes seraient complémentaires l'un de l'autre et formeraient un système glutathion dépendant qui serait très efficace dans la prévention de la peroxydation lipidique.

Figure 31. Relation entre la vitamine E et le glutathion.



Troisièmement Burk (158) a rapporté des effets du sélénium sur le métabolisme hépatique de l'hème et sur la toxicité du diquat qui ne peuvent être expliqués sur la base de changements dans l'activité de la glutathion peroxydase et il a également décrit une sélénoprotéine dans le foie et le plasma de rat qui est distincte de la glutathion peroxydase.

3.1.7.3. Coenzyme Q

La vitamine E (α -TOH) et le coenzyme Q (ubiquinone-10) sont des composés mineurs mais ubiquitaires présents parmi les constituants lipidiques des membranes cellulaires et des lipoprotéines.

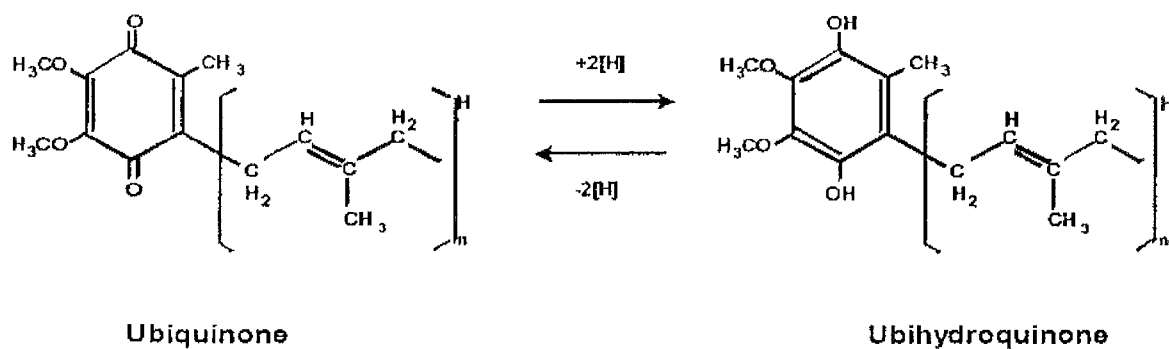
Si la fonction principale de la vitamine E est d'être un antioxydant, le rôle antioxydant du coenzyme Q est quant à lui considéré comme complémentaire à son importante fonction au niveau de la chaîne des transporteurs d'hydrogène dans les membranes mitochondriales et les chloroplastes (il devrait assumer une fonction antioxydante plus importante dans d'autres membranes et dans les lipoprotéines). (247)

Le coenzyme Q a une structure chimique proche de la vitamine E.

Il peut être alternativement oxydé ou réduit grâce à une interconversion réversible entre quinone et hydroxyquinone (Figure 32).

La présence du groupement OH sur le noyau expliquerait que les tocophérols puissent également être oxydés ou réduits de façon réversible et agir comme des donneurs ou des transmetteurs d'hydrogène. (33)

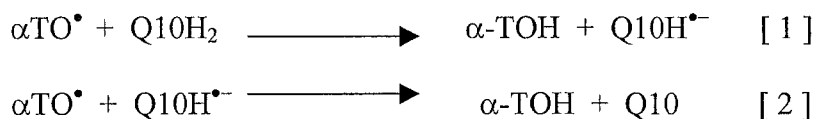
Figure 32. Système quinone-hydroquinone agissant comme transporteur d'hydrogène. (33)



De nombreuses études ont essayé d'éclaircir les relations qui peuvent exister entre la vitamine E et le coenzyme Q.

- L'hypothèse d'une transformation de l' α -tocophérol en coenzyme Q a été envisagée mais actuellement les 2 composés montrent des activités différentes. Selon Hugues et Tove (193), les rats synthétiseraient l' α -tocophéryle quinone qui est un homologue de l'ubiquinone. Cependant les taux de tocophérol dans les tissus de rats rapportés par ces 2 auteurs sont 10 fois supérieurs à ceux trouvés par d'autres équipes.
- L'autre hypothèse envisagée est que l' α -tocophérol par ses propriétés antioxydantes protégerait le coenzyme Q de l'oxydation mais l'administration de vitamine E à un sujet carencé en ubiquinone ne peut corriger ce déficit en l'absence d'un apport nutritionnel suffisant en coenzyme Q ou ses précurseurs (33).
- Basé sur des études récentes, les mécanismes antioxydants de l' α -tocophérol et du coenzyme Q peuvent être envisagés pour fonctionner individuellement ou en tandem. Dans le premier cas, des réactions indépendantes avec les radicaux peroxydes se produisent, dans lesquelles, chaque antioxydant agit comme un récupérateur phénolique de radicaux. Dans le second cas, il y a un cycle redox, dans lequel tocophérol agit comme le principal nettoyeur de radicaux peroxydes et le coenzyme Q recycle l' α -tocophérol à partir de son radical phenoxyde.

Soit la forme entièrement réduite du coenzyme Q (ubiquinol-10 = Q10H₂) (réaction 1), soit la forme semi-réduite (ubisemiquinone-10 = Q10H^{•-}) (réaction 2), soit les 2, participent à la réduction du radical phenoxyde de l' α -tocophérol. Le mécanisme exact est actuellement encore inconnu.



Il est aussi concevable qu'une conjonction des 2 types d'activités (action indépendante et concertée) est impliquée dans la protection antioxydante. (247)

- Selon Constantinescu et al (52), qui ont étudié les interactions entre le coenzyme Q et la vitamine E dans les membranes internes des mitochondries de rats, des liposomes et les membranes d'érythrocytes de plasma humain il ressort que :

- Dans les membranes internes de mitochondries, il y a un besoin en ubiquinone pour le recyclage de la vitamine E.
- La succinate-ubiquinone réductase incorporée dans les liposomes ne peut protéger la vitamine E en absence d'ubiquinone.
- Dans les membranes d'erythrocytes de plasma humain, la protection contre la perte de vitamine E peut être assurée par un recyclage enzymatique NADH-cytochrome b5-dépendant

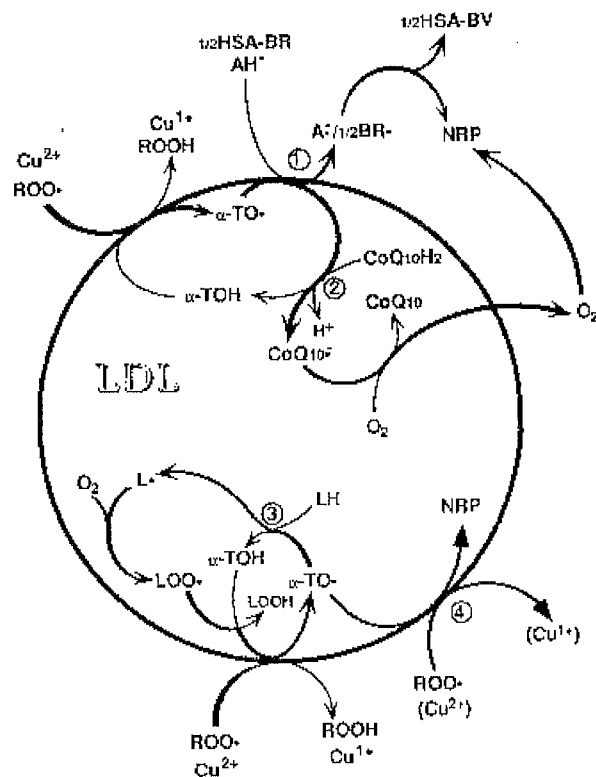
Ils en concluent que les ubiquinols (ubisemiquinones) réduisent la vitamine E et permettent son recyclage au travers d'un transport d'électrons.

- La vitamine E, de part ses propriétés antioxydantes, empêche l'oxydation des LDL, mais comme on l'a vu précédemment, elle peut par l'intermédiaire de son radical tocophéryle jouer aussi le rôle de pro-oxydant et favoriser la peroxydation. Thomas et al (258), ont donc étudié les effets d'une supplémentation avec de la vitamine E seule ou en combinaison avec le coenzyme Q10 (CoQ10) sur les premières étapes de l'oxydation de LDL isolées.

Les résultats démontrent qu'une supplémentation orale avec de l' α -tocophérol seul a pour résultat que les LDL sont plus enclin au déclenchement d'oxydation ; tandis que la cosupplémentation avec le coenzyme Q non seulement empêche cette activité pro-oxydante de la vitamine E mais également fournit à la lipoprotéine une résistance accrue à l'oxydation (Figure 33) (258).

De récentes études ont montré qu'en l'absence d'agents réducteurs tels que le CoQ10H2 (ubiquinol-10) (177), l'ascorbate (26) et la bilirubine (184) capables de réduire le radical α -tocophéryle (α -TO•), l' α -tocophérol peut promouvoir les étapes initiales de la peroxydation lipidique dans les LDL isolées (26).

Figure 33. Modèle de TMP (tocophérol-mediated peroxidation) pour l'oxydation et l'antioxydation des lipides des LDL (258).



3.1.7.4. Vitamine A

Depuis longtemps, on pense que la vitamine E pourrait agir comme «épargneur» de la vitamine A mais le mécanisme de cet épargne reste toujours inconnu.

En fait, la vitamine E pourrait agir à 4 niveaux dans le métabolisme de la vitamine A : (103)

- Protection de l'oxydation de la vitamine A dans l'intestin
La vitamine E utiliserait ses propriétés antioxydantes et empêcherait l'oxydation de la vitamine A notamment lorsque l'alimentation est riche en graisses insaturées. A la suite de cela, il y aurait une augmentation du stockage hépatique de la vitamine A mais les observations faites à ce sujet restent très contradictoires.
- Augmentation de l'absorption de la vitamine A
Cet effet est souvent confondu avec celui de l'augmentation du stockage et reste difficile à démontrer.
- Augmentation du stockage de la vitamine A
Cet effet serait indépendant des propriétés antioxydantes de la vitamine E.
Des rats carencés en vitamine E montreraient un épuisement plus rapide de leur stock hépatique en vitamine A que des rats supplémentés. De plus, un faible apport de vitamine E (1 mg/sem) suffirait à entraîner un effet 3 fois plus important sur le stockage et ceci pendant 6 semaines.
- Diminution de l'utilisation de la vitamine E
Cette action serait liée à l'effet antioxydant de la vitamine E contre les peroxydes lipidiques. Cependant, les expériences chez l'animal n'ont pas confirmées cette action.
Malgré cet effet épargneur, on peut signaler que la vitamine E semble protéger les individus contre les effets d'une hypervitaminose.

3.1.7.5. Globules rouges

La membrane des globules rouges (GR) est riche en AGPI (cette richesse est en relation avec la richesse de l'alimentation en AGPI) or les AGPI de la paroi des GR sont constamment exposés à subir une peroxydation ou une superoxydation par l'oxygène et l'oxygène activé. Comme les GR n'ont pas la possibilité de synthétiser les lipides de leur paroi, si la peroxydation a lieu, cette paroi est endommagée et l'hémoglobine libérée dans le plasma : il y a hémolyse peroxydative.

L' α -tocophérol est très rapidement incorporée aux hématies et il intervient de manière constante pour empêcher cette peroxydation des AGPI de la paroi et ceci d'une manière particulièrement efficace à cause de son fort pouvoir antioxydant et de son affinité pour cette paroi. (154)

La vitamine E empêche donc l'hémolyse en captant les RL et en interrompant la chaîne d'oxydation (189).

En effet, les GR de sujets carencés en vitamine E ont une susceptibilité accrue à l'hémolyse induite *in vitro* par les agents oxydants comme H_2O_2 ou l'acide dialurique, et ce phénomène, qui a été montré chez les oiseaux comme chez les mammifères, est depuis longtemps utilisé comme test biologique d'activité vitaminique E.

Chez la plupart des animaux carencés, cette anomalie *in vitro* ne s'accompagne d'aucune modification hématologique. Une exception est le singe rhésus qui développe en 5 à 30 mois une anémie macrocytaire avec fragilité erythrocytaire accrue aux oxydants, dysmorphie des cellules précurseurs des hématies, raccourcissement de leur durée de vie, réponse thérapeutique spectaculaire au traitement substitutif.

Cette fragilité erythrocytaire est habituellement rapportée à une augmentation de la rigidité et de la perméabilité ionique membranaires.

Il a par ailleurs été suggéré que la vitamine E interviendrait dans la synthèse de l'hème, notamment au niveau de la régulation génétique de l'ALAsynthétase et de l'ALAdéshydratse. Par ce biais, elle modulerait non seulement la formation d'hémoglobine mais aussi la synthèse de systèmes enzymatiques hème-dépendants comme les cytochromes ou les catalases.

Proposée sur des bases en grande partie spéculatives, cette explication n'a guère reçu de confirmation expérimentale. (182)

3.2. Vitamine E et environnement

3.2.1. Influence des xénobiotiques

Parmi les xénobiotiques les plus ingérés par l'homme, il faut citer les médicaments et les additifs alimentaires. Ces derniers ont fait l'objet de nombreux travaux chez l'animal mais ont été peu étudiés chez l'homme.

Les médicaments sont capables d'affecter le métabolisme vitaminique de plusieurs façons :

- En diminuant les apports alimentaires, en causant nausées, vomissements, voire diarrhées, qui entraînent à leur tour inappétence et malabsorption. Les antinéoplasiques sont les chefs de file de ces produits.
- En diminuant l'absorption des vitamines. Les laxatifs à base d'huile minérale, par partition dans la phase lipidique, et la colestyramine, par séquestration des sels biliaires, affectent notablement l'absorption des vitamines A, D, E, K.
- En se comportant comme des inducteurs enzymatiques. La plupart des médicaments font l'objet d'une métabolisation hépatique intense par un ensemble d'enzymes inductibles tels les cytochromes P-450. L'influence des vitamines, tout particulièrement les liposolubles, a été suspectée mais jamais réellement démontrée.
- En interagissant avec le métabolisme ou les fonctions métaboliques de certaines vitamines. (104)

3.2.2. Les toxiques au quotidien

3.2.2.1. L'alcool éthylique

L'alcoolisme est la troisième cause de mortalité en France, il touche plusieurs millions d'individus. Il entraîne un état de dénutrition qui peut se définir comme un déséquilibre entre apports et besoins, au niveau subcellulaire.

Il induit un état carenciel en vitamines et en oligo-éléments par plusieurs mécanismes.

Le premier mécanisme évoqué par la plupart des auteurs est une insuffisance d'apport, due au fait que jusqu'à 2/3 des calories ingérées sont représentées par l'alcool. Une augmentation des besoins a également été notée. Les autres mécanismes se rapportent à un dysmétabolisme

vitaminique : malabsorption, défaut de conversion en forme active, diminution des affinités tissulaires.

L'étape ultime d'atteinte cellulaire avec expression clinique des états de carence vitaminique alcoolo-induites est connue pour un certain nombre d'entre elles : il s'agit de l'hyperhémolyse du syndrome de Zieve pour le tocophérol.

Cependant, elles ne représentent que l'aboutissement d'un long processus de carence et ne répondent le plus souvent qu'à des mono- ou polyvitaminothérapies parentérales massives.

Si l'on regarde le cas de la vitamine E plus précisément, on sait que les teneurs sériques en α -tocophérol sont très abaissées chez les buveurs chroniques avec, ou sans, hépatopathie. Chez les malades avec une pancréatite ou une maladie cœliaque, une malabsorption de la vitamine E a été notée. Un apport insuffisant associé à une altération de synthèse des β -lipoprotéines (protéines de transport du tocophérol) pourraient également expliquer la chute des concentrations sériques en tocophérol observées chez les buveurs chroniques. Cette diminution est le plus souvent accompagnée d'une hémolyse induite *in vitro* par le peroxyde d'hydrogène traduisant une moins bonne stabilité de la membrane erythrocytaire ; ce phénomène pourrait contribuer à l'anémie hémolytique observée chez les buveurs chroniques atteints du syndrome de Zieve. La supplémentation à l'aide d'acétate de tocophérol permet une normalisation de la teneur sérique en α -tocophérol et du test d'hémolyse *in vitro* et améliorerait le syndrome de Zieve.

L'influence de l'alcool sur le système antioxydant a été étudiée expérimentalement chez l'animal. Dans une étude (135), les effets de l'absorption chronique d'alcool sur la peroxydation lipidique et sur les teneurs hépatiques d'antioxydants ont été envisagés chez des rats recevant une alimentation pauvre ou adéquate en vitamine E. Après éthanolisation chronique, la peroxydation lipidique a été significativement accrue dans les foies des rats dont le régime était pauvre en vitamine E. La teneur du foie en vitamine E était significativement plus basse après éthanolisation. A l'inverse, les teneurs en α -tocophéryle-quinone (un métabolite de l' α -tocophérol résultant de réactions avec les radicaux libres) hépatiques étaient augmentées après éthanolisation. L'ingestion chronique d'alcool associée à un faible apport diététique de vitamine E pourrait favoriser la peroxydation lipidique et contribuer ainsi au développement de lésions au niveau hépatique.

3.2.2.2. Exposition à la fumée de cigarette (91), (104),

Le tabac de cigarettes nuit particulièrement à la santé. L'exposition active ou passive à la fumée de cigarette a été évoquée comme étant un des facteurs de risque majeur des maladies cardio-vasculaires, respiratoires et des cancers (poumon, vessie, œsophage, en particulier). La mortalité est très augmentée par rapport à celle des non-fumeurs (elle la dépasse de 30 à 80%). L'intensité de cette mortalité est parallèle à la quantité de tabac consommée quotidiennement et est d'autant plus forte que le tabagisme a été plus précoce. L'espérance de vie des fumeurs diminue en comparaison des non-fumeurs. Environ 80% de cette surmortalité est due aux cancers broncho-pulmonaires, aux maladies obstructives, aux maladies cardio-vasculaires.

La prévalence d'athérosclérose des artères coronaires est 4 fois plus grande chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Les mécanismes par lesquels les nombreux composants de la fumée de cigarette peuvent intervenir dans les processus pathologiques restent encore hypothétiques.

Il est important de noter cependant que le fumeur inhale des composés généralement considérés comme carcinogènes directs, ou procarcinogènes, pouvant donner après métabolisation par les cytochromes P-450, des «ultimate-carcinogens»; ce sont les nitrosamines, les hydrocarbures aromatiques, les composés type carbinol, enfin les radicaux libres. La fumée de cigarette détermine entre autre une réaction inflammatoire au cours de laquelle des radicaux oxygénés pourraient être libérés en grande quantité.

En ce qui concerne les RL, ils peuvent aussi bien être produits dans certaines réactions métaboliques normales endogènes que présents dans la fumée de tabac ou générés par certaines cellules stimulées par cette fumée entre autre.

Le rôle de ces RL en tant que molécules très toxiques en pathologie pulmonaire est certain. Les dégâts causés par les RL contribuent dans l'étiologie de beaucoup de maladies chroniques telles que les maladies cardio-vasculaires, inflammatoires, cancéreuses, bronchiques.

Face à cette agression permanente de l'organisme, celui-ci possède des systèmes lui permettant de limiter ou de prévenir les lésions engendrées par ces RL dérivés de l'oxygène et autres, en particulier des systèmes antioxydants.

Mais dans certaines circonstances comme le tabagisme, on a un excès de RL qui dépasse les moyens de défense disponibles à l'intérieur et à l'extérieur des cellules et qui peut conduire à des lésions plus ou moins graves puisque l'importance des dommages tissulaires est le résultat de la balance RL générés/systèmes de défense.

Les poumons des fumeurs sont continuellement exposés à la fumée de cigarettes, ce qui provoque une agression permanente des tissus par les RL.

La fumée de tabac contient des RL (10 puissance 14 par inhalation) mais peut aussi en générer à partir des hydrocarbures aromatiques polycycliques lors de leur oxydation.

La fumée contient aussi des oxydes d'azote sources d'agents nitrosants très réactifs aboutissant à la formation de nitrosamines cancérigènes.

Cette fumée provoque une inflammation chronique de la muqueuse épithéliale pulmonaire avec un afflux important des cellules de l'inflammation (augmentation du nombre des macrophages, variations de leur morphologie).

L'activation des macrophages et des polynucléaires neutrophiles par les particules de la fumée fait subir à ces cellules une véritable «explosion respiratoire»; ceci étant associé à l'augmentation de consommation en oxygène (jusqu'à 20 fois) et à l'augmentation du métabolisme du glucose par la voie des hexoses phosphates.

L'augmentation de la consommation en oxygène a pour résultante une augmentation de la production d'anions superoxyde et de peroxyde d'hydrogène par les macrophages et les neutrophiles.

Les dommages oxydatifs seraient donc le résultat de l'action directe des RL et oxydants présents dans la fumée de cigarettes ou un effet indirect causé par les espèces dérivées de l'oxygène telles que l'anion superoxyde, l'oxygène singulet, le peroxyde d'hydrogène, le radical hydroxyle qui sont générés par les macrophages alvéolaires et les polynucléaires neutrophiles activés par la fumée de cigarettes.

Les mécanismes de contrôle des intermédiaires radicalaires générés par la fumée et les RL déjà présents à ce niveau comprennent :

- Des systèmes enzymatiques : glutathion peroxydase, catalase, superoxyde dismutase
- Des systèmes non enzymatiques : vitamine E, C, bêta carotène

Comme on l'a déjà vu, la vitamine E agit contre les RL mais c'est aussi un agent bloquant des nitrosamines. Elle réduit l'agent nitrosant en un composé inactif et inhibe la réaction de nitrosation. Cette inhibition a lieu parce que la vitamine E peut entrer en compétition avec des amines ou des amides. Le produit de réaction pour la vitamine E est un dérivé quinonique.

Il est admis que l'état nutritionnel d'un individu peut moduler la susceptibilité des cellules aux effets délétères des toxiques et des drogues. Les données relatives à la relation consommation de tabac/vitamines sont en fait peu nombreuses.

Ce que l'on sait, c'est que l'exposition active ou passive à la fumée de cigarettes entraîne une diminution de la teneur plasmatique en vitamine E.

Dans une étude (231), des cobayes présentant un état nutritionnel satisfaisants furent exposés à la fumée de cigarette. Les teneurs en vitamine C et E furent dosées dans le plasma, le foie, les reins et les poumons. La concentration de la vitamine C n'était pas modifiée à la suite de l'exposition à la fumée. La concentration de vitamine E était modifiée à la hausse seulement dans le tissu pulmonaire. Cette augmentation peut être considérée comme une réponse adaptative au stress oxydatif. Le contexte nutritionnel pourrait jouer un rôle important dans la neutralisation des effets toxiques des radicaux oxygénés. Lors d'une altération de l'état nutritionnel vitaminique, il est possible que les quantités de vitamine C, A, et E soient trop faibles pour protéger l'organisme, et plus particulièrement l'appareil respiratoire, contre les effets délétères du tabac.

3.3. Toxicité de la vitamine E

La consommation de doses importantes de vitamines ou minéraux n'étant justifiée que par des raisons médicales et étant, par contre, injustifiée pour des raisons alimentaires dont les besoins sont bien définis par les ANC, il est légitime de rechercher la protection la plus élevée possible vis à vis des risques éventuels liés à leur surconsommation. Ceci est d'autant plus nécessaire que le public, s'il est bien sensibilisé aux risques encourus par un apport quotidien excessif en alcool ou matières grasses, reste encore tout à fait incrédule vis à vis de la nocivité d'un certain mode de consommation des vitamines. Prêtant aux vitamines et aux minéraux des vertus et des propriétés excessives, d'assez nombreux consommateurs ont tendance à consommer de fortes doses et pendant d'assez longues périodes.

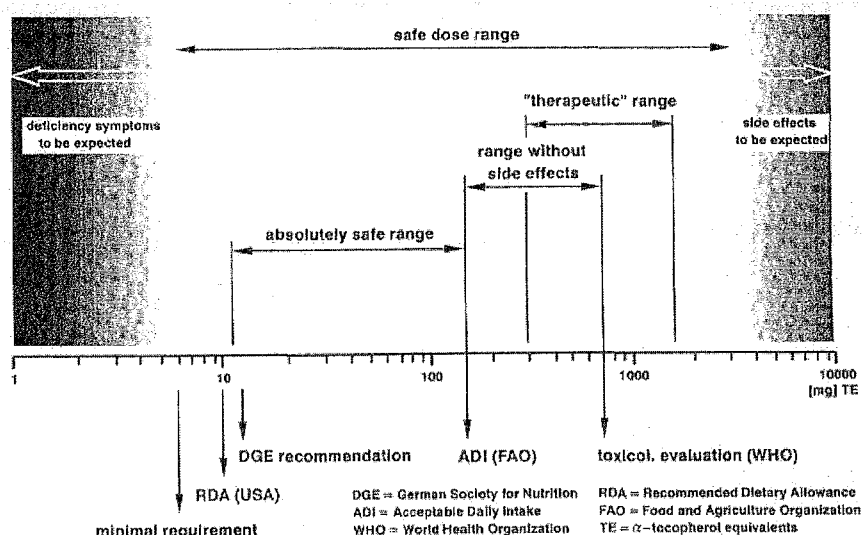
Aux USA, on estime à 65% le nombre d'américains ingérant des suppléments vitaminiques sans contrôle médical ; 50% des adultes en utilisent de façon régulière. Ceci aboutit à environ 4000 cas annuels d'intoxication. La vente libre de ces cocktails, la fortification de nombreux aliments ne font qu'amplifier ce phénomène. (51), (104)

De fortes doses de vitamines sont utilisées en clinique pour des pathologies le justifiant (maladies métaboliques congénitales) soit pour des applications moins rigoureusement justifiées (cancer, troubles mentaux). On doit bien distinguer le caractère pharmacologique de la molécule de ses propriétés vitaminiques. En dehors de toute supplémentation individuelle, les interventions industrielles à type de supplémentation ou de fortification peuvent être à plus ou moins long terme cause de toxicité chronique. (104)

Des revues récentes sont consacrées à la vitamine E et à sa tolérance (133), (152). A l'exception de l'interaction avec la vitamine K chez les patients soumis à un traitement anticoagulant, elles concluent tant chez l'animal que chez l'homme à l'absence d'effets secondaires spécifiques et à la très faible toxicité de la vitamine E même à des posologies élevées (3200 UI/j) pendant une période prolongée.

Classiquement, les vitamines liposolubles sont considérées comme beaucoup plus toxiques que les vitamines hydrosolubles car d'une mise en réserve importante et évidente. La marge de sécurité entre activité physiologique et effet toxique est plus étroite. Ce concept ne concerne pas la vitamine E apparemment non toxique (Figure 34). Chez l'adulte, la saturation des tissus par administration de doses élevées de vitamine E n'est obtenue qu'en 4 à 6 mois. (24)

Figure 34. Gamme de dose appropriée physiologique et toxicologique de vitamine E pour une prise orale journalière dans l'espèce humaine. (133)



3.3.1. Etudes animales

Les études chez l'animal ont montré que la vitamine E (α -tocophérol ou α -tocophéryl esters et les homologues et isomères correspondants) a une faible toxicité aiguë et chronique lorsqu'elle est donnée oralement. Les tests de mutagénicité et de carcinogénicité sont négatifs ; par contraste, les effets anti-mutagènes et les effets inhibiteurs de la vitamine E sur les propriétés tumeur-induite de certains produits chimiques sont rapportées, mais ces effets doivent encore être confirmés. Enfin, les examens de tératogenèse et les études sur la toxicologie reproductive n'ont fourni aucune indication sur les effets toxiques de la vitamine E.

Chez plusieurs espèces, la DL50 orale est supérieure à 2 g/kg. Grenouilles, lapins, chats, chiens, singes tolèrent 200 mg/kg. Les effets délétères n'apparaîtraient qu'à des doses supérieures à 1 g/kg/j. (51)

Les résultats de ces différents études sont résumés dans les tableaux 17 à 21 qui suivent.

Tableau 17. Etudes sur la toxicité orale aiguë de la vitamine E. (133)

Species	Highest Dose* Tested without Toxic Effects
Mouse	50.000
Rat	5.000
Rabbit	2.000
Cat	200
Dog	320
Dog	200
Monkey	20

* mg alpha-tocopherol/kg body weight.

Tableau 18. Etudes sur la toxicité orale subaiguë de la vitamine E. (133)

Species	Dose* (total)	Duration (days)	Study Results
Mouse	25,000	10	No toxic effects
Rat (male)	1,000	10	No toxic effects
Rat (female)	500	10	No toxic effects
Rat	130	60	No toxic effects
Cat	100	10	No toxic effects
Dog	100	10	No toxic effects

* mg alpha-tocopherol/kg body weight.

Tableau 19. Etudes sur la toxicité subaiguë et subchronique de la vitamine E. (133)

Species	Tocopherol Used	Route of Dosage	Dose	Duration	Study Results
Rat	dl-alpha-Tocopherol (2-ambo) and acetate	Orally	130 mg/kg/day	2 months	No abnormalities detected
Rat	Natural mixed tocopherols	Orally	100 mg/day	19 weeks	Increased phosphorus metabolism
		Orally	10 mg/day	19 weeks	No effects on phosphorus metabolism
Rat	All-rac-alpha-tocopheryl acetate	In feed	500 mg/kg diet	35-39 days	Small effects on liver triglycerides, ethanol-induced triglyceridemia increased synergistically with vitamin E
Rat	All-rac-alpha-tocopheryl acetate	In feed	875 and 1,750 mg/kg diet	13 weeks	No abnormalities detected
			3.5 and 35 g/kg diet	13 weeks	Decreased feed and protein efficiency
Rat (male & female)	RRR-alpha-tocopheryl polyethylene-glycol 1000-succinate	In feed	0, 0.002, 0.2 and 2% in diet	90 days	No effects on body weight, feed consumption, hematology, organ weights, and histopathology
Rat (male & female)	RRR-alpha-tocopheryl acetate	Gavage	0, 125, 500 and 2000 mg/kg	13 weeks	No effects on body weight and feed consumption. At the dose of 2000 mg/kg: increase in relative liver weights, prolonged prothrombin and thromboplastin times, decrease in hematocrit level and hemoglobin concentration, interstitial inflammation and adenomatous hyperplasia in lung

Tableau 20. Etudes sur la toxicité chronique et la carcinogénicité de la vitamine E. (133)

Species	Tocopherol Used	Route of Dosage	Dose	Duration	Study Results
Rat	All-rac-alpha-tocopheryl acetate	In feed	500, 1,000, 2,000 mg/kg/day (calculated)	104 weeks	No significant effects on clinical-chemical parameters, slight effects on liver weights and small increase of liver enzymes in serum, hemorrhages (anti-vitamin K effect), decrease of mammary tumors
Rat	All-rac-alpha-tocopheryl acetate	In feed	0, 25, 250, 2,500, 10,000 and 25,000 I.U./kg	8-16 months	No abnormalities detected at low doses; at high doses increase of alkaline phosphatase, increase of relative heart and spleen weights, no change in prothrombin time

Tableau 21. Etudes sur la tératogénèse et la toxicité reproductive de la vitamine E. (133)

Species	Tocopherol Used	Route of Dosage	Dose	Duration	Study Results
Rat	RRR-alpha-tocopheryl polyethylene-glycol 1000-succinate	In feed	0, 0,002, 02 and 2% in diet	Days 6-16 of pregnancy	No differences between treatment and placebo group
Rat	RRR-alpha-tocopheryl polyethylene-glycol 1000-succinate	In feed	0, 0,002, 0.2 and 2% in diet	Mating on days 112 and 175 (F ₁ -generation), F ₀ -generation treated until day 268	No effects with regard to reproductive toxicity; clinical and hematological findings normal
Mouse	RRR-alpha-tocopherol	Gavage	591 I.U./30 g mouse	Days 7-11 of pregnancy	One malformation among 91 fetuses

3.3.2. Etudes humaines

- Etudes ouvertes

Deux études ouvertes menées sur un nombre de volontaires sains n'ont révélé aucune perturbation des examens de laboratoire spécifiques du fonctionnement du foie, des reins, des muscles, de la glande thyroïde, des erythrocytes, des leucocytes et des paramètres de la coagulation et de la glycémie. (51)

Une étude conduite par Hale et al sur 2230 personnes âgées de plus de 65 ans dont 369 traitées, n'a pas révélé de perturbations des constantes biologiques sauf pour la transaminase glutamique oxaloacétique (SGOT).

D'autres études menées avec des échantillons plus faibles n'ont pas mis en évidence d'effets néfastes si ce n'est une aggravation des effets de la warfarine chez des personnes traitées. (Tableau 22).

Tableau 22. Etudes avec de la vitamine E orale chez des sujets humains sans contrôles stricts.
(133)

Number of Subjects	Dose and Substance	Duration	Study Results
28 adult volunteers	100–800 I.U./day tocopherol	4 months to 21 years (mean 2.9 years)	No evidence of toxicity (clinical-chemical blood parameters and blood coagulation, liver enzymes, thyroid hormones and others were studied)
369 "users" compared to 1,861 "non-users" (over 65 years of age)	Not specified	2 years	21 clinical-chemical parameters were determined and general clinical examinations were carried out, only SGOT was slightly higher in "users" than in "non-users"
10 healthy volunteers	800 mg/day all-rac-alpha-tocopheryl acetate	4 weeks	No adverse effects (clinical-chemical blood parameters determined)
12 warfarin-treated cardiology patients	100–400 I.U. all-rac-alpha-tocopherol	4 weeks	Warfarin effect aggravated (vitamin K-antagonism)

• Etudes en double aveugle

Sur 7 études menées en double aveugle, contrôlées par placebo et utilisant la voie orale, la plupart n'ont mis en évidence aucun effet secondaire. Les autres n'ont révélé qu'un nombre restreint d'effets mineurs (troubles gastro-intestinaux). (Tableau 23).

Les effets secondaires sont souvent observés à la fois dans le groupe placebo et dans le groupe recevant de la vitamine E.

Tableau 23. Etudes en double aveugle avec de la vitamine E orale chez des sujets humains.
(133)

Number of Subjects	Dose and Substance	Duration	Study Results
75 heart patients (38 treated, 37 placebo)	200 mg/day all-rac-alpha-tocopheryl nicotinate or placebo	4–6 weeks	No significant differences between the treatment and the placebo group (general clinical examination), general symptoms of vascular diseases frequent but not more than in the placebo group
202 healthy volunteers (104 treated, 98 placebo)	600 I.U./day all-rac-alpha-tocopheryl acetate or placebo	4 weeks	Serum thyroid hormones (T_3 & T_4) lowered, serum triglycerides increased in women, cholesterol slightly increased but not statistically significant; no other effects on prothrombin time, leukocytes, etc.
30 healthy volunteers (15 treated, 15 placebo)	800 I.U./day vitamin E or placebo	16 weeks	No significant differences between the treatment and the placebo group
19 healthy subjects (14 treated, 5 placebo)	600 mg (900 I.U./day RRR-alpha-tocopherol or placebo	12 weeks	No objective or subjective side effects (clinical-chemical blood parameters; thyroid, liver and kidney function; serum lipids; prothrombin time, blood cells)
52 angina pectoris patients (crossover)	1,600 I.U./day RRR-alpha-tocopheryl succinate or placebo	6 months	No significant differences between the treatment and the placebo group (clinical-chemical blood parameters, prothrombin time and urinary parameters were studied)
25 diabetics (crossover)	2,000 I.U./day all-rac-alpha-tocopheryl acetate or placebo	6 weeks	No side effects such as weakness, fatigue, thrombophlebitis (lipids, cholesterol, glucose, T_3 , T_4 and blood coagulation were studied)
36 angina pectoris patients (18 treated, 18 placebo)	3,200 I.U./day RRR-alpha-tocopheryl succinate or placebo	9 weeks	No side effects except for isolated cases of gastrointestinal disorders (intestinal cramps, diarrhoea)

- Cas individuels et observations de groupe

Le nombre d'effets indésirables résultant de l'administration de doses élevées de vitamine E abondent dans la littérature. Ils semblent pour la plupart subjectifs et limités à quelques observations individuelles non confirmées dans les études plus importantes, en double aveugle, citées précédemment.

La plupart n'ont été décrits que pour quelques sujets et souvent dans des conditions particulières.

Les principaux symptômes cités sont (51) :

- Des troubles gastro-intestinaux : nausées, flatulence
- Des douleurs thoraciques
- Des perturbations de la créatininurie
- Des désordres émotionnels de type dépressifs avec saute d'humeur, perte de confiance
- De la fatigue et de la faiblesse musculaire
- Des thrombophlébites
- Des modifications de la fonction leucocytaire
- Des dermatoses sévères

- Vitamine E et lipides

Un domaine particulièrement controversé, est celui de l'effet éventuel de la vitamine E sur les lipides et lipoprotéines sériques. Globalement, il est admis que la vitamine E ne modifie pas le taux de cholestérol (233) ou l'augmente très faiblement (115) de l'ordre de 8%. Les HDLs seraient inchangées (233) ou augmentées (110) lors de traitement par 400 à 800 mg/j. Les triglycérides ne seraient pas modifiés par des doses de 400 à 2000 mg/j (233) ou tendraient à la hausse (224).

- Vitamine E et vitamine K

Une observation est largement admise : la vitamine E à haute dose est contre-indiquée chez les personnes carencées en vitamine K par suite soit de malabsorption soit de traitement par les médicaments anticoagulants tels que la warfarine. Cette interférence se traduit par un allongement du temps de saignement, des ecchymoses et une altération des facteurs de la coagulation. Elle a été observée sous automédication à raison de 1200 mg/j chez un patient traité par la warfarine mais non chez des patients ne recevant que 100 à 400 mg/j pendant 4 semaines. (221)

Elle résulterait de l'inhibition de l'absorption et/ou de l'action de la vitamine K consécutives à une moindre formation de sa forme active oxydée. La coagulation sanguine, chez l'adulte normal recevant un supplément de vitamine E n'est pas modifiée. (53)

La vitamine E interférerait aussi avec l'absorption de la vitamine A.

En conclusion, à partir d'études humaines avec des doses de vitamine E de 100 à 300 mg/j, on en a conclu que ces doses étaient bien tolérées et ne causaient aucun effet secondaire. D'autres auteurs ont même recommandé des doses journalières de 200 à 400 mg/j de vitamine E comme supplément alimentaire dans certaines conditions. Dans des études où des doses de 400 à 2000 mg/j de vitamine E ont été données, dans la plupart des cas on n'a pas observé d'effets secondaires. Les effets secondaires n'apparaissent et augmentent qu'au-delà de 3200 UI/j.

Basé sur ces conclusions, un dosage journalier de 100 à 300 mg peut être considéré entièrement inoffensif d'un point de vue toxicologique. Ces quantités de vitamine E ont été

particulièrement par certains physiciens pour des groupes considérés à risque, tel que : fumeurs, travailleurs de force, athlète convalescents, alcooliques, patients avec des infections ou des désordres métaboliques aussi bien que les personnes sous régime. (133)
Compte tenu de ces informations qui concernent les usages thérapeutiques, il est justifié de conseillé une dose limite de sécurité de la vitamine E de 60 UI/j (40 mg) pour les consommations alimentaires.

DEUXIEME PARTIE

LA VITAMINE E ET LA PREVENTION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

DEUXIEME PARTIE : LA VITAMINE E ET LA PREVENTION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

1. Place de la vitamine E dans diverses pathologies et dans le quotidien

Comme nous venons de le voir, la vitamine E possède de très nombreux effets biologiques s'exerçant à différents niveaux et elle va donc avoir de nombreuses implications au sein de diverses pathologies. Ainsi, avant de développer plus en détail le sujet de cette thèse qui est le rôle de la vitamine E dans la prévention du risque cardio-vasculaire, il me semble utile aussi d'évoquer les conclusions actuelles des recherches sur le rôle de la vitamine E dans la prévention ou la réduction des lésions radicalaires associées au cancer, au vieillissement prématuré, à la cataracte, à l'effort physique intensif et à la pollution atmosphérique.

1.1. Réduction du risque cardio-vasculaire

Les pathologies liées à l'athérosclérose représentent la seconde cause de morbi-mortalité dans le monde et la première dans les pays développés. C'est pourquoi de nombreux travaux sont entrepris pour essayer de prévenir ce risque cardio-vasculaire.

Les 10 dernières années ont vu l'émergence d'une théorie «oxydative» de l'athérosclérose, due essentiellement aux travaux de l'équipe de Steinberg (235). Cette théorie met en avant les RL, la lipoperoxydation et la modification oxydative des LDL comme étant des facteurs essentiels dans la genèse de la plaque athéromateuse.

Bien entendu, comme toutes les grandes pathologies, l'athérosclérose est très certainement un processus complexe et multifocal, qu'il peut paraître hâtif de relier à une cause unique. Cependant, nous allons examiner au cours de cette deuxième partie les arguments en faveur de l'hypothèse d'un rôle de la peroxydation des LDL (et plus généralement des lipides) dans l'athérogenèse ainsi que l'influence possible d'antioxydants naturels comme la vitamine E sur le processus athéromateux.

C'est ainsi que nous ferons tout d'abord un bref rappel sur l'athérosclérose et sa pathogénie, puis nous verrons l'action théorique de la vitamine E sur l'athérosclérose et enfin nous terminerons par du concret avec des études animales et surtout humaines (études de cohorte et d'intervention).

1.2. Réduction du risque de cancer

Il est toujours difficile d'examiner l'influence d'un seul facteur, en particulier nutritionnel, dans la genèse de pathologies aussi évidemment complexes que le cancer. On pense qu'à la fois des facteurs exogènes et des facteurs génétiques sont impliqués dans le développement des cancers. Chez l'homme, on estime que 80% à 90% de tous les cancers sont induits par des facteurs environnementaux et près de 35% d'entre eux par l'alimentation (279).

Toutefois, l'implication d'espèces radicalaires dans la carcinogenèse et dans le processus d'évolution des cancers est assez largement admise (56), (248).

Le rôle des lipides alimentaires dans l'apparition de certains cancers humains, en particulier les cancers du sein et du colon, a été suggéré par certaines études (141) mais demeure controversé (40). Ames, dès 1983 (3), attirait l'attention sur le fait qu'une alimentation riche en graisses insaturées peut engendrer des substances nocives lors de la cuisson, les acides gras insaturés et le cholestérol pouvant être peroxydés, donnant naissance à des aldéhydes et des

oxystérols dont la toxicité vis à vis de la plupart des métabolismes cellulaires est largement démontrée (172).

Par ailleurs le métabolisme intracellulaire des acides gras peut par lui-même générer de l'eau oxygénée (46).

Ainsi, une réduction du pourcentage des graisses dans l'alimentation était-elle déjà préconisée en 1982 (256).

D'autres facteurs favorisant les processus peroxydatifs, notamment l'absorption d'alcool et la cigarette, sont très largement admis comme des éléments de risque important, pouvant induire non seulement des cancers assez spécifiques (cancer du poumon des fumeurs) mais sans doute également potentialiser les effets néfastes d'une alimentation trop riche en graisses insaturées. Dans cette optique, on peut citer une étude de Duthie *et al* qui montre que la supplémentation en vitamine E diminue le taux des peroxydes lipidiques circulants chez les fumeurs (78).

Enfin, il est intéressant de remarquer que la vitamine E, dans la phase lipidique (et la vitamine C dans la phase aqueuse) s'opposent à la formation de promoteurs tumoraux connus comme les nitrosamines (153).

Il apparaît donc tentant d'envisager une stratégie de «prévention» de certains types de cancers – notamment ceux qui apparaissent liés à des facteurs alimentaires pouvant donner naissance à des espèces radicalaires – en enrichissant l'alimentation en «antioxydants», et l'on pense bien évidemment en premier lieu à la vitamine E.

Les résultats des études animales et cellulaires indiquent que la vitamine E et d'autres antioxydants influencent l'incidence et le développement des cancers grâce à leur activité anticarcinogénique, en capturant les RL ou en réagissant avec leurs produits. Alors que ces études ne fournissent pas d'éléments concluants et qu'un effet significatif de la vitamine E n'est pas vu dans tous les modèles expérimentaux, la plupart des études montrent un effet protecteur de la vitamine E par rapport au risque de cancer et à son développement (271).

La plupart des études épidémiologiques humaines ont également montré qu'une consommation ou des niveaux élevés dans le sang de vitamine E sont associés avec une diminution du risque de cancer (271) et qu'on observe des concentrations sériques basses de tocophérol dans le cancer du sein (277).

Un nombre très limité d'études d'intervention ont apporté des résultats mitigés (271) et peu de données viennent étayer le bien fondé de doses supraphysiologiques dans la prévention, voire le traitement des cancers.

En radiothérapie, la vitamine E pourrait être utile car diminuant les effets secondaires et augmentant la radiosensibilité des tumeurs (186); elle aiderait aussi la réparation des dommages tissulaires consécutifs à l'irradiation.

1.3. Ralentissement du processus de vieillissement (63), (271)

Près de 40% des facteurs influençant l'espérance de vie peuvent être contrôlés, suggérant que non seulement l'espérance de vie mais également la qualité de vie peut être renforcée par une meilleure santé. Un des domaines de recherche sur le vieillissement suggère que les lésions radicalaires sur les cellules de l'organisme conduisent aux modifications pathologiques associées au vieillissement (4). Cette théorie soutenue par de nombreux travaux, explique que

ces réactions radicalaires léseraient les acides nucléiques, dont l'accumulation des altérations serait la cause première de ces phénomènes de dégénérescence (98).

- Principaux arguments de la théorie radicalaire :
 - Parallélisme entre l'espérance de vie et la teneur (variable selon les espèces) des tissus en enzymes et agents antioxygène ; importance de la superoxyde dismutase (58), (59).
 - Effets bénéfiques de certains antioxygènes dans l'apport alimentaire (59).
 - Démonstration de l'accroissement des processus lipoperoxydatifs, en fonction de l'âge, notamment par l'étude des lipofuscines et des pigments céroïdes (provenant de la peroxydation lipidique) (134), (229).
- Mécanismes d'action des RL dans le vieillissement (tableau 24)
 - Altération du DNA mitochondrial par la production de RL au sein de la chaîne respiratoire.
 - Altérations possibles du DNA nucléaire par une formation de RL, au cours de la radiolyse provoquée par l'exposition à la radioactivité naturelle et aux rayons cosmiques (98)
 - Phénomènes d'ischémie-reperfusion et altérations vasculaires

Tableau 24. Modes de génération de radicaux dans la sénescence. (63)

Phénomènes ischémiques	Radiations UV (peau)
Activation de la xanthine-déshydrogénase	Chute des protecteurs <i>anti-oxygène</i> enzymes carences
Activité de la cascade de l'acide arachidonique	Cibles des radicaux libres
Interactions polynucléaires/endothélium	Molécules polyinsaturées (membranes)
Radiations ionisantes rayons cosmiques rayons gamma	DNA mitochondrial
	DNA nucléaire

Les recherches sur des rats jeunes et âgés ont démontré l'existence d'un effet protecteur de la vitamine E sur les lésions à médiation radicalaire dans le cerveau. Une supplémentation en vitamine E sur une durée relativement longue (20 semaines) était nécessaire chez les animaux âgés pour inhiber la lipoperoxydation dans le cerveau et les chercheurs ont conclu que la vitamine E avait un rôle protecteur majeur contre les lésions peroxydatives dans le cerveau.

D'autres études ont évalué les effets des antioxydants sur le stress oxydant accru observé chez le sujet âgé. Les effets des antioxydants au niveau des RL qui s'accumulent pendant le processus de vieillissement ont été évalué dans une étude de 12 mois en Pologne, comprenant 100 sujets âgés de 60 à 100 ans. Les niveaux de peroxydes lipidiques dans le sang ont diminué en moyenne de 26% chez les sujets recevant 200 mg de vitamine E et de 25% chez ceux recevant un mélange vitamine E/vitamine C (278).

Les effets d'une supplémentation avec de la vitamine E et du sélénium sur le bien être mental ont également été évalués dans une étude de 30 patients d'une maison de repos en Finlande. Après 2 mois de supplémentation, il y avait une amélioration marquée de l'état mental chez les sujets supplémentés et cela continuait dans toute l'étude (261).

Enfin, une autre étude (223) a conclu que la vitamine E et/ou la sélénine ralentissait la progression de la maladie d'Alzheimer.

D'autres études n'ont par contre montré aucun effet bénéfique de la vitamine E sur le vieillissement mais la recherche pense quand même qu'une prise optimale de vitamine E ou d'autres antioxydants peut contribuer à une mise en valeur de la qualité de vie.

1.4. Réduction du risque de formation de la cataracte

L'âge est considéré comme un facteur de risque important dans le développement de la cataracte. La cataracte sénile, qui affecte les personnes âgées, est le type le plus commun. La lentille de l'œil est très susceptible à la peroxydation lipidique provoquée par la lumière, et on estime que l'oxydation est un événement précoce et important dans le développement de la plupart des cas de cataracte sénile (30).

L'opacification de la lentille oculaire, ou cataractogenèse est un processus multifactoriel qui semble être initié ou promu par des dommages oxydatifs. Caroténoïdes et vitamine E semblent influencer ce processus à cause de leur aptitude à nettoyer les RL et de ce fait réduisent les dommages oxydatifs aux tissus de la lentille.

Les résultats des études animales ont montré que la vitamine E peut arrêter et renverser le développement de la cataracte dans une certaine mesure, suggérant que la peroxydation lipidique est impliquée dans le processus. Dans des lentilles d'animaux isolés et dans un certain nombre de modèles animaux, la vitamine E a retardé ou minimisé le développement de la cataracte induit par un stress oxydatif expérimental (54), (218).

Un certain nombre d'études épidémiologiques ont aussi suggéré une association entre l'incidence de la cataracte et le statut antioxydant. Dans une étude de corrélation entre le statut antioxydant et la cataracte sénile chez 112 sujets âgés de 40 à 70 ans aux Etats-Unis, des niveaux plasmatiques élevés pour au moins 2 des 3 vitamines antioxydantes (vitamines E et C et caroténoïdes) ont été associés avec un risque significativement réduit de développement de la cataracte comparé au faible taux plasmatique pour au moins une de ces vitamines. Le taux de chance pour la cataracte sénile (contrôlé par l'âge, la race, le sexe et le diabète) était de 0.2 pour les sujets avec un statut antioxydant élevé dans le sérum. Les chercheurs ont constaté que les résultats de cette étude semblent supporter l'hypothèse que la défense antioxydante de la lentille serait un facteur dans le développement de la cataracte (122).

Les résultats de l'Etude Longitudinale de la Cataracte qui incluait 764 participants a montré que le risque d'opacification nucléaire était diminué approximativement de moitié chez les sujets qui utilisaient régulièrement des suppléments en vitamine E et dans les sujets qui avaient des concentrations plasmatiques en vitamine E plus haute (157).

D'autres investigateurs de premier plan dans le domaine du métabolisme de la lentille, de la nutrition et de la cataracte ont suggéré dans un compte rendu d'article que bien qu'une supplémentation modérée avec de la vitamine E ne prévient pas la cataracte, elle retarderait l'attaque et ralentirait la progression du développement de la cataracte et que des essais cliniques contrôlés seraient souhaitables (30).

1.5. Réduction du stress oxydatif induit par l'effort physique

La consommation et l'utilisation d'oxygène sont plus élevées pendant l'exercice et des augmentations double ou triple des taux de RL dans le muscle et le foie sont observées chez des animaux épuisés par l'exercice (62). Durant un exercice approfondi, les dommages musculaires ont lieu même chez des athlètes très bien entraînés. Puisque l'exercice est associé

aux dommages des tissus médiés par les RL, les antioxydants seraient très recherchés durant l'exercice, et les résultats des études animales suggèrent un besoin en vitamine plus élevé durant l'entraînement d'endurance (198).

Dans une étude chez des étudiants mâles, l'exercice approfondi a conduit à une augmentation significative des niveaux de peroxydes lipidiques sériques immédiatement après l'exercice. La fuite d'enzymes des tissus au sang a augmenté significativement avec l'exercice et a été considéré comme un indicateur des dommages tissulaires médiés par les RL et induits par l'exercice. Quand les sujets ont été supplémentés avec de la vitamine E (300 mg/j pendant 4 semaines), les niveaux de peroxydes lipidiques sériques ont significativement diminués immédiatement après un exercice approfondi et l'augmentation des activités enzymatiques sériques était plus faible. Les chercheurs ont conclu que la peroxydation lipidique associée à un exercice intense peut être inhibée par une supplémentation en vitamine E.

Au moment où les études continuent sur le rôle protecteur de la vitamine E dans l'exercice, les résultats des recherches ont supporté un besoin augmenté en vitamine E pour prévenir la lipoperoxydation associée à un exercice intense.

1.6. Réduction des effets nocifs de la pollution atmosphérique

Les effets de la pollution atmosphérique et de la fumée de cigarette sur la santé sont le souci principal des régions très peuplées à travers le monde.

L'ozone et le dioxyde d'azote sont présents à de très hautes concentrations dans les environnements fortement pollués et peuvent initier les réactions radicalaires qui conduisent aux dégâts pulmonaires.

La fumée de cigarette contient un certain nombre de substances qui sont connues pour être des oxydants ou des RL et le tabagisme instaure aussi une augmentation significative des cellules de l'inflammation dans les poumons, qui sont des producteurs potentiels de RL (80).

Les effets nocifs de la cigarette sont éprouvés non seulement par les fumeurs mais aussi par les non-fumeurs exposés passivement à la fumée (48).

Les résultats d'un certain nombre d'études animales ont démontré le rôle protecteur de la vitamine E vis à vis des effets nocifs de la fumée et de la pollution. Ils ont montré que jusqu'à ce que les agents causatifs de la pollution atmosphérique soient complètement éliminés, la vitamine E peut aider à se protéger contre le risque de dommages pulmonaires et de maladies associés à notre environnement pollué.

2. L'athérosclérose

2.1. Introduction et définitions

Depuis le début du siècle, l'espérance de vie moyenne des populations des pays industrialisés s'est allongée de manière significative parallèlement au vieillissement de nos populations. Cependant une augmentation de la fréquence de la mortalité liée aux affections cardiovasculaires est observée.

Dans le monde, les pathologies liées à l'athérosclérose représentent la seconde cause de morbi-mortalité derrière la pathologie infectieuse (Tableau 25). Les complications cardiovasculaires de l'athérosclérose sont à l'heure actuelle la première cause de morbidité et de mortalité dans les pays industrialisés. Les taux de mortalité les plus élevés sont observés dans les pays du nord de l'Europe et en Amérique du Nord. En France, la mortalité coronaire chez

les hommes de 40 à 69 ans est estimée à près de 10% ; l'incidence annuelle des cardiopathies ischémiques pour 1000 sujets entre 55 et 64 ans est de 10,6 dans l'enquête prospective parisienne alors qu'elle est de deux fois supérieure dans l'étude de Framingham. Selon cette étude, à l'âge de 60 ans, un homme sur 5 et une femme sur 17 seront atteints de maladies cardio-vasculaires. Ceci témoigne d'une disparité de fréquence d'un pays à un autre. (81)

Tableau 25. Causes de mortalité dans le monde en 1997 (Données de 1998 de l'OMS). (81)

Causes de décès	Nombre (en millions)
Pathologies Infectieuses	17,3
Maladies cardiovasculaires	14,8
Cancers	6,2
Autres	13,9
Total	52,2

Le terme «athérome» fut donné à la plaque sténosante en 1755 par Albrecht von Haller, en raison de sa ressemblance avec un kyste ou un abcès rempli de matière pulstacée (athère en grec) (81)

- Athérome artériel : Lésion chronique des artères caractérisée par la formation dans la tunique interne, de plaques jaunâtres constituées de dépôts lipidiques. Ces foyers qui peuvent s'ulcérer et libérer dans les vaisseaux une bouillie semblable à du pus grumeleux, ou se calcifier, constituent la manifestation initiale de l'athérosclérose.

En 1829, dans une monographie, le Strasbourgeois J.F.M. Lobstein introduisit le terme d'artériosclérose, «un nom composé d'artère et de sclérose».

- Artériosclérose : Processus de sclérose artérielle prédominant sur les artères de petit calibre (épaississement et dégénérescence hyaline), siégeant surtout sur les artéioles et sans accumulation de lipides. L'artériosclérose est principalement due au vieillissement (81).

C'est Félix Marchand qui utilisa en 1904 le terme d'athérosclérose, consacré aujourd'hui car beaucoup plus juste que celui d'athérome et d'artériosclérose pour désigner la maladie (81).

Il a en effet l'avantage d'être le seul des 3 dont l'étymologie fait référence aux 2 composants fondamentaux de la maladie : le composant lipidique (athère = gruau) et le composant fibreux (sklerosis = durcissement) (43).

- Athérosclérose : Variété de sclérose artérielle caractérisée par l'accumulation de lipides amorphes dans la tunique interne du vaisseau (athérome). Elle débute dans la couche profonde de l'intima et se complique de prolifération et d'épaississement des fibres élastiques, d'atrophie des cellules conjonctives, puis de calcification et s'étend vers la média. Elle atteint surtout les grosses et moyennes artères (aorte, artères coronaires et cérébrales, artères des membres) dont elle peut provoquer l'oblitération.

« L'athérosclérose est une association variable de remaniement de l'intima des artères de gros et moyen calibre. Elle consiste en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires. Le tout est accompagné de modifications de la média ».

Cette définition a été donnée par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1958. Du fait de sa nature uniquement descriptive, sans aucune indication physiopathologique, on comprend qu'elle ait perduré plus de 40 ans même si sa description peut paraître à première vue floue et légèrement obsolète (81).

L'athérosclérose n'est pas en elle-même une maladie, mais un processus artériel local qui est le principal facteur de survenue des infarctus du myocarde, des accidents artériels cérébraux et de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

L'athérosclérose passe d'un statut histologique à un statut pathologique, soit parce qu'elle est suffisamment importante pour entraîner une ischémie dans le territoire d'aval de la sténose, soit par la survenue d'une complication aiguë.

Les facteurs de risque de l'athérosclérose, qu'ils soient environnementaux ou génétiques, contribuent à moduler l'âge de survenue des lésions d'athérosclérose et donc, par la plus grande précocité des lésions et par leur développement plus rapide, à augmenter la fréquence de survenue d'une pathologie liée à l'athérosclérose.

Ces dernières années, nos connaissances concernant cette pathologie ont progressé, tant en ce qui concerne l'importance des lésions qui bénéficient maintenant d'une classification admise par tous, que de la compréhension de sa physiopathologie qui fait l'objet d'une théorie consensuelle, même si un *primum movens* unique à l'athérosclérose n'a toujours pas été démontré (81).

2.2. Description

L'athérosclérose est connue en médecine depuis longtemps. De même, les lésions évoluées d'athérosclérose ont été caractérisées depuis plus d'un siècle par les pathologistes. Cependant, l'approche méthodologique de ces lésions a longtemps entraîné une vue assez statique de l'athérosclérose. Cette notion a culminé avec la définition descriptive de l'OMS en 1958 qui ne reconnaissait qu'un seul type de lésion, la plaque fibrolipidique non compliquée, sans aucune notion de lésions précurseurs, de progression des lésions et de complications.

Les progrès dans nos connaissances des lésions d'athérosclérose sont venus, d'une part, des études de corrélation anatomo-clinique et plus récemment de corrélation imagerie vasculaire-clinique et, d'autre part, des études épidémiologiques effectuées chez des sujets jeunes afin d'étudier l'histoire naturelle de la maladie (et non plus uniquement les stades tardifs, comme cela était le cas jusqu'à présent, à partir des études provenant d'autopsies et de pièces opératoires de sujets plus âgés et surtout déjà atteints de maladies cardio-vasculaires).


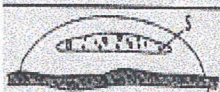




A partir de ces études, dont les trois principales sont celles de Stary (234), l'étude PDAY (201), (283) et l'étude de Bogalusa (16), la prévalence, l'extension et la distribution des lésions selon les territoires artériels, l'âge, le sexe et le type de lésion (lésion initiale ou lésion évoluée) ont été déterminées. Ainsi ces études ont permis de connaître l'histoire naturelle des lésions d'athérosclérose et de démontrer que la lésion d'athérosclérose est une lésion évolutive, passant par différents stades dont chacun est l'évolution du précédent : ainsi toute lésion avancée est l'évolution d'une lésion initiale. De plus, ces études ont démontré que les lésions initiales survenaient très tôt dans la vie, chez des jeunes enfants, voire des nourrissons.

Ces études ont également mis en évidence que les lésions initiales se développaient dans des territoires électifs, essentiellement l'aorte thoracique, puis les coronaires, et dans des sites particuliers, au niveau des bifurcations, en regard du bec de division artérielle.

Les lésions ont donc été classées en tenant compte du caractère évolutif dynamique de l'athérosclérose mis en évidence par des études anatomopathologiques et épidémiologiques. Ainsi une classification histogénétique a été proposée sous l'égide de l'*American Heart Association* (AHA) dans le cadre du *Committee on Vascular Lesions of the Council on*

Arteriosclerosis. Cette classification, dite de l'AHA, reconnaît six types lésionnels successifs, chaque type provenant du type lésionnel précédent. Cela caractérise le génie évolutif propre des lésions d'athérosclérose, à savoir l'évolution de certaines lésions initiales vers des lésions avancées et la transformation de certaines lésions avancées en lésions compliquées. Cette classification ne reconnaît de réversibilité que pour le dernier type lésionnel, le type VI, où des lésions compliquées peuvent cicatriser et se transformer en lésions de type V (athérosclérose non compliquée). Enfin, le type IV peut directement passer au type VI lors de la survenue de complications de plaques sans chape fibreuse bien caractérisée. L'ensemble des six types de lésions définis par l'AHA est présenté dans le tableau 26 et représenté par les figures 35 à 44. (81)

Tableau 26. Définition des lésions aux différents stades de l'histoire naturelle de l'athérosclérose dans la classification de l'AHA. (81), (38)

Types de lésions	Âge d'apparition habituel	Corrélations anatomocliniques	Histologie	Mécanismes évolutifs
Lésions précoces Type I Macrophages spumeux isolés	0-10 ans	Absence complète de manifestations		Accumulation de
Type II Stries lipidiques: macrophages et quelques cellules musculaires lisses spumeuses	0-10 ans	Aucune manifestation		lipides intracellulaires
Type III Stries lipidiques auxquelles se rajoute une discrète accumulation de lipides extracellulaires	Âge intermédiaire, après 20 ans	Aucune manifestation clinique		puis intra- et extracellulaires
Lésions avancées Type IV Athérome: formation d'un centre lipidique sans fibrose	Après 40 ans	Manifestations cliniques possibles		et formation d'un « cœur lipidique »
Type V Fibro-athérome - Va: centre lipidique avec chape fibreuse - Vb: en plus, calcifications - Vc: plaques athéroscléreuses fibreuses avec centre lipidique minuscule ou absent	Après 40 ans	Manifestations cliniques possibles dépendant essentiellement du degré de sténose		Développement d'une fibrose entourant le centre lipidique et l'isolant de la lumière artérielle
Type VI Athérosclérose compliquée - VIa: ulcération - VIb: hémorragie intra-plaque - VIc: thrombose	Après 40 ans	Manifestations cliniques possibles: fréquentes mais pas constantes		Croissance de la plaque par thromboses et hématomas organisés et incorporés dans la plaque

M : macrophages spumeux isolés
S : stries lipidiques
D : dépôts lipidiques extracellulaires
CL : cœur lipidique
F : fibrose
R : rupture de la chape fibreuse
H : hémorragie intraplaque
T : thrombose

Figure 35. Lésion de type I. Quelques cellules spumeuses (flèches) isolées dans l'intima de l'aorte d'un enfant. (X 100). (81)

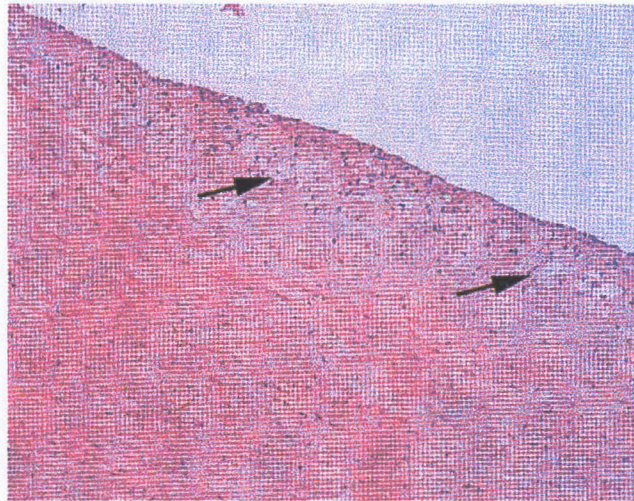


Figure 36. Lésion de type II : aspect macroscopique de stries lipidiques aortiques orientées parallèlement au flux sanguin. (81)



Figure 37. Lésion de type II : aspect histologique d'une strie lipidique caractérisé par une accumulation focale de cellules spumeuses sous l'endothélium. (X 40). (81)



Figure 38. Lésion de type III : accumulation d'une petite quantité de lipides extracellulaires (flèche) sous les cellules spumeuses, sans formation d'un centre lipidique. (X 100). (81)

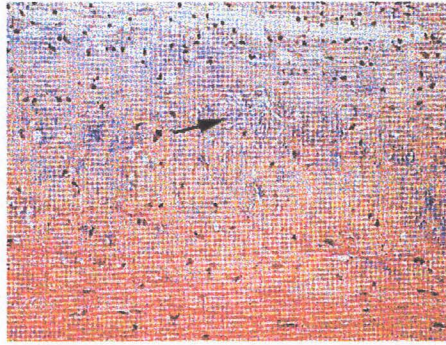


Figure 39. Lésion de type IV : formation d'un centre lipidique (flèche) sous la couche de cellules spumeuses dans l'intima aortique. (X 100). (81)

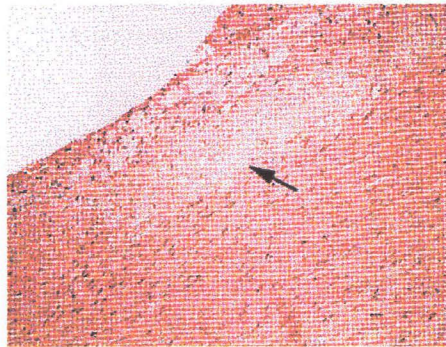


Figure 40. Lésions de type Va : vue histologique d'une plaque d'athérosclérose coronaire sténosante avec un centre lipidique (étoile) abondant entouré d'une chape fibreuse (flèches). (X 20). (81)

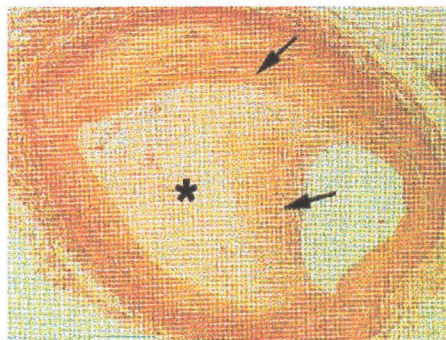


Figure 41. Lésion de type Vb et c correspondant à une plaque fibreuse calcifiée caractérisée par l'absence de centre lipidique et par une calcification (flèche). M : média. (X 40). (81)

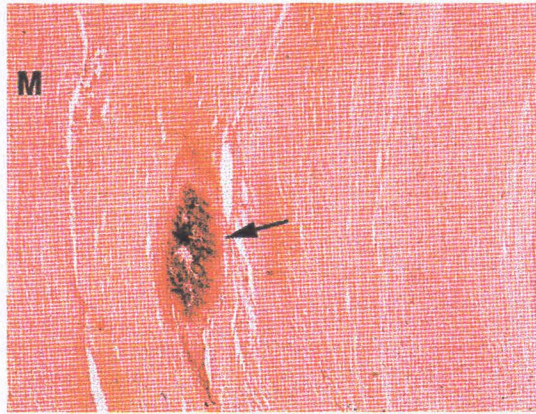


Figure 42. Lésion de type VIa : multiples plaques d'athérosclérose ulcérées confluentes sur l'aorte abdominale et la bifurcation iliaque. (81)

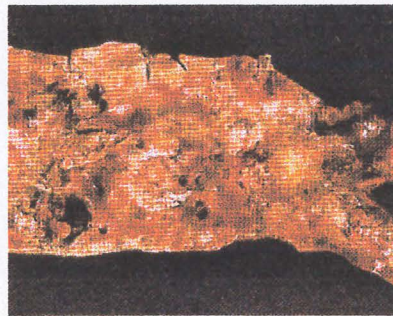


Figure 43. Lésion de type VIb : vue histologique d'une hémorragie intraplaque (étoile) associée à une ulcération de la chape fibreuse (flèche). (X 20) (81)

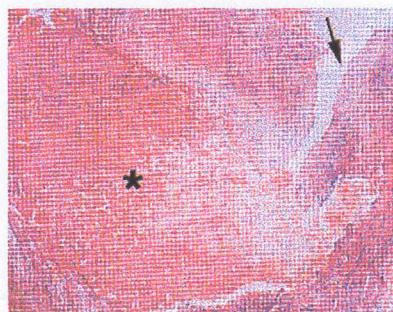
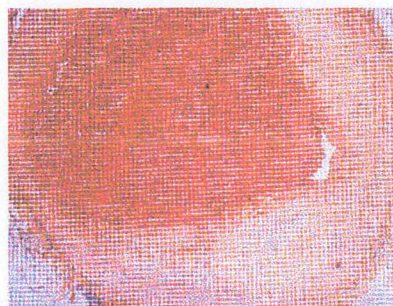


Figure 44. Lésion de type VIc : thrombose occlusive sur plaque d'athérosclérose coronaire. Cette thrombose est récente sans aucune organisation. (X 20). (81)



2.3. Facteurs de risque

Des 3 localisations majeures de l'athérosclérose, la maladie coronaire est la plus commune, la plus meurtrière et la plus pure : sa cause quasi exclusive est l'athérosclérose. Pour ces raisons, elle a été la plus étudiée par l'épidémiologie et nous donne le regard le plus direct sur les déterminants de l'athérosclérose (38).

La notion de facteur de risque d'une maladie en général et de l'athérosclérose en particulier provient du fait qu'il n'est pas possible de définir une cause unique responsable de sa survenue. On est donc amené, par l'étude rétrospective et surtout prospective de grandes populations (épidémiologie descriptive), à identifier des situations physiologiques (âge, sexe, hérédité par exemple), des habitudes de vie (alimentation, tabac) ou pathologiques (hypercholestérolémie, diabète, hypertension) qui s'associent positivement à la survenue de l'athérosclérose. Cela ne préjuge pas du caractère causal de ces facteurs de risque.

Il est tout d'abord indispensable de démontrer le caractère indépendant du facteur de risque. Ainsi par exemple l'obésité, l'hyperuricémie, ou l'hypertriglycéridémie, n'apparaissent plus après analyse multivariée (qui prend en compte les autres facteurs) comme étant associés de façon significative à la survenue de l'athérosclérose. Leur présence est par contre souvent associée à l'existence d'un diabète, d'une hypertension artérielle, bien reconnus comme facteurs de risque indépendants. Ainsi, pour identifier un authentique facteur de risque, il faut théoriquement :

- Qu'il existe une association statistique forte entre le facteur et l'élévation du risque,
- Que cette relation soit mathématique ; qu'à chaque élévation du facteur existe une élévation proportionnée du risque,
- Que cette association soit retrouvée dans plusieurs études et plusieurs populations,
- Qu'il existe une explication raisonnable du lien entre le facteur et la maladie artérielle,
- Que l'association soit indépendante,
- Que l'on sache si le risque encouru est celui d'athérosclérose ou celui de ses complications. Par exemple, la contraception orale est un facteur de risque de thrombose et non pas de l'athérosclérose au sens strict.

Enfin, pour pouvoir parler de facteur causal, il faut démontrer que la correction de ce facteur est capable de prévenir le développement de la maladie. Ceci, n'est cependant pas une preuve irréfutable d'un lien de cause à effet dans le cadre d'une maladie très certainement plurifactorielle (20).

Sur plus de 200 facteurs de risque de l'athérosclérose proposés, on peut retenir que seul un petit nombre répond aux caractéristiques définies ci-dessus :

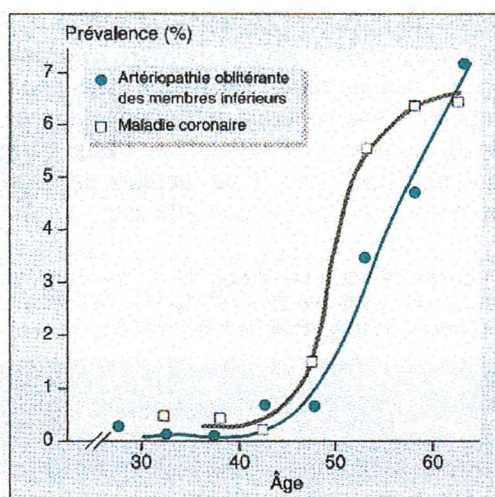
- Le sexe

Les manifestations cliniques patentes de l'athérosclérose débutent généralement vers la 4^e ou 5^e décennie chez l'homme, et avec un décalage d'une dizaine d'années chez la femme. La femme est en effet protégée jusqu'à la ménopause, puisqu'à 45 ans, le risque d'un accident coronaire est 10 fois supérieur chez l'homme. Cette protection, secondaire à l'imprégnation oestroprogestative, est due en partie à un profil lipidique plus favorable. Cette protection de la femme ne paraît cependant pas pouvoir être prolongée par la prescription d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause, contrairement à ce que l'on pensait encore récemment (118).

- L'âge

80% des infarctus du myocarde surviennent chez des sujets de plus de 65 ans. La prévalence de la maladie coronaire et de l'artériopathie des membres inférieurs augmente de façon nette à partir de 45 ans pour atteindre 6 à 7% à l'âge de 60 ans (81). (Figure 45).

Figure 45. Prévalence de la maladie coronaire et de l'artériopathie des membres inférieurs en fonction de l'âge. (81)



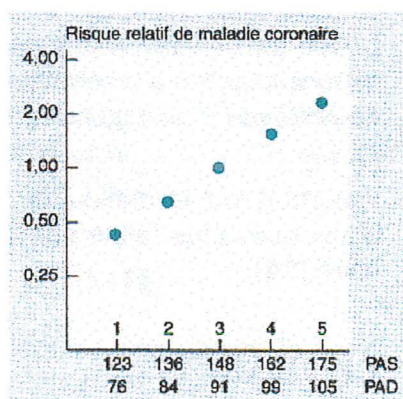
- L'hypertension artérielle

La relation épidémiologique de la pression artérielle systolique et diastolique avec l'athérosclérose est retrouvée dans toutes les études épidémiologiques. Le risque vasculaire augmente avec les chiffres de pression artérielle sans valeur seuil (Figure 46).

La tension artérielle est influencée, défavorablement, par l'obésité, l'alcool et le sel.

La tension artérielle systolique a autant d'influence que la tension artérielle diastolique. L'hypertension systolique isolée est également associée à un risque de maladie coronaire accru (66), (81).

Figure 46. Risque relatif de maladie coronaire selon 5 catégories de pression artérielle systolique et diastolique. (81)



- L'hypercholestérolémie et la baisse du HDL-cholestérol (hypoalphalipoprotéinémie)

C'est certainement le facteur de risque dont le lien est le mieux établi avec l'athérosclérose. La relation entre cholestérolémie et athérosclérose est exponentielle, sans seuil limite (216). Cette notion est retrouvée dans toutes les études épidémiologiques, quels que soient le sexe et le pays étudié (Tableau 27).

Tableau 27. Evidence épidémiologique étayant le lien entre cholestérolémie et maladie coronaire. La comparaison des cholestérolémies de sujets japonais vivant au Japon, à Hawaii ou aux Etats-Unis est corrélée à la survenue d'événements coronaires. (81)

	Japon	Hawaii	San Francisco
Cholestérolémie (g/l)	1,81	2,18	2,28
Fréquence de maladie coronaire (%)	25,4	34,7	44,6

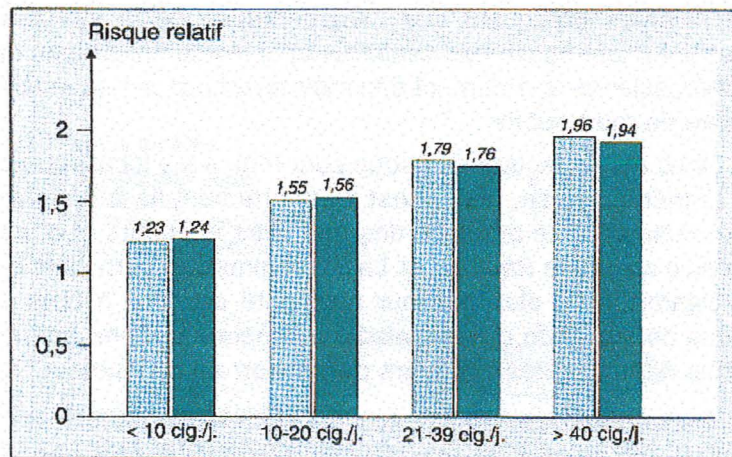
Il y a une relation indépendante, significative, forte et inverse entre la cholestérolémie des HDL et le risque de maladie coronaire.

- Le tabac

La consommation de tabac multiplie le risque de maladie cardio-vasculaire par 2, quel que soit le sexe, et cela n'est pas modifié par la consommation de cigarettes légères ou avec filtre. Il est responsable de 20% des décès par maladies cardio-vasculaires (230). L'arrêt du tabac entraîne, en 5 ans, une diminution rapide du risque coronaire qui devient 2 fois inférieur aux sujets qui continuent de fumer.

Le risque du tabac est directement lié à la dose inhalée, avec une augmentation du risque dès 4 cigarettes par jour (Figure 47).

Figure 47. Risque relatif de mortalité cardio-vasculaire (vert clair) et de maladie coronaire (vert foncé) selon la consommation de tabac (US Veterans Study, 1954-69). (81)



- Le diabète

Le diabète, qu'il soit insulino- ou non insulino-dépendant, est un facteur de risque majeur d'athérosclérose. La prévalence du diabète est en augmentation régulière ; estimée à 4% en 1995 elle devrait atteindre 5,4% en 2025.

Le diabète multiplie le risque coronaire par 2,3 (étude prospective parisienne) (81).

- Une alimentation « riche »

L'alimentation riche est un facteur de risque important de la maladie coronaire. Elle est définie comme un régime riche en cholestérol (plus de 450 mg par jour), en graisses saturées (supérieur à 15% des calories totales), en graisses (supérieur à 35% des calories totales), en sucre (supérieur à 15% des calories totales) et en sodium (supérieur à 4 g par jour). C'est une alimentation riche en calories provenant des produits animaux (viandes, œufs, produits laitiers). Souvent aussi cette alimentation est riche en alcool (supérieur à 50 g/jour) (66).

- A coté de ces derniers, l'hérédité, est très certainement un facteur de risque important d'athérosclérose mais qu'il apparaît plus difficile de quantifier. Le développement de la biologie moléculaire et de ses outils va certainement permettre de mieux étudier cet important constituant du « patrimoine du risque ». A titre d'exemple on peut citer la très récente étude d'un polymorphisme du gène de l'angiotensine démontré comme étant un facteur de risque d'infarctus du myocarde (37), spécialement chez des patients considérés comme ayant un faible risque coronarien (patients sans obésité et avec des taux d'apolipoprotéine B inférieurs à 1,25 g/l).

Régulièrement des tentatives existent de vouloir hisser au rang de facteur de risque bien établi des nouveaux paramètres ; il faut être prudent avant de vouloir élargir le spectre de ces facteurs de risque en pratique clinique car leur recherche est coûteuse, leur statut réel de facteur de risque pas toujours bien démontré ; surtout leur découverte ne débouche à l'heure actuelle sur aucune conséquence pratique démontrée (106).

– L'homocystéine

Une augmentation plus modérée de l'homocystéine, pouvant être d'origine soit génétique, soit secondaire à une carence en vitamine B6, B12 ou en folate, est également un facteur de risque d'athérosclérose. Il faut cependant souligner que les études prospectives ayant analysé ce facteur de risque sont discordantes, seulement 2 parmi 5 d'entre elles ont confirmé la relation positive entre hyperhomocystéinémie et maladie coronaire (106). On ne dispose pas d'études démontrant que la baisse de l'homocystéinémie diminue les complications liées à l'athérosclérose.

– L'hypertrophie ventriculaire gauche

Après correction pour les facteurs confondants (âge, obésité, antécédent d'infarctus du myocarde), l'hypertrophie ventriculaire reste un facteur de risque indépendant avec un *odds ratio* entre 1,4 et 5,4 (106).

– Facteurs de l'hémostase

Une augmentation du fibrinogène, du facteur VII, de l'activité fibrinolytique ou du PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor 1*) est retrouvée liée à l'athérosclérose dans les études épidémiologiques (81).

– L'inflammation et l'infection

De nombreuses études épidémiologiques ont rapporté un lien entre différents facteurs inflammatoires et la maladie coronaire. La CRP (protéine C réactive) est un marqueur non spécifique de l'inflammation qui est associé aux atteintes coronaires avec un *odds ratio* de 1,7 (60). Plusieurs essais ont mis en évidence une relation entre les infections à *Chlamydia pneumoniae* et la survenue d'une athérosclérose.

– La sédentarité

L'activité physique habituelle est inversement associée au risque de maladie coronaire et à la mortalité globale (66).

– L'alcool

La relation entre consommation et maladie coronaire a la forme d'une courbe en U : les buveurs modérés (10 à 30 g d'alcool par jour) ont un risque de maladie coronaire plus bas que celui des non buveurs, puis le risque augmente avec l'augmentation des consommations (66).

– L'obésité

La relation entre le poids et la mortalité globale a la forme d'une courbe en J.

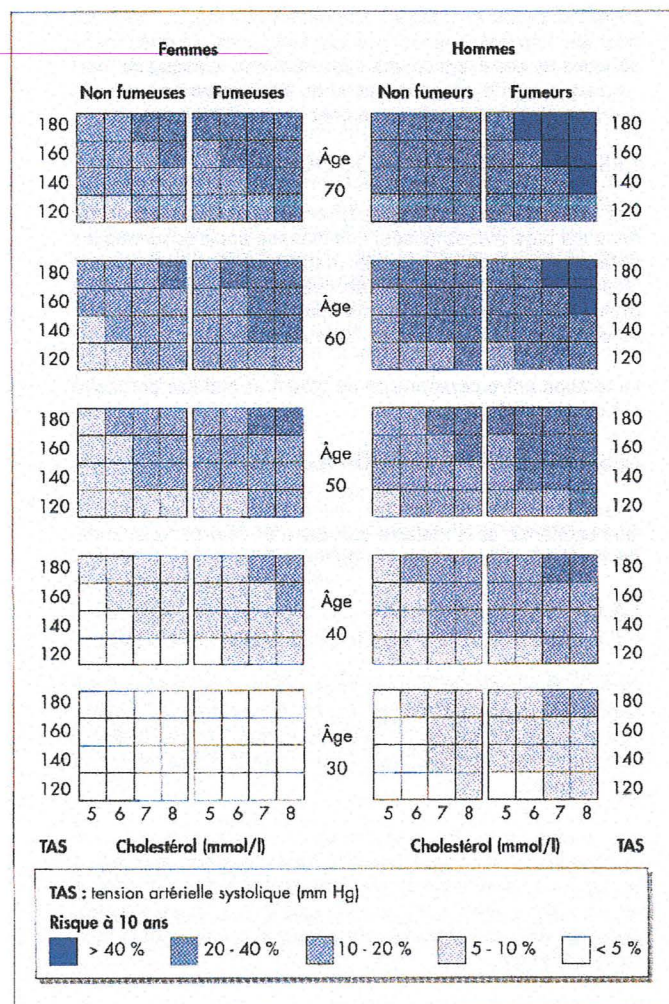
Il n'est pas définitivement établi si l'obésité est un facteur de risque coronaire en soi, ou si elle l'est par son effet délétère sur la tension artérielle, le cholestérol total, le cholestérol des HDL, les triglycérides, la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline (66).

La coexistence de plusieurs facteurs de risque d'athérosclérose est fréquente chez le même individu. Une notion importante est que l'augmentation du risque n'est pas additive, mais synergique (Tableau 28, Figure 48).

Tableau 28. Probabilité pour un homme de 50 ans d'avoir une maladie coronaire dans les 5 ans en fonction de différents facteurs de risque (d'après l'étude prospective parisienne). (81)

Cholestérol (g/l)	Pression systolique (mmHg)	Cigarettes (par jour)	Probabilité de survenue de maladie coronaire dans les 5 ans
1,6	120	0	0,7 %
2,4	140	0	1,8 %
2,4	140	20	3,5 %
2,8	160	20	9,3 %
3,2	180	20	12,1 %

Figure 48. Fonction de risque dérivée de l'étude Framingham. (66)



2.4. Pathogénie de l'athérosclérose : hypothèse de l'oxydation des LDL

La pathogénie de l'athérosclérose dépendrait d'une séquence précise d'événements clés basés sur l'interaction des constituants sanguins et des lipides avec la paroi artérielle.

Dans la dernière décade, une littérature abondante a fait ressortir le rôle que pourraient jouer les phénomènes d'oxydation affectant les lipoprotéines dans l'athérogenèse (235), (238).

Après une brève description du développement initial de l'athérosclérose, nous verrons plus en détail le rôle joué par ces LDL oxydées.

- Développement initial de l'athérosclérose (253), (271) (Figure 49)
 - Infiltration lipidique : les toutes premières étapes du processus athéroscléreux sont caractérisées par la pénétration et l'accumulation des LDL natives dans l'intima (couche interne de l'artère).
Les RL et les produits de la peroxydation lipidique, cytotoxiques, peuvent produire des lésions de la couche cellulaire endothéliale du système vasculaire et ainsi provoquer une augmentation de l'infiltration des LDL, de l'agrégation plaquettaire créant ainsi un déséquilibre de l'homéostasie et une accumulation de cellules inflammatoires ; des facteurs hémodynamiques semblent également impliqués.
En fait, la nécessité d'une lésion endothéliale initiale semble aujourd'hui abandonnée. Le déclenchement de la séquence d'événements serait plutôt dû à des modifications fonctionnelles qu'à une rupture franche de la plaque.
 - Oxydation des LDL : l'oxydation des LDL est une étape essentielle du processus athéroscléreux. Elle se produit in situ, dans la paroi. On ne retrouve en effet que de très faibles quantités de LDL oxydées circulantes alors qu'elles sont présentes en abondance dans la plaque athéroscléreuse. Différents oxydants participent à cette oxydation.
 - Recrutement des monocytes-macrophages : une fois les LDL séquestrées dans l'intima, les monocytes circulants s'immobilisent à la surface de l'endothélium ; l'adhérence des monocytes implique des molécules chimiotactiques [VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*), ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*)] exprimées à la surface endothéliale. Les monocytes adhérents pénètrent ensuite dans l'intima à travers les jonctions inter-endothéliales sous l'effet de facteurs chimiotactiques, dont le MCP-1 (*monocyte chemoattractic protein-1*), qui a été retrouvé dans la plaque d'athérosclérose humaine, abondamment exprimé par les macrophages et par les cellules musculaires lisses. Ils s'activent enfin en macrophages au contact des protéines de la matrice extracellulaire.
 - Captation des LDL oxydées par les récepteurs éboueurs (scavengers) et transformation des macrophages en cellules spumeuses : pour se transformer en cellules spumeuses, les macrophages captent («internalisent») de grandes quantités de LDL oxydées. Seules les LDL modifiées par l'oxydation sont absorbées en quantité suffisante et assez rapidement dans les macrophages pour que ces derniers puissent stocker des quantités élevées de cholestérol et d'esters de cholestérol et gonfler avant de se transformer en cellules spumeuses. Ce phénomène fait intervenir des récepteurs dits éboueurs (scavengers) (SR-AI, SR-AII, CD36, CD 68) qui à l'inverse du récepteur classique des LDL normales, ne sont pas régulés négativement par le contenu intracellulaire en cholestérol.

L'un des événements précoces de l'athérosclérose est l'accumulation de ces cellules spumeuses qui peuvent progresser en stries lipidiques, puis en plaques athéroscléreuses.

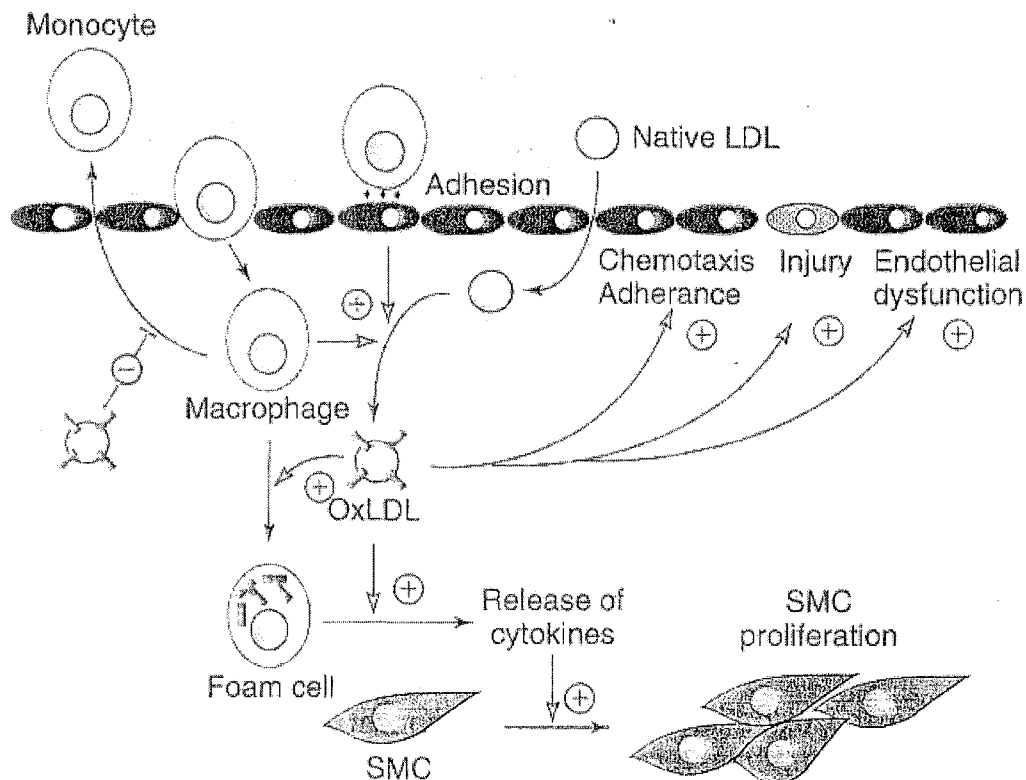
- Formation de la chape fibromusculaire : la chape fibreuse qui recouvre la masse lipidique est constituée principalement de cellules musculaires lisses qui ont migré à partir de la média à travers la limitante élastique interne et ont proliféré dans l'intima, ainsi que de protéines de la matrice extracellulaire (protéoglycanes, collagène et élastine).

Dans de nombreux cas, la fissuration de la chape fibreuse est responsable de la formation d'hématomes au sein de la plaque et de thrombus à sa surface. Les plaques athéroscléreuses sont infiltrées de capillaires néoformés, et des hémorragies peuvent se produire dans leur voisinage.

- Réaction inflammatoire : les macrophages infiltrant la lésion athéroscléreuse entretiennent une réaction inflammatoire chronique. Cette réaction fait intervenir des médiateurs solubles, les cytokines (TNF α , IL-1, IL-6 ...), d'origine mixte, leucocytaire et vasculaire. Elles participent, seules ou en association, à la formation et à la progression de la plaque. Elles peuvent, d'une part, provoquer le recrutement des monocytes en stimulant la libération de MCP-1 par les cellules de la plaque et, d'autre part, favoriser leur adhérence à l'endothélium en induisant l'expression de VCAM-1 par les cellules endothéliales.

En outre, les cytokines modulent la réponse fibro-proliférante dans la plaque athéroscléreuse, elles modifient les propriétés fibrinolytiques des cellules endothéliales et l'IL-1 et le TNF α altèrent profondément les propriétés antithrombotiques des cellules endothéliales.

Figure 49. Développement initial de l'athérosclérose et le rôle des LDL oxydées. (246)



En conclusion, l'athérosclérose est le résultat d'une réaction inflammatoire qui s'est «emballée», mais dont le but originel était l'épuration de la surcharge lipidique intima. Les macrophages remplissent en effet une fonction d'éboueurs, et lorsque les LDL se sont anormalement accumulées dans l'intima, leur intervention est probablement, dans un certain nombre de cas, bénéfique. Toutes les stries lipidiques présentes dans les artères de tous les humains dès le plus jeune âge n'évoluent pas vers la plaque d'athérosclérose compliquée et meurtrière ; beaucoup régressent grâce probablement à l'intervention des macrophages. Mais l'oxydation des LDL, qui perturbe le métabolisme du cholestérol dans les macrophages, favorise l'accumulation d'esters de cholestérol en leur sein et leur immobilisation dans l'intima sous forme de cellules spumeuses.

- LDL oxydées (284)

Les lipoprotéines de basse densité (LDL) sont le principal vecteur plasmatique du cholestérol. Elles sont reconnues, au niveau de la plupart des tissus, par un processus d'endocytose médié par un récepteur spécifique, dit «récepteur apo B/E», reconnaissant l'apolipoprotéine B100 des LDL (28).

Les LDL natives qui pénètrent dans l'espace sous-endothélial, vont y être retenues et vont donc subir des modifications incluant des modifications oxydatives.

Les LDL peuvent être oxydées au contact des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses ou des macrophages. Les 12- et 15-lipoxygénases semblent jouer un rôle important dans les mécanismes cellulaires d'oxydation des LDL dans les premiers stades de formation de la plaque. La modification des LDL peut également être induite par auto-oxydation en présence d'ions Cu^{2+} (236). Ultérieurement, la peroxydation lipidique est essentiellement non enzymatique. Après l'initiation, les RL se propagent rapidement, attaquant les AGPI sensibles des LDL et fragmentant la chaîne d'acide gras (253).

- ◆ Dans tous les cas, la modification des LDL s'accompagne de produits de peroxydation des lipides. Parmi ces produits, le malondialdéhyde (MDA), et d'autres aldéhydes comme le 4-hydroxynonénal, ont pu être identifiés (131) ainsi que des hydroperoxydes et des oxystérols (156).

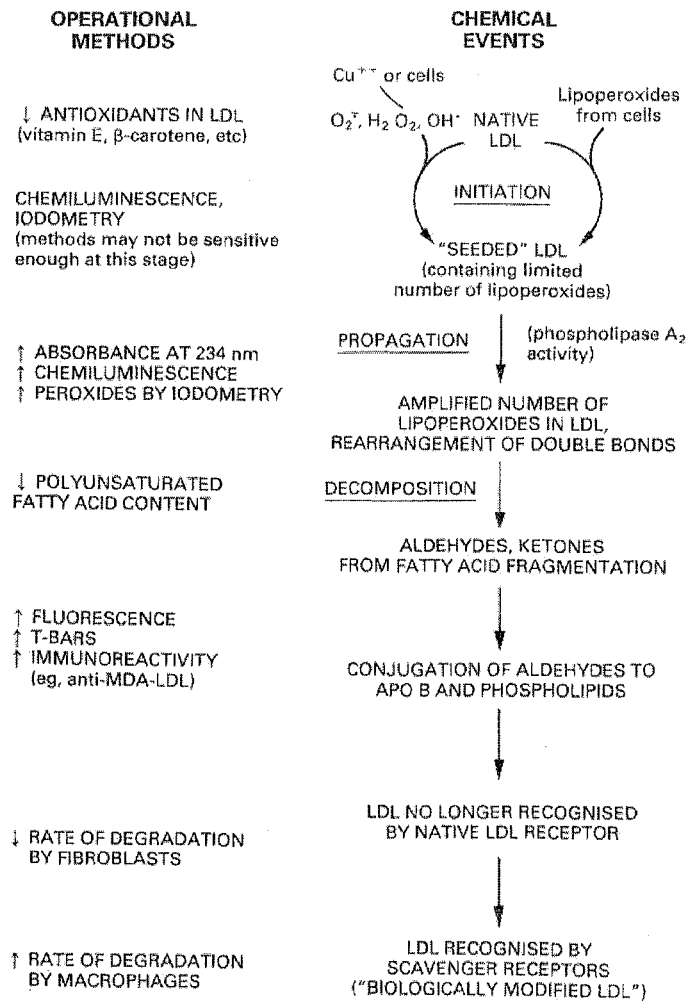
On note également une fragmentation de l'apolipoprotéine B100 (92), dont les résidus ϵ -lysine de la chaîne protéique sont bloqués par formation de bases de Schiff avec le malondialdéhyde. Les LDL ainsi modifiées possèdent une charge négative plus élevée, leur nouvel épitope n'est plus reconnu par le récepteur apo B/E en raison du blocage des résidus ϵ -lysine, ces derniers jouant un rôle capital dans l'interaction apo B 100-récepteur apo B/E.

Enfin, l'oxydation des LDL s'accompagne d'une hydrolyse partielle de la phosphatidylcholine (PC) de la particule et de l'apparition de lyso-PC (237).

Toutes ces modifications ont pour conséquence la perte de la reconnaissance par le récepteur apo B/E mais également la reconnaissance de ces LDL oxydées par un récepteur dit «récepteur *scavenger*», présent à la surface du monocyte/macrophage. En fait, il existerait au moins 3 types de récepteur *scavenger* : l'un reconnaissant les LDL oxydées, un autre reconnaissant les LDL modifiées chimiquement (par exemple par acétylation), et enfin un récepteur reconnaissant aussi bien les LDL oxydées que les LDL acétylées. La différence déterminante entre ce type de récepteur et le récepteur apo/E des LDL natives est que ce dernier est soumis à une rétro-régulation fine, de sorte que la cellule n'accumule pas de cholestérol dans les conditions normales, alors que le

récepteur *scavenger* n'est pas rétro-régulé. Ainsi donc, la voie des récepteurs *scavenger* va aboutir à la capture massive et non régulière des LDL par le monocyte/macrophage, à l'induction non régulée de la formation d'esters de cholestérol et à la formation de cellules de surcharge (*foam cells*) qui sont à l'origine des plaques athéromateuses (Figure 49 et 50)(10).

Figure 50. Rôle des LDL oxydées dans l'athérosclérose et les méthodes pour détecter les changements aux différents stades du processus. (285)



- ◆ Outre la reconnaissance par le récepteur *scavenger* et l'induction de la formation des esters de cholestérol, l'hypothèse «oxydative» de l'athérosclérose formulée par Steinberg (235) fait intervenir de nombreuses autres propriétés des LDL concourant à leur pouvoir proathérogène (213) (Figure 49).

– Effet chimotactique : les LDL oxydées seraient capables d'exercer un effet chimotactique vis à vis de certains types cellulaires :

- * Monocytes : L'adhésion des monocytes sur l'endothélium implique la liaison de molécules de structure exprimées à la surface endothéliale (VCAM-1 et ICAM-1) à des ligands de la famille des intégrines (VLA-4 et LFA-1), présents sur la membrane des leucocytes. Ces molécules sont peu, ou pas, exprimées à la surface d'un endothélium normal, mais leur expression peut être induite par les

LDL oxydées ou par les cytokines inflammatoires (TNF- α et IL-1). Les LDL oxydées sont très probablement l'agent de stimulation primaire de l'activation des cellules endothéliales, les cytokines inflammatoires secondairement exprimées par les cellules de la plaque intervenant comme facteur d'amplification et de pérennisation de l'activation endothéliale (253).

Cet effet serait également lié à la présence au sein des LDL modifiées de certains aldéhydes, ainsi que de la lyso-PC résultant de l'hydrolyse partielle de la PC de la particule accompagnant le processus oxydatif (205).

Par ailleurs, les LDL oxydées de façon modérée (*minimally-modified LDL*) stimulent la production par les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses du MCP-1 qui permet le passage des monocytes dans l'espace sous-endothélial (57). Tout ceci favorise leur transformation en macrophages (45).

- * Macrophages : Les LDL oxydées permettent aussi par un effet chémoattractif d'immobiliser localement les macrophages ce qui augmente leur transformation en cellules spumeuses (206).
- * Lymphocytes : Les LDL oxydées possèdent un pouvoir chimiotactique vis à vis des lymphocytes T circulants.

- Effet cytotoxique : les LDL oxydées s'avèrent cytotoxiques vis à vis de divers types cellulaires et plus particulièrement des cellules endothéliales (111), cet effet paraissant plus spécifique de la phase S du cycle cellulaire ; il est sans doute lié aux produits de peroxydation des lipides présents au sein de la particule. Ceci n'est pas étonnant dans la mesure où de nombreux travaux ont mis en évidence l'effet toxique des aldéhydes et des oxystérols vis à vis de la plupart des métabolismes cellulaires (172). Cet effet cytotoxique pouvant entraîner la dénudation de l'endothélium artériel, pourrait participer à la localisation de la plaque d'athérome, notamment en favorisant l'agrégation plaquettaire ou encore contribuer à la destruction de l'endothélium vasculaire.

- Les LDL oxydées vont augmenter aussi la libération des cytokines par les cellules spumeuses ; ceci va entraîner de nombreux effets que l'on a déjà cités précédemment (adhésion et recrutement des monocytes, formation et progression de la plaque athéroscléreuse...) (45), (253).

- Les LDL oxydées vont moduler l'expression de gènes au niveau de la paroi artérielle, induisant, par exemple, la synthèse de facteurs de croissance cellulaire par les macrophages, les cellules musculaires lisses et les plaquettes, d'adhésines, de protéines de l'inflammation (45).

- En réponse aux facteurs de croissance et aux cytokines, les LDL oxydées entraînent la prolifération des cellules musculaires lisses, ce qui produit un épaississement du vaisseau sanguin et joue un rôle décisif dans la formation des plaques d'athérome (45), (246).

- Les LDL oxydées peuvent également empêcher la production endothéliale de la prostacycline et de l'oxyde nitrique, qui sont des vasodilatateurs et des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire ; on a aussi des perturbations de l'homéostasie vasculaire (45).

- En réponse à l'action précédente les LDL oxydées vont favoriser l'agrégation plaquettaire (45).
- Les LDL oxydées vont diminuer la relaxation vasculaire dépendante de l'endothélium, entraînant une atteinte des cellules endothéliales et leur apoptose ainsi que la nécrose d'autres cellules vasculaires (246).
- Les LDL oxydées vont aussi augmenter la production de l'anion superoxyde avec toutes les conséquences que cela entraîne et qui ont déjà été citées (126).

Le problème majeur posé par la théorie des LDL modifiées, réside dans la difficulté de sa validation *in vivo*. Cependant plusieurs travaux semblent apporter la preuve directe, aussi bien chez l'animal que chez l'homme, de l'existence *in vivo* de ces LDL modifiées. Ainsi Daugherty et al ont isolé à partir de l'aorte de lapin Watanabee (génétiquement déficient en récepteurs des LDL, donc équivalent animal de l'hypercholestérolémie familiale de type IIa) des LDL présentant une mobilité électrophorétique augmentée, une fragmentation de l'apolipoprotéine B100 et un contenu élevé en produits de peroxydation lipidique (61). Palinski et al ont par ailleurs mis en évidence la réactivité de ces LDL vis à vis d'anticorps préparés contre des LDL modifiées par le 4-hydroxynonéal, aldéhyde provenant de la peroxydation de l'acide arachidonique (200). La réactivité vis à vis d'un anticorps monoclonal dirigé contre les LDL oxydées a été également démontrée (27). Des observations semblables ont été réalisées par Yla-Herttuala et al sur des extraits de lésions athérosclérotiques chez l'homme (287). Ainsi donc, l'existence *in vivo* de LDL modifiées par oxydation est en accord avec l'hypothèse oxydative de l'athérosclérose qui prévaut actuellement et au vu des effets décrits précédemment, on comprend l'importance thérapeutique potentielle que revêt la prévention de l'oxydation des lipoprotéines.

3. Bases théoriques de l'action bénéfique de la vitamine E vis à vis de l'athérosclérose

La vitamine E peut exercer un effet bénéfique sur l'athérosclérose du fait de ses propriétés antioxydantes, mais aussi en raison d'autres activités chimiques ou biologiques.

3.1. Activité bénéfique de la vitamine E liée à ses propriétés antioxydantes intrinsèques

Comme nous venons de le voir, les LDL oxydées sont impliquées dans le développement initial de l'athérosclérose. Des molécules cassant cette chaîne de réactions oxydantes seraient donc des composés importants pour la protection des LDL contre le processus peroxydatif. L'intérêt pour l'antioxydation des LDL s'est concentré sur l' α -tocophérol, la forme la plus active de la vitamine E, et quantitativement l'antioxydant liposoluble principal contenu dans les LDL humaines.

3.1.1. Considérations théoriques

La vitamine E est susceptible de jouer un rôle de premier plan dans la protection des lipoprotéines vis à vis des phénomènes oxydatifs ; les LDL sont en effet l'un des principaux transporteurs de la vitamine E au niveau du plasma et elles jouent un rôle important dans la capture de cet antioxydant naturel (77). Les données concernant les quantités de vitamine E présentent au niveau des différentes fractions lipoprotéiniques varient de façon notable selon les études. Il apparaît en résumé que l' α -tocophérol est présent principalement au niveau des

HDL et des LDL (40 à 50% de la quantité totale du plasma dans chacune de ces 2 fractions), et en quantité moindre (environ 15%) dans les VLDL (136).

L' α -tocophérol est, de loin, l'antioxydant majeur des LDL ; en moyenne, environ 6 à 7 molécules de cet antioxydant sont présentes dans chaque particule LDL. La vitamine E est localisée dans la chaîne externe des LDL avec le noyau chromane orienté vers la phase aqueuse. Le γ -tocophérol, les caroténoïdes mais également des rétinoïdes et le coenzyme Q10, qui tous montrent des propriétés antioxydantes, sont également présents dans les LDL, mais en quantités 20 à 300 fois plus faibles que l' α -tocophérol (89).

Les tocophérols, et plus particulièrement l' α -tocophérol, exercent principalement leur activité antioxydante en réagissant avec les radicaux libres peroxydes ; ils donnent alors naissance à des radicaux libres tocophéroxyles, interrompant ainsi les processus de réaction en chaîne de la lipoperoxydation (259). L' α -tocophérol semble également pouvoir protéger les LDL d'une oxydation par l'oxygène singulet mais de façon moins importante que ne le font les caroténoïdes (276).

Si les tocophérols agissent clairement comme antioxydants lorsqu'ils sont dans un milieu renfermant des co-antioxydants, ils peuvent, dans certaines circonstances, et en particulier lorsqu'ils ne sont pas associés à ces co-antioxydants, jouer un rôle pro-oxydant (25).

Un certain nombre de molécules est en effet susceptible de régénérer les tocophérols à partir des RL tocophéroxyles ; parmi elles, l'acide ascorbique a fait l'objet de nombreuses publications dans les 2 dernières décennies (259), (44) ; le β -carotène (179), le coenzyme Q10 (247), le glutathion réduit (44) et la bilirubine (259) semblent également participer à cette régénération.

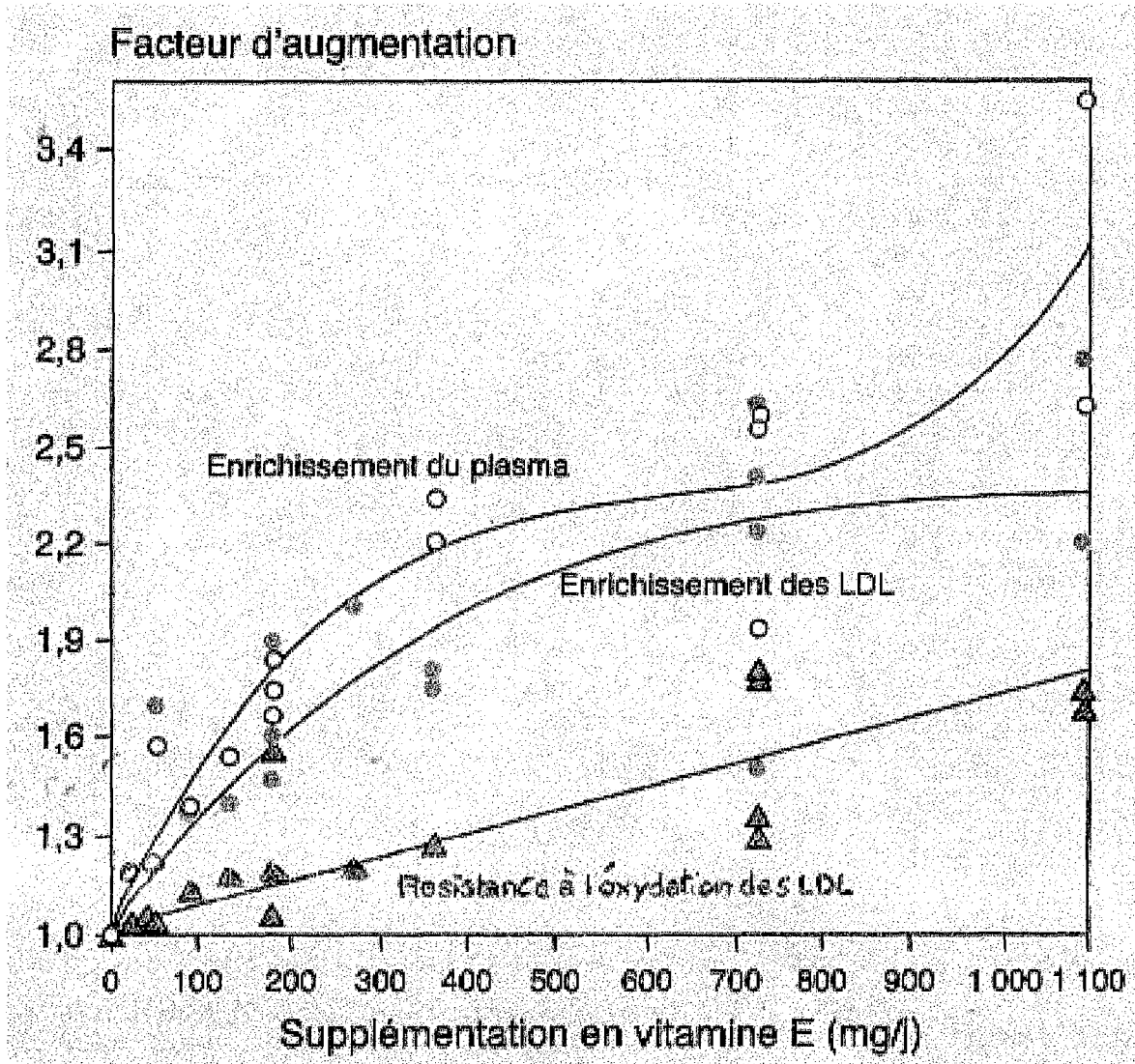
Il apparaît donc que la vitamine E est susceptible de protéger les lipoprotéines vis à vis des phénomènes oxydatifs, elle préviendrait donc leur reconnaissance par les récepteurs *scavengers* des macrophages et les rendrait donc moins athérogènes. Cependant, les données résumées ci-dessus montrent que les mécanismes protecteurs sont complexes ; il est vraisemblable qu'ils mettent en jeu plusieurs vitamines antioxydantes simultanément, ainsi que d'autres molécules antioxydantes d'origine endogène telles que le coenzyme Q10, le glutathion réduit et la bilirubine.

3.1.2. Effets de la vitamine E sur l'oxydation des lipoprotéines : les études *in vitro*

Les mécanismes par lesquels les lipoprotéines, en particulier les LDL, sont oxydées *in vivo* restent encore mal connus à ce jour. Il est peu probable que l'oxydation de ces protéines intervienne au niveau du plasma, en raison de la présence à ce niveau de concentrations élevées en antioxydants et en molécules capables de chélater les ions métalliques catalyseurs de ces phénomènes. L'oxydation intervient vraisemblablement dans la paroi artérielle, dans un microenvironnement appauvri en antioxydants et dans lequel les lipoprotéines seraient plus exposées aux agressions oxydatives. Différents travaux ont montré que les cellules intervenant dans le développement de l'athérome (cellules endothéliales, macrophages, cellules musculaires lisses) sont capables d'oxyder les LDL. Les mécanismes impliqués semblent complexes et de nombreux points, tels que la nature des enzymes et des espèces radicalaires participant aux réactions d'oxydation, restent obscurs (97), (108).

In vitro, l'oxydation des LDL peut être initiée en mettant celles-ci en contact avec des macrophages, des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses ou des lymphocytes T, mais aussi en utilisant des systèmes acellulaires contenant différents pro-oxydants. Il est généralement admis que la production de LDL oxydées possédant les propriétés biologiques

Figure 51. Augmentation des teneurs du plasma et des LDL en vitamine E et de la protection des LDL contre l'oxydation en fonction de la supplémentation en vitamine E (en mg d'alpha-tocophérol) de sujets sains. (155)



énumérées précédemment nécessite la présence de traces de métaux de transition sous forme libre ou sous forme de complexes actifs sur le plan redox (84).

On a donc vu se développer ces dernières années un grand nombre d'études concernant la susceptibilité des LDL à subir une oxydation induite *in vitro* par des sels de cuivre, selon le protocole proposé par Esterbauer *et al* (1989), (88).

Ces modèles d'étude *in vitro* de l'oxydabilité des LDL se sont révélés intéressants à 2 titres : d'une part, à la suite des travaux de Regnström *et al* (1992), (215) montrant une corrélation inverse entre «lag time» (temps de résistance des LDL à l'oxydation, correspondant à la période de consommation des antioxydants présents au niveau des lipoprotéines) et sévérité de l'athérosclérose coronarienne.

D'autre part, ces modèles d'oxydation *in vitro* ont permis de mieux connaître le rôle des antioxydants, en particulier vitaminiques, dans la protection des lipoprotéines vis à vis des modifications oxydatives.

L'oxydation des AGPI dans les LDL est précédée par la perte séquentielle de ses antioxydants endogènes. Ainsi, Esterbauer *et al* (1991), (86) ont pu démontrer que, durant la phase de résistance des LDL à une oxydation médiée par le cuivre, les antioxydants vitaminiques présents au sein de ces lipoprotéines sont consommés dans l'ordre suivant : α -tocophérol, γ -tocophérol, lycopène, cryptoxanthine et lutéine-zéaxanthine, et enfin β -carotène. Au-delà, les LDL s'oxydent et perdent leur capacité d'épuration métabolique contribuant à l'athérogenèse.

Différentes expériences *in vitro* ont montré l'effet protecteur de la vitamine E contre l'oxydation des LDL, mais il est nécessaire d'apporter certaines précisions.

- Le «dopage» *in vitro* de LDL humaines à l'aide de vitamine E augmente significativement, et de façon dose-dépendante, la résistance des LDL, ultérieurement isolées, à l'oxydation par le cuivre (83).
- Une supplémentation orale en vitamine E augmente de façon significative la résistance des LDL à l'oxydation (71).

Une méta-analyse (39) utilisant les données de Esterbauer *et al* (85), Reaven *et al* (213), Belcher *et al* (14), Suzukawa *et al* (250), Jialal *et al* (128) et Princen *et al* (204) montre les relations entre le niveau de supplémentation alimentaire en vitamine E et 3 paramètres sanguins : l'enrichissement en vitamine E du plasma, l'enrichissement en vitamine E des LDL et l'augmentation de la protection antioxydante des LDL (Figure 51).

On observe que, statistiquement, une prise journalière de 200 mg de vitamine E augmente de 80% la teneur plasmatique en vitamine E, de 60% la teneur des LDL et d'environ 15% la résistance à l'oxydation. Un apport de 50 mg/j représente approximativement le seuil en deçà duquel la résistance à l'oxydation des LDL n'est pas sensiblement augmentée, alors que la teneur en vitamine E des LDL est augmentée de 20%. Pourtant, Princen *et al* (204) ont fait état d'un effet sur l'oxydabilité des LDL avec une supplémentation en acétate de *all-rac*- α -tocophérol de 25 mg/j. Enfin, un effet de saturation des LDL aux apports les plus élevés en vitamine E peut être observé puisque, au-delà d'une supplémentation de 600-800 mg/j, la courbe d'enrichissement s'infléchit pour atteindre un plateau.

Des travaux récents (203), (176) permettent de compléter ces données et renforcent cette relation statistique. Au terme de la supplémentation effectuée (200mg/j de RRR- α -tocophérol acétate, soit 182 mg/j d' α -tocophérol, pendant 2 mois), Porkkala-Sarataho *et al* (203) observent une augmentation respectivement de 88 et 90% de la teneur en

Tableau 29. Effet de différentes doses d' α -tocophérol sur les niveaux en antioxydants du plasma et des LDL. (128)

	α -Tocopherol Dosage					
	0 IU/d	60 IU/d	200 IU/d	400 IU/d	800 IU/d	1200 IU/d
Plasma α -tocopherol, μ mol/L						
Week 0	23 \pm 10	28 \pm 4	31 \pm 8	18 \pm 3	22 \pm 8	22 \pm 5
Week 8	24 \pm 5	44 \pm 11†	57 \pm 20†	42 \pm 16†	56 \pm 22†	78 \pm 26†
Median change, %	14	61	80	97	153	236
LDL α -tocopherol, nmol/mg protein						
Week 0	9 \pm 2	9 \pm 2	11 \pm 4	8 \pm 1	7 \pm 3	8 \pm 3
Week 8	10 \pm 2	15 \pm 4*	21 \pm 5*	14 \pm 4‡	18 \pm 12†	22 \pm 12*
Median change, %	9	80	116	96	151	158
Plasma ascorbate, μ mol/L						
Week 0	55 \pm 34	69 \pm 27	71 \pm 16	58 \pm 19	59 \pm 14	69 \pm 15
Week 8	61 \pm 35	70 \pm 33	77 \pm 23	64 \pm 23	68 \pm 14	68 \pm 19
Plasma β -carotene, μ mol/L						
Week 0	0.3 \pm 0.2	0.3 \pm 0.1	0.3 \pm 0.2	0.3 \pm 0.1	0.3 \pm 0.1	0.3 \pm 0.2
Week 8	0.4 \pm 0.3	0.4 \pm 0.4	0.3 \pm 0.1	0.3 \pm 0.1	0.3 \pm 0.1	0.4 \pm 0.2
LDL β -carotene, nmol/mg protein						
Week 0	0.13 \pm 0.08	0.12 \pm 0.03	0.15 \pm 0.10	0.06 \pm 0.03	0.08 \pm 0.03	0.11 \pm 0.06
Week 8	0.20 \pm 0.13	0.16 \pm 0.08*	0.16 \pm 0.08	0.07 \pm 0.04	0.08 \pm 0.04	0.11 \pm 0.06

Data are presented as mean \pm SD. Comparisons were made by using the Wilcoxon signed rank test.

* P <.05, † P <.01, week 0 versus week 8.

‡ P = .06, n =6, week 0 vs week 8.

vitamine E plasmatique et de la somme VLDL + LDL, et de 34% de la protection contre l'oxydation au Cu^{2+} des VLDL + LDL. Si l'on tient compte du fait que les prélèvements de sang étaient effectués à jeun, donc dans des conditions où la part des VLDL dans la somme VLDL + LDL est faible, les résultats obtenus peuvent être comparés aux résultats déjà rapportés sur la fraction LDL seule ; ils se situent dans la fourchette supérieure des résultats. Les autres antioxydants plasmatiques (vitamine C, β -carotène, lycopène et ubiquinol) ne sont pas modifiés au cours de la supplémentation. Par l'absence d'effet sur la concentration des autres antioxydants plasmatiques, cette publication confirme le fait déjà connu que des apports élevés de vitamine E n'entraînent aucun effet pro-oxydant *in vivo* (Tableau 29).

- Les études effectuées, en dehors de toute supplémentation en vitamine E, ont permis d'établir qu'il n'existe pas de corrélation entre teneur en vitamine E du plasma et des LDL (288), et entre teneur des LDL en vitamine E et leur résistance à l'oxydation (55), (85). De plus, cette résistance n'est pas diminuée chez les sujets présentant une déficience en vitamine E (143). Cela suggère que la vitamine E joue un rôle essentiel dans la protection des LDL vis à vis de l'oxydation mais que d'autres antioxydants naturellement transportés par les LDL (carotènes, lycopènes) pourraient également agir.

En conclusion, la corrélation entre vitamine E et résistance à l'oxydation des LDL n'apparaît donc qu'en cas d'addition de vitamine E *in vitro* ou de supplémentation *in vivo* du régime alimentaire en cette vitamine ; le temps de latence devenant alors corrélé positivement au contenu des LDL en vitamine E. Comme il est généralement admis que l'apport alimentaire en vitamine E, hors supplémentation, ne dépasse pas la valeur de 40-50 mg/j (même si l'on tient compte de l'apport de compléments multivitaminiques), ce constat est compatible avec celui de la méta-analyse précédemment présentée.

3.2. Activité bénéfique de la vitamine E non liée à ses propriétés antioxydantes

La vitamine E est susceptible d'exercer des effets bénéfiques vis à vis du développement des maladies cardio-vasculaires, et plus particulièrement de l'athérosclérose, par des mécanismes indépendants de son pouvoir antioxydant qui ont fait l'objet de plusieurs revues (13), (174), (246).

- Elle participe à la protection générale des cellules endothéliales et en particulier de l'endothélium vasculaire contre les dysfonctionnements induits par les LDL oxydées. L'effet protecteur de l' α -tocophérol n'est pas seulement dû à son effet antioxydant vis à vis des LDL, il intervient aussi en inhibant la stimulation des protéines kinases C (138). Par ce mécanisme, l' α -tocophérol va s'opposer à la diminution de la production du NO^{\bullet} et à la diminution de la relaxation vasculaire dépendante de l'endothélium (108). L' α -tocophérol augmente aussi la synthèse du NO^{\bullet} en stimulant l'activité de la nitrique oxyde synthase (185). Le NO^{\bullet} dérivé de l'endothélium (EDNO) est une molécule pivot dans la régulation du tonus vasculaire et de l'homéostasie. En plus de la stimulation de la relaxation des cellules du muscle lisse vasculaire et de la vasodilatation, EDNO exerce un nombre d'effets antiathérogéniques potentiels, incluant l'inhibition de la prolifération des cellules du muscle lisse, l'agrégation plaquettaire et les interactions leukocytes-cellules endothéliales. La perte d'oxyde nitrique réduit ces mécanismes protecteurs durant le développement de l'athérosclérose.

En agissant sur le NO^{*}, la vitamine E peut restaurer les fonctions médiées par l'endothélium chez des patients avec de l'athérosclérose ou avec des facteurs de risque coronaire (141).

- Elle inhibe l'agrégation plaquettaire par différents mécanismes dont le principal est l'inhibition de la protéine kinase C (PKC) (93).
Egalement, par une expression augmentée de la phospholipase A₂ cytosolique et de la cyclooxygénase par différentes cellules (45), la vitamine E va augmenter la production par la cellule endothéliale de la prostacycline, un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire (264). Elle diminue aussi la production plaquettaire du thromboxane A₂, un activateur de l'agrégation plaquettaire (174).
Enfin, elle agit en modifiant la fluidité des membranes plaquettaires (243).
Cette réduction de l'agrégabilité plaquettaire est intéressante dans la mesure où l'athérosclérose est très certainement un processus pathologique multifocal, dans lequel l'agrégation plaquettaire joue très probablement un rôle notable, à la fois par le processus d'agrégation lui-même et par le relargage de divers produits (malondialdéhyde, enzymes) qui l'accompagne.
- La vitamine E inhibe l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales (171). Les études de culture cellulaire ont montré que le prétraitement des cellules endothéliales avec de l' α -tocophérol inhibe l'expression de molécules d'adhésion induite par les cytokines ou les LDL oxydées. L' α -tocophérol pourrait inhiber l'expression de ces molécules d'adhésion soit par action directe sur les espèces réactives de l'oxygène, soit par inhibition de la stimulation de la PKC.
En inhibant cette étape précoce de l'athérogenèse, la vitamine E pourrait prévenir la formation de la plaque athéroscléreuse.
L' α -tocophérol diminue aussi l'expression stimulus-induite des β 1 et β 2 intégrines sur les leucocytes et l'adhésion de ces cellules aux cellules endothéliales cultivées ; or l'adhésion des leucocytes à l'endothélium est une importante étape inaugurale dans l'athérogenèse.
De plus, les études histologiques démontrent que la rupture de la plaque athéroscléreuse a lieu au niveau de sites caractérisés par une grande population de cellules inflammatoires. Les effets de l' α -tocophérol pour modifier l'environnement inflammatoire de la paroi vasculaire devraient avoir des implications importantes pour les événements cliniques vasculaires (139).
- A des concentrations physiologiques, la vitamine E inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses par inhibition de la PKC (23). Or cette prolifération contribue à la maladie vasculaire, en effet les cellules musculaires lisses qui migrent dans l'intima du vaisseau constituent le principal type de cellules de la plaque athéroscléreuse et ces cellules sont un important déterminant de la stabilité des lésions (139).
- La vitamine E limite le métabolisme oxydatif des macrophages (249) or les macrophages se gonflent de cholestérol et d'esters de cholestérol avant de se transformer en cellules spumeuses.
- Elle diminue la production de O₂•- par les monocytes-macrophages en diminuant l'activité de la NADPH oxydase par un mécanisme dépendant de la PKC (104) or O₂•- joue un rôle primordial dans la formation des LDL oxydées.

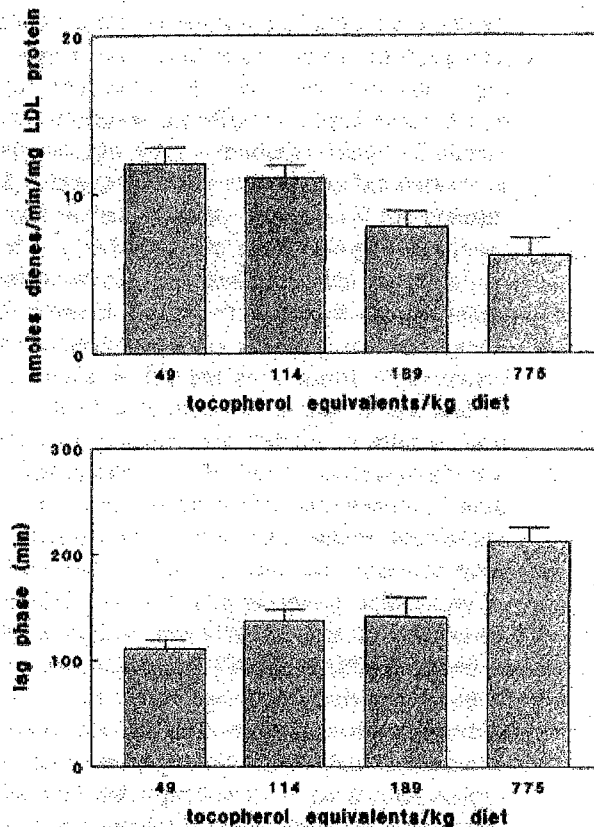
- Elle diminue la production par les monocytes de IL-1 β , substance proathérogène et proinflammatoire, par inhibition de la 5-lipoxygénase (68).
- Elle inhibe la phospholipase A2 plaquettaire de façon dose-dépendante et modifie donc le métabolisme des phospholipides ; elle a un rôle régulateur dans la libération de l'acide arachidonique.

Au vu de tout cela, il semblerait que la vitamine E possède des effets protecteurs vis à vis de l'athérosclérose, autant par ses propriétés antioxydantes que par ses autres propriétés mais tout ceci repose uniquement sur des études in vitro et il est nécessaire d'approfondir cela par des études animales et humaines.

4. Etudes utilisant des modèles animaux

De façon similaire à ce qui est observé chez l'Homme, la supplémentation en vitamine E du régime alimentaire d'un modèle animal comme le lapin se traduit par une augmentation de la résistance des LDL à une oxydation induite in vitro par le cuivre. La concentration de vitamine E dans les LDL a montré une corrélation positive significative avec la durée de la «lag phase» ($p < 0.01$) et une corrélation négative significative avec la vitesse d'oxydation maximum ($p < 0.05$) (Figure 52) (282).

Figure 52. Effet de la vitamine E alimentaire sur les paramètres de l'oxidabilité cuivre-induite des LDL in vitro. (282)



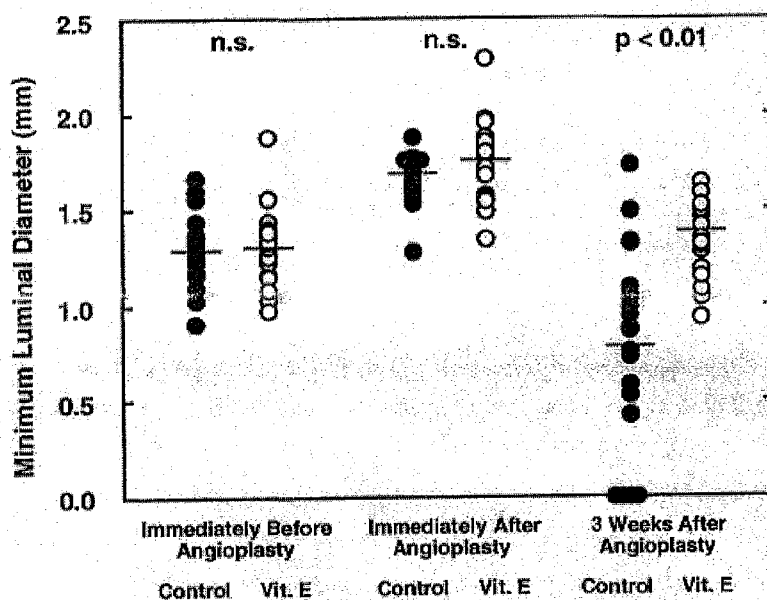
Chez des lapins recevant une alimentation riche en graisse, une moyenne de seulement 28% de la surface de l'intima était recouverte de plaques d'athérome chez les animaux supplémentés avec du sélénium et de la vitamine E contre 76% chez les animaux non supplémentés (286).

Dans une autre étude sur des lapins, on observait une inhibition significative (32%) du développement des premières lésions de l'aorte chez des lapins supplémentés avec de la vitamine E (281).

La majorité des études réalisées chez l'animal démontre le rôle positif de la vitamine E dans la réduction de la vitesse d'apparition ou de la sévérité d'une athérosclérose induite par le régime alimentaire.

Dans une étude sur les effets d'un prétraitement avec de la vitamine E (commençant 19 jours avant la procédure) sur la resténose après angioplastie dans des lésions athéroscléreuse établies chez des lapins, le prétraitement avec de la vitamine E inhibait de façon significative la resténose (Figure 53) (151).

Figure 53. Evaluation angiographique de l'angioplastie et les effets de la vitamine E sur la resténose. (151)

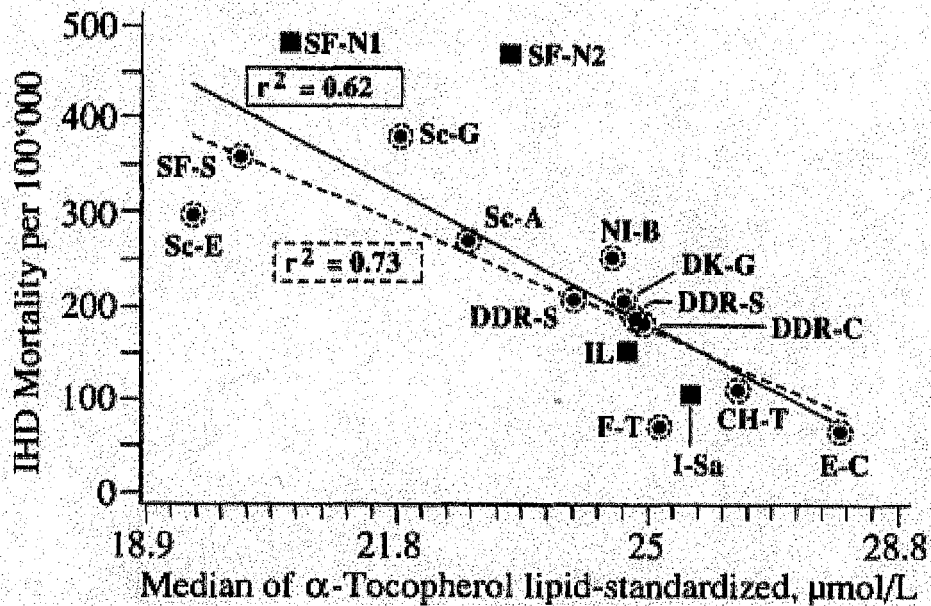


Les effets de la vitamine E et de la lovastatine, un médicament réduisant les taux de cholestérol, sur une athérosclérose expérimentale ont été évalués dans une étude sur des lapins nourris avec une alimentation riche en acides gras trans. La taille des plaques d'athérome de l'artère coronaire était nettement plus petite dans le groupe recevant de la vitamine E et de la lovastatine que dans celui recevant de la lovastatine ou celui sous placebo (151).

La supplémentation en vitamine E prévenait complètement l'athérosclérose induite par le cholestérol dans une autre étude sur des lapins (197).

Dans une autre étude, l'athérosclérose a été induite, dans un groupe de lapins, par un régime pauvre en vitamine E et contenant 2% de cholestérol. Les autres groupes ont reçu 2% de cholestérol plus 50 mg/kg de vitamine E ou 1% de probucol ou les 2. Après 4 semaines, le premier groupe a montré des lésions athérosclérotiques typiques et une activité augmentée de la PKC. La vitamine E a empêché les lésions athérosclérotique induites par le cholestérol et la stimulation de la PKC alors que le probucol n'était pas efficace. Ces résultats prouvent que l'effet protecteur de la vitamine E contre l'athérosclérose hypercholestérolémique n'est pas produit par un autre antioxydant tel que le probucol et ne peut, en conséquence, être joint aux propriétés antioxydantes de cette vitamine. Les effets observés au niveau des cellules du muscle lisse in vitro et ex vivo suggère une participation des événement de transduction du signal dans l'effet protecteur de la vitamine E contre l'athérosclérose (196).

Figure 54. Démonstration de l'existence d'une corrélation inverse entre la mortalité par cardiopathie ischémique entre 40 et 59 ans et les médianes des logarithmes des taux d' α -tocophérol, ajustés pour les taux de lipides. (99)



CH-T : Thone (Suisse) ; RDA-C, RDA-St et RDA-Sz : Cottbus, Schwedt et Schleiz (RDA) ; DK-G : Glostrup/Copenhague (Danemark) ; E : Catalogne (Espagne) ; F : Toulouse (France) ; IL : Tel-Aviv (Israël) ; I-Sa : Sapri (Italie) ; IN-B : Région semi-urbaine de Belfast (Irlande du nord) ; Sc-A, Sc-E et Sc-G : Aberdeen, Edimbourg et Glasgow (Ecosse) ; SF-N1, SF-N2 et SF-S : Carélie du Nord 1, région rurale (1983), Carélie du Nord 2, région semi-urbaine (1987) et région sud-ouest de la Finlande. (D'après l'American Journal of Clinical Nutrition, sous presse).

Les points (cerclés de pointillés) représentent les valeurs obtenues dans les 12 populations à taux moyen de cholestérol normal (compris entre 5,7 et 6,2 mmol/l) et la droite de régression correspondante est représentée en pointillés. Les carrés sont les valeurs obtenues dans les 4 régions à taux moyen de cholestérol inférieur ou supérieur à la normale. La droite de régression correspondant à l'ensemble des 16 populations est représentée sous forme d'un trait continu.

Tableau 30. Coefficients de corrélation partielle entre les concentrations en vitamine E du sérum et des LDL (ajustés pour les lipides) et la sévérité globale de la sténose coronaire. (296)

	All (n = 62)	Normolipidemic (n = 20)	Hyperlipidemic (n = 42)
Serum vitamin E/(cholesterol + triacylglycerol)	-0.137	-0.104	-0.092
LDL vitamin E/(cholesterol + triacylglycerol)	-0.477 ²	-0.399	-0.484 ¹

¹ The age of the patients had first been entered in the regression model.

² P < 0.001.

³ P < 0.01.

Chez des singes mâles recevant une alimentation favorisant l'athérosclérose, le pourcentage moyen de sténose était nettement plus faible chez les singes supplémentés en vitamine E que chez les singes non supplémentés. La sténose, dans le groupe d'animaux avec une athérosclérose établie, passait de 33% à 8% après 8 mois de supplémentation en vitamine E. D'après les chercheurs, les résultats montrent que la vitamine E peut être efficace dans la prévention et le traitement de l'athérosclérose (272).

Mais cet effet bénéfique n'est pas retrouvé par certains auteurs. Ainsi, Deedwania, chez des lapins supplémentés en vitamine E (410 UI/kg) et C pendant 10 semaines, constate qu'en dépit de niveaux significativement plus haut de vitamine E dans le plasma chez le groupe supplémenté, il n'y a d'amélioration dans le pourcentage de lésions lipidiques dans l'aorte ou les artères pulmonaires ni de différence dans les niveaux de cholestérol (64).

Ces distorsions peuvent être liées aux degrés variables d'hypercholestérolémies des animaux étudiés et aux différences des types et des quantités de suppléments vitaminiques administrés. Il se peut également que les effets de la vitamine E ne soient apparents que lors des stades précoces de l'athérogenèse, ou que pour des animaux dont les concentrations plasmatiques en cholestérol ne sont que modérément élevées (142).

5. Résultats des études épidémiologiques

Les études de population nous apportent tout un faisceau d'arguments en faveur du rôle protecteur des nutriments antioxydants en regard des facteurs de risque «classiques» de coronaropathies tels que consommation de tabac, hypertension, hyperlipémie, diabète, etc. Le problème est abordé avec les différents outils que nous fournit l'épidémiologie : études transversales, études écologiques ou transculturelles de corrélations entre apports moyens en antioxydants et taux de mortalité et/ou de morbidité par pays ou régions, études cas-témoins rétrospectives, études de cohorte et essais d'intervention randomisés.

L'étude transculturelle OMS/MONICA a été l'une des premières à souligner la relation inverse entre la concentration plasmatique d' α -tocophérol ajustée sur les lipides et la mortalité cardiovasculaire dans 16 populations (Figure 54) (99).

Ce résultat a été confirmé par des études cas-témoins, la vitamine E étant mesurée dans le plasma, les LDL ou les adipocytes. De plus, une étude récente a montré que le contenu des LDL en vitamine E, ajusté sur les lipides des LDL, est corrélé négativement au score de sténose (Tableau 30) (214).

Cependant, toutes ces études ne permettent pas de conclure à des relations de causes à effets ni de prendre en compte les facteurs de biais et de confusion.

Ainsi, après un bref aperçu de certaines études transversales faisant le lien entre le statut en vitamine E et des indicateurs d'athérosclérose, nous nous intéresserons plus particulièrement aux études de cohorte et aux essais d'intervention randomisés réalisés ces 10 dernières années.

5.1. Statuts en vitamine E et indicateurs d'atteintes cardio-vasculaires

La vitamine E apportée en suppléments intervient dans un sens bénéfique sur des manifestations ou des mécanismes pathologiques prenant place au niveau vasculaire. Les données dans ce domaine sont issues d'études de type transversal ou longitudinal à court terme.

Tableau 31. Moyenne par sujet (intervalle de confiance 95%) du changement du pourcentage de diamètre obstrué du vaisseau à cause de la sténose (pourcentage du diamètre de sténose, %S) déterminé par angiographie coronaire quantitative et divisé par une prise de haut et faible niveaux de supplémentation en vitamine E et C. (113)

Variable	Randomized Treatment		Supplementary Vitamin E*		Supplementary Vitamin C*	
	Drug (n=78)	Placebo (n=78)	High (n=29)	Low (n=127)	High (n=35)	Low (n=121)
All subjects						
All lesions	0.3 (-1.0 to 1.6)	2.7 (1.4 to 4.0)†	-0.8 (-2.4 to 0.9)	2.0 (1.0 to 3.1)†	0.5 (-1.7 to 2.6)	1.8 (0.8 to 2.8)
Lesions <50%S	1.2 (-0.3 to 2.7)	3.6 (2.1 to 5.1)§	-0.6 (-2.4 to 1.2)	3.1 (1.9 to 4.3)§	1.3 (-0.6 to 3.3)	2.7 (1.4 to 4.0)
Lesions ≥50%S	-4.3 (-6.4 to -2.3)	-0.8 (-3.4 to 1.7)¶	-2.4 (-6.3 to 1.5)	-2.4 (-4.3 to -0.5)	-4.4 (-8.2 to -0.6)	-1.9 (-3.8 to 0.0)
Drug group						
All lesions	...†	...	-3.4 (-5.4 to -1.3)	1.1 (-0.3 to 2.6)¶	-1.1 (-3.8 to 1.6)	0.8 (-0.7 to 2.3)
Lesions <50%S	-3.2 (-5.6 to -0.8)	2.2 (0.5 to 3.9)§	-0.1 (-2.4 to 2.2)	1.7 (-0.2 to 3.6)
Lesions ≥50%S	-6.2 (-9.8 to -2.6)	-4.0 (-6.4 to -1.6)	-8.4 (-12.0 to -4.4)	-3.4 (-5.7 to -1.0)
Placebo group						
All lesions	1.7 (-0.2 to 3.5)	2.9 (1.4 to 4.5)	2.8 (-0.6 to 6.2)	2.7 (1.3 to 4.1)
Lesions <50%S	1.8 (-0.1 to 3.8)	4.0 (2.2 to 5.8)	3.4 (0.2 to 6.7)	3.6 (1.9 to 5.3)
Lesions ≥50%S	0.3 (-5.5 to 6.2)	-1.1 (-3.9 to 1.7)	-1.3 (-6.7 to 4.2)	-0.7 (-3.6 to 2.1)

*High and low groups defined at 100 IU per day for vitamin E and 250 mg per day for vitamin C, respectively.

† P < .01.

‡ P < .04.

§ P < .02.

¶ P < .05.

‡ Ellipses indicate not applicable.

P < .03.

L'étude transversale «Edinburg Artery Study» (75) réalisée sur un échantillon de 1592 hommes et femmes âgés de 55 à 74 ans, a mis en évidence une relation positive significative entre un indicateur d'artériopathies périphériques (le rapport entre la pression systolique à la cheville et la pression systolique au bras) et la consommation de vitamine E indépendamment de la consommation de tabac et des apports en autres nutriments.

L'effet de la vitamine E a été également testé dans la prévention de la progression de l'athérosclérose coronaire. L'étude dite CLAS (Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study), sur environ 150 patients opérés pour un pontage coronarien et participant à un essai clinique d'une combinaison de 2 hypolipémiants (colestipol et niacine) a montré une diminution de la maladie coronaire (effet bénéfique sur la progression des atteintes coronaires ou de la gravité de la sténose) chez les hommes prenant spontanément plus de 100 UI/j de vitamine E (Tableau 31). Les effets, mesurés par 2 angiographies réalisées à 2 ans, ne sont détectables que pour les lésions légères et modérées et ne sont significatifs que pour le groupe recevant les hypolipémiants (113).

Ce résultat a été ultérieurement confirmé en l'absence de traitement hypolipémiant ; l'étude a montré également un taux de progression de l'épaisseur intima-média des carotides moindre chez les patients prenant plus de 100 UI/j de vitamine E, la relation n'étant significative que pour le groupe placebo (Tableau 32) (11).

Tableau 32. Taux annualisé de changement de l'épaisseur intima-média (mm/an) entre des groupes avec de hautes et faibles prises de vitamine E et C. (11)

Vitamin Intake	High*		Low*		P†
	No.	Mean±SD	No.	Mean±SD	
Supplementary vitamin E					
Drug group	11	-0.017±0.019 (-0.020±0.033)	62	-0.025±0.033 (-0.024±0.032)	.46 .71
Placebo group	11	0.008±0.023 (0.008±0.021)	62	0.023±0.020 (0.023±0.020)	.02 .03
All subjects	22	-0.005±0.025 (-0.004±0.036)	124	-0.001±0.036 (-0.001±0.035)	.52 .70
Supplementary vitamin C					
Drug group	18	-0.017±0.027 (-0.019±0.032)	55	-0.026±0.032 (-0.025±0.032)	.29 .50
Placebo group	11	0.017±0.018 (0.019±0.021)	62	0.022±0.022 (0.021±0.021)	.52 .71
All subjects	29	-0.004±0.029 (-0.005±0.036)	117	-0.001±0.036 (-0.001±0.035)	.64 .61

*High and low groups defined at 100 IU per day for vitamin E and 250 mg per day for vitamin C, respectively.

†Probability value obtained from two-sample t test (first entry) and from ANCOVA adjusted for total cholesterol, LDL cholesterol, and diastolic blood pressure at baseline (second entry).

Sur un échantillon américain de 6318 femmes et 4989 hommes, âgés de 45 à 64 ans, (ARIC Study = Atherosclerosis Risk in Communities Study), l'épaisseur intima-média des artères carotides est corrélée négativement avec les apports en nutriments antioxydants seulement entre 55 et 64 ans. Cette liaison est retrouvée dans les 2 sexes pour la vitamine C, après

Tableau 33. Moyenne ajustée de l'épaisseur de la paroi de l'artère carotide (mm) par groupe d'âge et quintile de prise alimentaire antioxydante : L'étude ARIC, 1986-1989, Femmes (A) et Hommes B. (148)

A.

Intake Level†	Age 45-54 y		Age 55-64 y	
	Mean (SEM)	Those on Special Diets ≤5 Years Omitted, Mean (SEM) (n=3103)	Mean (SEM)	Those on Special Diets ≤5 Years Omitted, Mean (SEM) (n=2282)
Vitamin C				
1	0.656 (0.008)	0.658 (0.006)	0.754 (0.009)	0.759 (0.009)
2	0.647 (0.005)	0.643 (0.006)	0.756 (0.008)	0.759 (0.009)
3	0.657 (0.005)	0.656 (0.006)	0.741 (0.008)	0.738 (0.009)
4	0.657 (0.005)	0.655 (0.005)	0.743 (0.008)	0.741 (0.008)
5	0.649 (0.004)	0.648 (0.004)	0.741 (0.006)	0.737 (0.006)
t test for linear trend	-0.32 (P=.75)	-0.28 (P=.78)	-1.64 (P=.10)	-2.34 (P=.019)
α-Tocopherol				
1	0.644 (0.006)	0.643 (0.006)	0.760 (0.009)	0.764 (0.010) [‡]
2	0.658 (0.005)	0.656 (0.006)	0.741 (0.008)	0.745 (0.009)
3	0.656 (0.005)	0.656 (0.006)	0.757 (0.008)	0.758 (0.009)
4	0.655 (0.005)	0.653 (0.006)	0.743 (0.009)	0.738 (0.010)
5	0.652 (0.004)	0.651 (0.004)	0.738 (0.005)	0.736 (0.006)
t test for linear trend	0.74 (P=.46)	0.79 (P=.43)	-1.48 (P=.14)	-2.14 (P=.033)
Provitamin A carotenoids				
1	0.657 (0.005)	0.655 (0.005)	0.746 (0.008)	0.751 (0.008)
2	0.652 (0.005)	0.650 (0.005)	0.750 (0.007)	0.754 (0.008)
3	0.652 (0.005)	0.652 (0.005)	0.745 (0.007)	0.746 (0.008)
4	0.654 (0.005)	0.654 (0.005)	0.739 (0.007)	0.732 (0.008)
5	0.648 (0.005)	0.648 (0.005)	0.744 (0.007)	0.741 (0.008)
t test for linear trend	-1.04 (P=.30)	-0.68 (P=.51)	-0.71 (P=.48)	-1.54 (P=.12)

*Means are adjusted for body mass index, age, serum glucose, diastolic blood pressure, systolic blood pressure, HDL cholesterol, LDL cholesterol, total caloric intake, cigarette use, race, and educational attainment.

†For Intake cutpoints see Table 3.

‡Indicates a statistically significant (P<.05) difference between the annotated quintile and the quintile designated by the superscript.

B.

Intake Level†	Age 45-64 y		Age 55-64 y	
	Mean (SEM)	Those on Special Diets ≤5 Years Omitted, Mean (SEM) (n=2343)	Mean (SEM)	Those on Special Diets ≤5 Years Omitted, Mean (SEM) (n=2162)
Vitamin C				
1	0.728 (0.008)	0.727 (0.008)	0.854 (0.011)	0.859 (0.011) [‡]
2	0.739 (0.007)	0.736 (0.008)	0.853 (0.010)	0.847 (0.011)
3	0.729 (0.007)	0.726 (0.007)	0.832 (0.010)	0.833 (0.011)
4	0.734 (0.007)	0.730 (0.007)	0.835 (0.010)	0.840 (0.011)
5	0.737 (0.006)	0.735 (0.006)	0.829 (0.008)	0.827 (0.008)
t test for linear trend	0.58 (P=.56)	0.41 (P=.69)	-2.10 (P=.036)	-2.11 (P=.035)
α-Tocopherol				
1	0.736 (0.008)	0.739 (0.008)	0.860 (0.011) [‡]	0.862 (0.012) [‡]
2	0.744 (0.007)	0.741 (0.008)	0.846 (0.011) [‡]	0.851 (0.011) [‡]
3	0.724 (0.007)	0.722 (0.007)	0.832 (0.011)	0.832 (0.011)
4	0.733 (0.008)	0.732 (0.008)	0.809 (0.011)	0.809 (0.011)
5	0.732 (0.006)	0.726 (0.006)	0.843 (0.008) [‡]	0.845 (0.008) [‡]
t test for linear trend	-0.82 (P=.41)	-1.35 (P=.18)	-2.05 (P=.040)	-1.52 (P=.13)
Provitamin A carotenoids				
1	0.736 (0.007)	0.735 (0.007)	0.852 (0.010)	0.849 (0.010)
2	0.733 (0.007)	0.731 (0.007)	0.853 (0.010)	0.854 (0.010) [‡]
3	0.736 (0.007)	0.731 (0.007)	0.826 (0.010)	0.824 (0.010)
4	0.742 (0.007) [‡]	0.739 (0.007)	0.836 (0.010)	0.841 (0.010)
5	0.722 (0.007)	0.720 (0.007)	0.829 (0.010)	0.828 (0.010)
t test for linear trend	-0.84 (P=.40)	-0.98 (P=.33)	-1.94 (P=.052)	-1.62 (P=.11)

*Means are adjusted for body mass index, age, serum glucose, diastolic blood pressure, systolic blood pressure, HDL cholesterol, LDL cholesterol, total caloric intake, cigarette use, race, and educational attainment.

†For Intake cutpoints see Table 4.

‡Indicates a statistically significant (P<.05) difference between the annotated quintile and the quintile designated by the superscript.

ajustement sur les autres facteurs de risque, et seulement chez les femmes pour la vitamine E, la corrélation avec les apports en β -carotène étant très faibles (Tableau 33 A et B) (148). Selon les auteurs de cette étude, ces données fournissent des arguments limités sur l'effet protecteur des vitamines E et C vis à vis de l'athérosclérose.

Récemment, l'étude française EVA (Etude sur le Vieillissement Artériel) portant sur 1187 hommes et femmes âgés de 59 à 71 ans, a montré également une relation significative inverse entre l'épaisseur intima-média des artères carotides et la concentration de vitamine E dans l'érythrocyte ; cette liaison reste significative même après ajustement sur les facteurs conventionnels de risque cardio-vasculaire (21).

Motoyama *et al* (180) montrent que la prise de 300 mg/j de *all-rac*-alphatocophérol acétate (300 UI/j) améliore la vasodilatation endothélium-dépendante de l'artère brachiale, elle-même corrélée avec celle des artères coronaires, chez des patients présentant un spasme coronaire angorique sans altération angiographiquement décelable du flux sanguin des coronaires.

Neunteufle *et al* (183) observent que la vitamine E à 300 UI/j, en traitement adjuvant de la simvastatine, améliore également la vasodilatation endothélium-dépendante de l'artère brachiale chez des patients hypercholestérolémiques.

Devaraj *et al* (70) supplémentent des volontaires sains à la dose de 800 mg/j de *RRR*-alphatocophérol acétate (1200 UI/j) pendant 8 semaines et observent que les monocytes isolés après la période de supplémentation présentent une moindre production d'espèces réactives de l'oxygène (la forme superoxyde $O_2^{\bullet-}$) et une moindre adhésion aux cellules endothéliales, 2 phénomènes impliqués respectivement dans l'oxydation des LDL et dans le passage des monocytes dans l'espace sous-endothélial des vaisseaux, tous 2 caractéristiques de la formation de la plaque d'athérome. La production d'une cytokine athérogénique (IL-1 β) est également diminuée.

Enfin, la diminution de l'agrégation plaquettaire, permettant d'abaisser ainsi le risque de formation du «clou plaquettaire» sur une lésion athérosclérotique, est optimale dès le plus faible apport de vitamine E (50 mg/j de d-alphatocophérol, soit 75 UI/j) dans l'étude récente de Mabile *et al* (167).

Ces résultats suggèrent que la vitamine E pourrait être utile chez les patients coronariens traités par des hypolipémiants, mais nécessitent confirmation par des essais randomisés en double aveugle.

5.2. Grandes études de cohorte sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire

Dans les études prospectives de cohorte, un groupe important d'individus est suivi dans le temps et, à la fin du suivi, l'incidence des événements cardiovasculaires chez les sujets ayant des apports ou des concentrations plasmatiques élevées en vitamine E est comparée à celle observée chez les individus ayant des apports ou des concentrations plasmatiques basses. Dans les études cas-témoins réalisées au sein de cohorte (*nested case-control study* des anglo-saxons), les concentrations plasmatiques en vitamines des prélèvements recueillis à l'inclusion sont comparées entre, d'une part, les sujets qui ont développé une maladie cardiovasculaire et, d'autre part, un échantillon apparié d'individus n'ayant pas présenté la maladie.

Tableau 34. Risque relatif de maladie coronaire, en fonction du groupe quintile concernant la prise de vitamine E parmi 39 910 hommes professionnels de santé. (217)

VARIABLE*	QUINTILE GROUP					P VALUE FOR TREND
	1	2	3	4	5	
Vitamine E — median intake (IU/day)	6.4	8.5	11.2	25.2	419	
Coronary disease — no. of cases	155	140	130	127	115	
Relative risk						
Age-adjusted	1.0	0.88	0.77	0.74	0.59	0.001
95% CI	—	0.70–1.10	0.61–0.98	0.59–0.93	0.47–0.75	
Multivariate	1.0	0.90	0.82	0.77	0.64	0.003
95% CI	—	0.71–1.14	0.64–1.07	0.60–0.98	0.49–0.83	
Multivariate with anti-oxidants	1.0	0.89	0.81	0.71	0.60	0.01
95% CI	—	0.70–1.14	0.62–1.05	0.54–0.92	0.44–0.81	
Carotene — median intake (IU/day)	3969	6019	8114	11,653	19,034	
Coronary disease — no. of cases	124	135	146	141	121	
Relative risk						
Age-adjusted	1.0	0.92	0.96	0.89	0.71	0.02
95% CI	—	0.73–1.18	0.75–1.22	0.70–1.14	0.55–0.92	
Multivariate	1.0	0.93	0.93	0.87	0.71	0.02
95% CI	—	0.72–1.20	0.72–1.20	0.67–1.15	0.53–0.96	
Multivariate with anti-oxidants	1.0	0.92	0.91	0.86	0.71	0.03
95% CI	—	0.71–1.18	0.70–1.18	0.65–1.13	0.53–0.86	
Vitamine C — median intake (mg/day)	92	149	218	392	1,162	
Coronary disease — no. of cases	118	133	159	137	120	
Relative risk						
Age-adjusted	1.0	0.99	1.11	0.94	0.83	0.15
95% CI	—	0.77–1.27	0.87–1.40	0.74–1.21	0.64–1.08	
Multivariate	1.0	1.02	1.15	1.02	0.89	0.10
95% CI	—	0.79–1.32	0.89–1.48	0.78–1.32	0.68–1.16	
Multivariate with anti-oxidants	1.0	1.08	1.32	1.26	1.25	0.98
95% CI	—	0.84–1.41	1.01–1.71	0.95–1.67	0.91–1.71	

- Deux grandes études prospectives réalisées à Harvard, aux Etats-Unis, ont analysé l'association entre la consommation d'antioxydants (apports alimentaires et supplémentation) et le risque de cardiopathie coronarienne : ce sont celles de Rimm et al (217) et de Stampfer et al (232), respectivement chez des hommes et des femmes.
 - Dans la première étude (217), en 1986, 39 910 hommes de 40 à 75 ans, professionnels de santé (Health Professionals Follow-up Study), qui n'avaient pas de maladie coronaire diagnostiquée ni de diabète ni d'hypercholestérolémie ont rempli un questionnaire alimentaire détaillé qui évaluait leur prise habituelle de vitamine C, carotène et vitamine E en plus d'autres éléments nutritifs.

Durant 4 ans de suivi, les chercheurs ont documenté 667 cas de maladie coronaire. Après contrôle pour l'âge et plusieurs facteurs de risque coronaire, on observe un risque inférieur de maladie coronaire parmi les hommes ayant des prises plus élevées de vitamine E (P= 0,003).

Pour les hommes consommant plus de 60 UI/j de vitamine E, le risque relatif multivariable était de 0,64 (intervalle de confiance (CI) de 95%, 0,49-0,83) par rapport à ceux consommant moins de 7,5 UI/j (Tableau 34).

Ceux qui prenaient des suppléments de vitamine E à des doses d'au moins 100 UI/j pendant au moins 2 ans avaient un risque relatif de cardiopathie coronarienne 37% moins élevé que ceux qui ne prenaient pas de suppléments de vitamine E. Il existerait une tendance à une diminution du risque cardiovasculaire avec la durée de la prise de compléments multivitaminiques. La diminution du risque serait significative après 10 ans. La prise de vitamine C ou de β -carotène n'a aucun effet.

En conclusion, ces données ne montrent pas de relation causale, mais elles fournissent l'évidence d'une association entre une prise élevée (supplémentation) de vitamine E et un risque inférieur de maladie coronaire chez les hommes.
 - Dans la deuxième étude (232), en 1980, 87 245 infirmières de 34 à 59 ans qui n'avaient pas de maladie cardiovasculaire diagnostiquée ni de cancer ont rempli un questionnaire alimentaire détaillé qui évaluait leur consommation d'un éventail d'éléments nutritifs dont la vitamine E.

Durant un suivi de 8 ans, on a documenté 552 cas de maladie coronaire majeure (437 infarctus du myocarde non fatal et 115 décès dus à une pathologie coronaire).

Par rapport aux femmes dans le plus bas cinquième de la cohorte en ce qui concerne la prise de vitamine E, celles dans le plus haut cinquième ont eu un risque relatif de maladie coronaire majeure de 0,66 (95% CI, 0,50-0,87) après réglage pour l'âge et le tabagisme (Tableau 35).

Dans cette étude, les femmes prenant des suppléments de vitamine E pendant plus de 2 ans présentaient un risque relatif de cardiopathie grave 41% plus faible (RR = 0,59, 95% CI, 0,38-0,91). Le risque ne diminuait pas chez les femmes prenant des suppléments de vitamine E pendant moins de 2 ans.

Des apports alimentaires élevés de vitamine E, n'étaient pas associés non plus à une réduction significative du risque, mais, même les apports alimentaires de vitamine E les plus élevés, étaient beaucoup plus faibles que les apports de consommatrices de suppléments. Il faut au moins des apports en vitamine E ≥ 100 UI/j pour voir une réduction du risque.

En conclusion, bien que ces données ne montrent pas une relation cause-effet, elles suggèrent que parmi les femmes d'un certain âge, l'utilisation de suppléments de vitamine E est associée à un risque réduit de maladie coronaire.

Tableau 36. Risque relatif de mortalité par maladie coronaire parmi des personnes dans des tertiles de prise alimentaire de vitamines antioxydantes. (145)

Tertile†	Men (n = 186 cases and 2,580 controls)						Women (n = 58 cases and 2,323 controls)					
	Carotenoids		Vitamin C		Vitamin E		Carotenoids		Vitamin C		Vitamin E	
	RR‡	95% CI‡	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI
Lowest	1.0		1.0		1.0		1.0		1.0		1.0	
Middle	1.06	0.74–1.50	0.87	0.61–1.25	0.97	0.67–1.40	1.46	0.82–2.61	0.51	0.26–0.99	0.73	0.38–1.39
Highest	1.02	0.70–1.48	1.00	0.68–1.45	0.68	0.42–1.11	0.62	0.30–1.29	0.49	0.24–0.98	0.35	0.14–0.88
<i>p</i> value for trend	0.36		0.94		0.01		0.60		0.06		<0.01	

* Adjusted for age, smoking, serum cholesterol, hypertension, body mass index, and energy intake.

† The tertiles are based on the distribution of the total study population. Tertile divisions are the following: carotenoids (µg of retinol equivalents) of ≤147, 148–258, and >258 in men and ≤182, 183–383, and >383 in women; vitamin C (mg) of ≤60, 61–85, and >85 in men and ≤61, 62–91, and >91 in women; vitamin E (mg) of ≤6.8, 6.9–8.9, and >8.9 in men and ≤5.3, 5.4–7.1, and >7.1 in women.

‡ RR, relative risk; CI, confidence interval.

Tableau 35. Risque relatif, ajusté pour l'âge, de maladie coronaire majeure en fonction du groupe quintile concernant la prise de vitamine E totale et la prise de vitamine E à partir de sources alimentaires. (232)

VARIABLE	QUINTILE GROUP FOR VITAMIN E INTAKE					P VALUE FOR TREND
	1	2	3	4	5	
Total intake (including supplements)						
Median (IU/day)	2.8	4.2	5.9	17	208	—
Range (IU/day)	1.2–3.5	3.6–4.9	5.0–8.0	8.1–21.5	21.6–1000	—
Age-adjusted relative risk	1.0	0.90	1.00	0.68	0.59	—
95% Confidence interval	—	0.70–1.16	0.78–1.27	0.52–0.89	0.45–0.78	<0.001
Relative risk adjusted for age and smoking	1.0	1.00	1.15	0.74	0.66	—
95% Confidence interval	—	0.78–1.28	0.90–1.48	0.57–0.98	0.50–0.87	<0.001
Dietary intake (without supplements)						
Median (IU/day)	2.6	3.6	4.4	5.4	7.7	—
Range (IU/day)	0.3–3.1	3.2–3.9	4.0–4.8	4.9–6.2	6.3–100	—
Age-adjusted relative risk	1.0	0.97	0.77	0.98	0.79	—
95% Confidence interval	—	0.75–1.26	0.59–1.01	0.77–1.26	0.61–1.03	0.12
Relative risk adjusted for age and smoking	1.0	1.04	0.87	1.14	0.95	—
95% Confidence interval	—	0.80–1.35	0.66–1.14	0.89–1.47	0.72–1.23	0.99

*Major heart disease includes nonfatal myocardial infarction and death due to coronary disease.

- L'association entre les apports alimentaires de vitamine C et E et de caroténoïdes et le risque ou la gravité des cardiopathies coronariennes a été évaluée dans l'étude de Knecht (145) qui comprenait une cohorte de 5133 hommes et femmes finlandais âgés de 30 à 69 ans, au départ sans maladie cardiaque.

En tout, 244 nouveaux cas de maladie coronaire fatale ont eu lieu pendant un suivi de 14 ans.

Le risque relatif de cardiopathie était 32% plus faible (RR = 0,68, $p < 0,01$) chez les hommes et 65% plus faible (RR = 0.35, $p < 0,01$) chez les femmes dont l'apport en vitamine E se situait dans le tertile supérieur par rapport au tertile inférieur (Tableau 36).

Le risque relatif de cardiopathie coronarienne était inférieur de 84% chez les femmes dont l'apport alimentaire de vitamine E et de caroténoïdes se situait dans le tertile supérieur et 83% plus faible chez les femmes dont l'apport de vitamine C et de vitamine E se situait dans le tertile supérieur.

En conclusion, cette étude aboutit à des conclusions similaires aux 2 études précédentes en ce qui concerne la relation entre la consommation de vitamine E et le risque de mortalité coronaire mais elle n'envisage pas le cas de la supplémentation en vitamine E.

Elle suggère aussi l'existence d'un rôle protecteur de la vitamine C et des caroténoïdes chez les femmes étudiées et d'un rôle protecteur des fruits et légumes, pris en quantités importantes, chez les hommes et les femmes.

De plus, si ces résultats supportent l'hypothèse que les vitamines antioxydantes protègent contre la maladie coronarienne, on ne peut exclure que les nourritures riches en ces micronutriments contiennent aussi d'autres constituants qui fournissent une protection.

Tableau 37. Risque relatif, ajusté pour l'âge et le sexe (95% CI) de décès en fonction de l'utilisation des suppléments de vitamine par 11 178 hommes et femmes. (163)

Vitamin supplement use in three independent models	All-cause mortality (n = 3490)		Coronary disease mortality (n = 1101)		Cancer mortality (n = 761)		Other mortality (n = 1719)	
	Number of events	RR (95% CI)	Number of events	RR (95% CI)	Number of events	RR (95% CI)	Number of events	RR (95% CI)
Model 1								
All users of E ¹	76	0.66 (0.53, 0.83)	19	0.53 (0.34, 0.84)	20	0.77 (0.49, 1.20)	38	0.67 (0.49, 0.93)
Model 2								
Both E and C	40	0.58 (0.42, 0.79)	10	0.47 (0.25, 0.87)	12	0.78 (0.44, 1.38)	19	0.54 (0.35, 0.87)
E alone	36	0.80 (0.57, 1.11)	9	0.64 (0.33, 1.24)	8	0.78 (0.39, 1.57)	19	0.86 (0.55, 1.36)
C alone	154	1.04 (0.89, 1.23)	46	1.00 (0.74, 1.34)	29	0.91 (0.63, 1.32)	81	1.10 (0.88, 1.38)
Vitamin/mineral	302	1.04 (0.93, 1.18)	105	1.14 (0.93, 1.40)	65	1.08 (0.83, 1.39)	143	0.99 (0.83, 1.17)
Other	106	1.16 (0.96, 1.41)	33	1.14 (0.80, 1.61)	14	0.74 (0.44, 1.26)	61	1.33 (1.03, 1.72)
None (referent)	2852	1.00	898	1.00	633	1.00	1396	1.00
Model 3								
E at 2 points ²	28	0.66 (0.45, 0.95)	5	0.37 (0.15, 0.90)	14	0.41 (0.15, 1.08)	4	0.93 (0.59, 1.46)

¹ Report of vitamin E supplement use at study baseline regardless of vitamin C supplement use compared with no vitamin supplement use.

² Report of vitamin E supplement use at both baseline and study inception 3 y earlier compared with no vitamin supplement use.

- L'étude de Lozonczy (163) réalisée aux Etats-Unis a examiné l'utilisation de suppléments de vitamine C et de vitamine E par rapport au risque de mortalité et si la vitamine C pouvait accroître l'effet de la vitamine E chez 11 178 personnes de 67 à 105 ans qui participaient à The Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly entre 1984 et 1993.

Les participants ont dû signaler tous les médicaments non sur ordonnance actuellement utilisés, y compris les suppléments vitaminiques.

Les personnes ont été définies comme utilisateurs de ces suppléments s'ils signalaient l'utilisation individuelle de vitamine E et/ou C, ne faisant pas partie de multivitamines.

Durant la période de suivi de 6 à 9 ans, il y a eu 3490 décès.

Cette étude montre qu'une mono-supplémentation en vitamine E (probablement ≥ 100 UI ; aucune information n'est donnée à propos de la forme de vitamine E utilisée, il est donc impossible de calculer l'équivalence en poids) diminue de 34% la mortalité quelle qu'en soit la cause (RR = 0,66 ; 95% CI, 0,53-0,83) et de 47% la mortalité coronarienne (RR = 0,53 ; 95% CI, 0,34-0,84) par rapport à l'absence de toute supplémentation vitaminique, après correction par les facteurs démographiques, le mode de vie et l'historique médical des individus (Tableau 37).

La mono-supplémentation en vitamine C n'a pas d'effet mais, associée à celle de la vitamine E, elle renforce l'effet positif de la vitamine E. On a un risque plus faible de mortalité totale (RR = 0,58 ; 95% CI, 0,42-0,79) et de mortalité coronaire (RR = 0,47 ; 95% CI, 0,25-0,87).

La prise de suppléments multivitaminiques, mais avec un apport en vitamine E ≤ 30 UI/j ne présente pas de lien avec la mortalité. Ces conclusions sont compatibles avec celles des personnes plus jeunes et suggèrent des effets protecteurs des suppléments en vitamine E chez le sujet âgé.

- Kushi (150), quant à lui, a étudié 34 486 femmes post-ménopausées aux Etats-Unis, sans cardiopathie coronarienne décelée, qui début 1986 ont rempli un questionnaire qui évaluait, parmi d'autres facteurs, leurs prises de vitamine A, E et C à partir de sources alimentaires et de suppléments.

Durant environ 7 ans de suivi, 242 femmes sont décédées de maladie coronaire.

Dans les analyses, ajustées pour l'âge et la prise alimentaire énergétique, la consommation de vitamine E apparaît pour être inversement associée avec le risque de décès par maladie coronaire. Cette association était particulièrement frappante dans le sous-groupe de 21 809 femmes qui ne consommaient pas de suppléments de vitamines. En effet, le risque relatif de décès par cardiopathies coronariennes était inférieur de 58% dans les 2 quintiles supérieurs de vitamine E alimentaire par rapport aux quintiles inférieurs (Tableau 38).

Bien qu'il y ait quelques preuves que l'apport de vitamine E sous forme de suppléments soit inversement relié au risque de décès par cardiopathie coronarienne, les chercheurs ont noté que les effets de fortes doses de suppléments et la durée de la supplémentation n'avaient pas pu être abordés de façon définitive. L'absence d'effets de la supplémentation en vitamine E pourrait être due, d'après les auteurs, soit à la faiblesse de l'effectif recevant une supplémentation, soit au fait que, les données sur la durée de la supplémentation faisant défaut, une proportion élevée de femmes prenant depuis peu de temps la supplémentation affaiblirait la relation.

La consommation alimentaire de vitamine C, folate ou β -carotène est également sans effet.

En conclusion, ces résultats suggèrent que chez les femmes ménopausées, la prise de vitamine E alimentaire est inversement associée avec le risque de décès par maladie

Tableau 38. Risque relatif (95% CI) de décès par maladie coronaire, en fonction du quintile concernant la prise de vitamine E à partir d'aliments parmi des femmes post-ménopausées qui ne prenaient pas de suppléments vitaminiques (1986-1992). (150)

VARIABLE	QUINTILE OF VITAMIN INTAKE FROM FOOD*					P VALUE FOR TREND
	1 (LOWEST)	2	3	4	5 (HIGHEST)	
Vitamin A†						
No. of deaths from CHD	25	40	50	24	35	
Vitamin A intake (IU/day)	≤6207	6208-8774	8775-11,965	11,966-16,755	≥16,756	
Relative risk (95% CI)						
Age- and energy-adjusted	1.0	1.44 (0.87-2.38)	1.70 (1.04-2.77)	0.77 (0.43-1.38)	0.99 (0.57-1.74)	0.25
Multivariate adjusted‡	1.0	1.59 (0.92-2.75)	1.76 (1.02-3.04)	0.94 (0.50-1.77)	1.25 (0.68-2.31)	0.83
Retinol†						
No. of deaths from CHD	36	24	33	50	31	
Retinol intake (IU/day)	≤925	926-1676	1677-3324	3325-4576	≥4577	
Relative risk (95% CI)						
Age- and energy-adjusted	1.0	0.57 (0.33-0.96)	0.73 (0.44-1.19)	1.16 (0.74-1.80)	0.63 (0.37-1.06)	0.87
Multivariate adjusted‡	1.0	0.51 (0.28-0.92)	0.81 (0.47-1.38)	1.12 (0.69-1.82)	0.60 (0.34-1.07)	0.91
Carotenoids†						
No. of deaths from CHD	28	38	43	29	36	
Carotenoid intake (IU/day)	≤4349	4350-5959	5960-8455	8456-13,026	≥13,027	
Relative risk (95% CI)						
Age- and energy-adjusted	1.0	1.26 (0.77-2.06)	1.32 (0.81-2.15)	0.87 (0.51-1.48)	0.96 (0.56-1.63)	0.34
Multivariate adjusted‡	1.0	1.21 (0.71-2.06)	1.33 (0.78-2.23)	1.00 (0.56-1.78)	1.19 (0.67-2.12)	0.89
Vitamin E§						
No. of deaths from CHD	36	30	36	25	35	
Vitamin E intake (IU/day)	≤4.91	4.92-6.24	6.25-7.62	7.63-9.63	≥9.64	
Relative risk (95% CI)						
Age- and energy-adjusted	1.0	0.68 (0.42-1.12)	0.71 (0.43-1.17)	0.42 (0.24-0.75)	0.42 (0.22-0.82)	0.008
Multivariate adjusted‡	1.0	0.70 (0.41-1.18)	0.76 (0.44-1.29)	0.32 (0.17-0.63)	0.38 (0.18-0.80)	0.004
Vitamin C¶						
No. of deaths from CHD	23	28	26	24	40	
Vitamin C intake (mg/day)	≤87.3	87.4-120.5	120.6-151.7	151.8-196.2	≥196.3	
Relative risk (95% CI)						
Age- and energy-adjusted	1.0	1.11 (0.64-1.93)	0.96 (0.55-1.70)	0.84 (0.47-1.51)	1.27 (0.72-2.23)	0.60
Multivariate adjusted‡	1.0	1.25 (0.68-2.30)	1.15 (0.61-2.15)	0.92 (0.48-1.78)	1.43 (0.75-2.70)	0.47

* There were approximately equal numbers of women in each quintile in each analysis.

† In the age- and energy-adjusted analyses, this cohort included 22,790 women, with 174 deaths from coronary heart disease; in the multivariate analyses, the cohort included 20,572 women, with 149 deaths from coronary heart disease.

‡ Adjusted for the covariates listed in the second footnote to Table 2.

§ In the age- and energy-adjusted analyses, this cohort included 21,809 women, with 162 deaths from coronary heart disease; in the multivariate analyses, the cohort included 19,687 women, with 138 deaths from coronary heart disease.

¶ In the age- and energy-adjusted analyses, this cohort included 18,905 women, with 141 deaths from coronary heart disease; in the multivariate analyses, the cohort included 17,107 women, with 122 deaths from coronary heart disease.

coronaire et que de telles femmes peuvent abaisser leur risque sans utiliser de suppléments vitaminiques.

Ces 5 premières études prospectives ont utilisé, comme indicateur de statut en vitamine E, l'estimation des apports alimentaires au moment de l'inclusion des sujets dans l'étude. Toutes ont montré que des apports élevés en vitamine E, venant de l'alimentation ou des suppléments, sont associés avec une réduction significative de l'incidence de la maladie cardiovasculaire mesurée par la mortalité et/ou la morbidité générale ou spécifique, en tenant compte des autres facteurs de risque cardiovasculaire. Néanmoins, il faut souligner que ces résultats n'apparaissent en général que pour des doses ≥ 100 UI/j (c'est à dire plutôt à la suite de supplémentation) et sur une période d'au moins 2 ans.

La réduction du risque relatif de maladies cardiovasculaires est comprise entre 31 et 65% pour des différences de niveau d'apports d'environ 1,3 à 5,7 fois (125).

Par contre, les résultats d'une étude plus récente chez des sujets âgés (Etude de Rotterdam) (144) n'ont montré aucune association entre la prise diététique de vitamine E et le risque d'infarctus du myocarde.

Le deuxième indicateur de statut en vitamine E utilisé dans les études prospectives de population est le niveau d' α -tocophérol mesuré dans le sang. Contrairement aux études précédentes, les 2 études cas-témoins effectuées au sein de cohortes en Finlande et aux Pays-Bas (222), (147), en prenant en compte les concentrations de vitamine E des prélèvements à l'inclusion, n'ont pas montré d'associations significatives entre concentrations sériques d' α -tocophérol et risque de décès par maladies cardiovasculaires. Cependant ce type d'étude repose sur des dosages effectués sur des prélèvements âgés de 7 à 9 ans où les phénomènes de dégradation de l' α -tocophérol au cours du temps peuvent diminuer la force des liaisons, et sur un seul prélèvement sanguin qui n'est pas représentatif du statut en α -tocophérol à long terme.

Au vu de tout cela, la vitamine E semble diminuer le risque de décès par maladie cardiovasculaire mais les recommandations d'ordre public en ce qui concerne l'utilisation de suppléments en vitamine E devraient attendre les résultats d'études supplémentaires ; des épreuves randomisées de vitamine E dans la prévention primaire et secondaire de la maladie coronaire sont ainsi conduites.

5.3. Etudes d'intervention nutritionnelle randomisées

S'appuyant sur les résultats de plusieurs études montrant que la vitamine E diminue la sensibilité des LDL à l'oxydation et sur le grand nombre de données épidémiologiques animales et humaines relativement consistantes montrant que la vitamine E et d'autres antioxydants réduisent le risque ou la progression des cardiopathies coronariennes, un nombre limité d'études d'intervention, avec des résultats controversés, a été réalisé pour évaluer l'effet spécifique des suppléments antioxydants sur le risque ou la progression des cardiopathies dans différents groupes.

En effet, les études d'observation, même si elles prennent en compte la plupart du temps les facteurs de risque cardiovasculaire, comportent des biais liés aux comportements de santé associés aux prises alimentaires et à la consommation de suppléments. Seules les études randomisées en double aveugle portant sur des échantillons de taille importante permettent d'estimer, avec un minimum de biais, l'efficacité d'une supplémentation vitaminique dans la prévention des maladies cardiovasculaires. Dans la littérature les premiers grands essais de ce type ont été mis en place avec l'objectif principal de quantifier l'efficacité de la

Tableau 39. Risque relatif de décès par cause (95% CI) selon le type de supplémentation en vitamines et minéraux. (18)

Cause of death	n	Factor*							
		A		B		C		D	
		RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI
Total	2127	1.00	0.92-1.09	0.97	0.89-1.06	1.01	0.93-1.10	0.91	0.84-0.99
Cancer	792	0.97	0.85-1.12	0.98	0.85-1.13	1.06	0.92-1.21	0.87	0.75-1.00
Esophageal	360	0.93	0.76-1.15	0.90	0.73-1.11	1.05	0.85-1.29	0.96	0.78-1.18
Stomach	331	1.03	0.83-1.28	1.00	0.81-1.24	1.09	0.88-1.36	0.79	0.64-0.99
Cardia	253	1.22	0.95-1.56	1.03	0.80-1.30	1.07	0.84-1.37	0.82	0.64-1.04
Noncardia	78	0.59	0.37-0.93	0.94	0.60-1.47	1.17	0.75-1.82	0.72	0.46-1.14
Esophageal/gastric cardia	613	1.04	0.89-1.22	0.95	0.81-1.11	1.06	0.90-1.24	0.90	0.77-1.05
Other	101	0.94	0.64-1.39	1.24	0.84-1.84	0.98	0.66-1.45	0.80	0.54-1.18
Cerebrovascular	523	0.99	0.84-1.18	0.93	0.79-1.11	1.04	0.88-1.24	0.90	0.76-1.07
Other	812	1.04	0.91-1.20	1.00	0.87-1.14	0.94	0.82-1.08	0.96	0.84-1.11

* A = retinol, zinc; B = riboflavin, niacin; C = vitamin C, molybdenum; and D = beta carotene, vitamin E, selenium.

supplémentation sur le risque de cancer ; cependant, le recueil de données suffisamment large a permis d'étendre l'analyse à l'incidence ou la progression des cardiopathies coronariennes et à la mortalité totale et spécifique par maladie cardiovasculaire.

Ces essais se sont adressés à des échantillons de grande taille issus de populations très différentes : fumeurs (ATBC), population de la province du Linxian où les apports alimentaires en micronutriments sont limités, patients atteints d'athérosclérose coronarienne (CHAOS).

Bien que ce type d'études d'intervention procure des données importantes pour l'évaluation des effets bénéfiques potentiels des antioxydants contre le développement ou la progression des cardiopathies coronariennes, elles ont leurs limites et devraient être considérées comme un élément parmi d'autres dans l'ensemble des données scientifiques disponibles.

5.3.1. Linxian General Population Trial

La première étude en population générale, l'étude du Linxian (18), a cherché à déterminer les effets d'une supplémentation en vitamine E, bêta-carotène et sélénium sur l'incidence ou la mortalité par cancers ainsi que sur la mortalité par d'autres maladies.

Dans ce comté de Linxian, en Chine, les habitants ont l'un des taux les plus élevés de cancers œsophagien et gastrique dans le monde et leurs apports alimentaires en antioxydants sont bien inférieurs à ceux que l'on observe dans les pays occidentaux.

29 584 adultes, dénués de manifestations pathologiques, âgés de 40 à 69 ans ont été recrutés en 1985 dans 4 communes du Linxian et ont été répartis au hasard dans 4 groupes (A, B, C et D). Le groupe D a reçu, de mars 1986 à mai 1991, une supplémentation comprenant : 30 mg/j d'alphatocophérol (= 30UI/j), 50 µg/j de sélénium et 15 mg/j de bêta-carotène, les autres groupes ont reçu d'autres suppléments en vitamines et minéraux.

Pendant la période de suivi de 5 ans, il y a eu 2127 décès (32% : cancer de l'œsophage ou de l'estomac ; 25% : maladie cérébrovasculaire).

Les résultats montrent que la supplémentation en vitamine E, sélénium et bêta-carotène entraîne une diminution de 10% (à la limite de la signification statistique, RR = 0.90, 95% CI, 0.76-1.07) de la mortalité cérébrovasculaire et une diminution significative de la mortalité toutes causes confondues (principalement due à la régression des cancers de l'estomac) (Tableau 39).

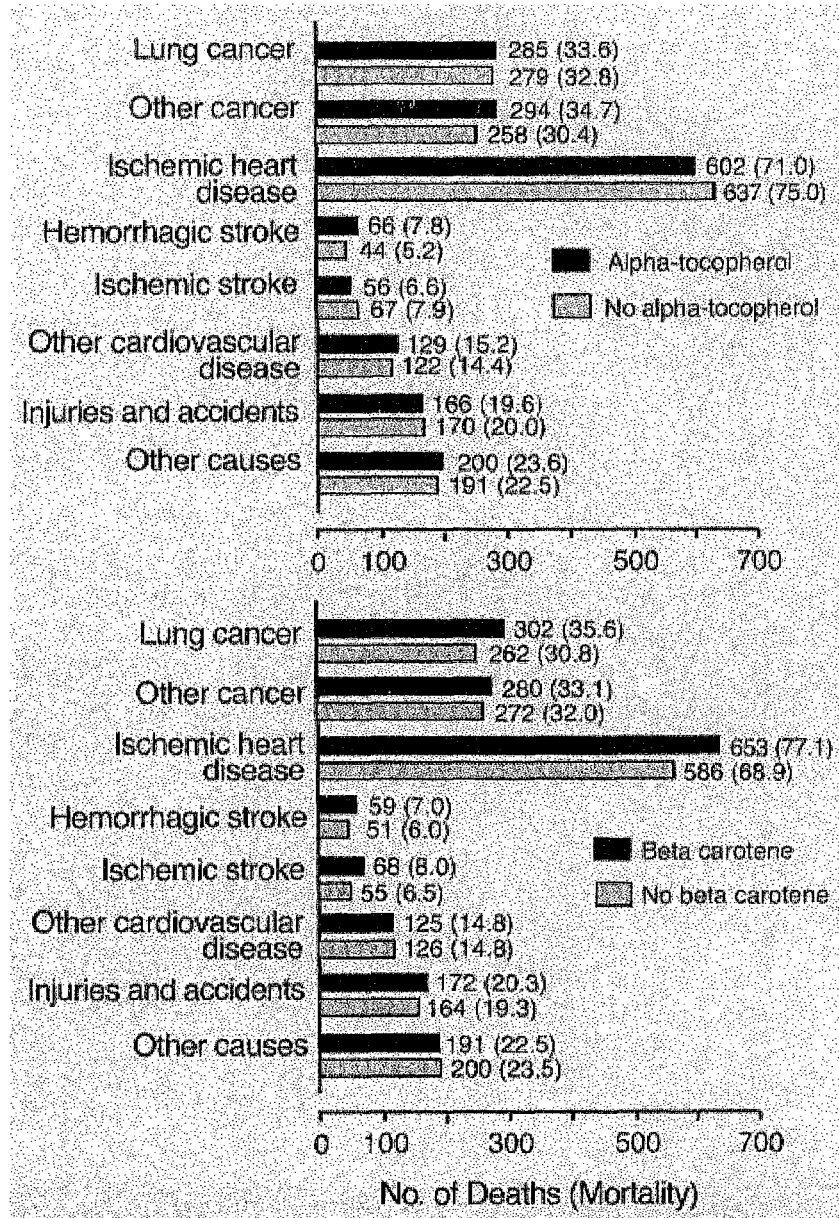
En conclusion, cette supplémentation en vitamine E, sélénium et bêta-carotène entraîne une réduction du risque de cancer, on observe aussi une tendance non significative de la réduction de la mortalité par maladies cérébrovasculaires mais qui ne peut être attribuée à aucun des composants en particulier. Cependant, du fait de l'état de santé précaire de la population témoin, ces observations ne peuvent avoir qu'une valeur limitée.

5.3.2. The Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study (ATBC)

L'étude dite ATBC (254) avait pour objectif principal d'examiner l'effet d'une faible supplémentation en vitamine E (all-rac- α -alphatocophérol acétate, 50 mg/j soit 50 UI/j) et/ou bêta-carotène (20 mg/j) sur le risque de cancer du poumon chez des fumeurs, son objectif secondaire étant d'examiner les conséquences de cette supplémentation sur le risque d'autres cancers ou de pathologies non cancéreuses.

29 133 hommes fumeurs âgés de 50 à 69 ans vivant dans le sud et l'ouest de la Finlande, ont été divisés en 4 groupes d'environ 7300 sujets : vitamine E, vitamine E + bêta-carotène, bêta-carotène, placebo.

Figure 55. Décès et taux de mortalité (pour 10 000 personnes/an), selon la cause de décès, parmi les participants qui recevaient des suppléments de vitamine E et ceux qui n'en recevaient pas (tableau supérieur) et parmi les participants qui recevaient des suppléments de bêta-carotène et ceux qui n'en recevaient pas (tableau inférieur).(254)



Les sujets avaient en moyenne fumé 20 cigarettes par jour depuis 36 ans à l'inclusion dans le protocole et ils ont reçu, pendant 5 à 8 ans, la supplémentation décrite ci-dessus.

L'absence d'interaction entre les 2 supplémentations a conduit les auteurs à comparer les résultats obtenus dans le cas de la supplémentation en vitamine E (accompagnée ou non de bêta-carotène) à ceux obtenus en l'absence de supplémentation en vitamine E (avec ou sans bêta-carotène), soit environ 14 500 sujets par groupe ainsi étudié. Les 2 résultats essentiels furent l'absence d'effet de la vitamine E sur le risque de cancer du poumon et l'augmentation du risque liée à la supplémentation en bêta-carotène (+ 18%).

La vitamine E a peu d'effet sur la mortalité totale (RR= 1.02 ; 0.95-1.09) et cardiovasculaire (RR = 0.98 ; 0.89-1.08). Le taux de mortalité par ischémie cardiaque a eu tendance à diminuer avec la vitamine E (de 75 à 71 décès pour 10 000 personnes/an), et à augmenter avec le bêta-carotène (de 69 à 77 décès pour 10 000 personnes/an), tandis que le taux de mortalité par congestion cérébrale (ischémique et hémorragique) n'a pas été modifié (il existerait une tendance à l'augmentation pour la forme hémorragique (22 décès de plus, RR = 1.49 ; 1.03-3.17) compensée par une diminution, seulement avec la vitamine E, pour la forme ischémique (11 décès de moins), mais l'incidence de ces manifestations, inférieure à 10 pour 10 000 personnes/an, est trop faible pour être analysée statistiquement) (Figure 55).

Cette étude a donné lieu à une autre publication (211) focalisée sur 1862 sujets cardiaques de la même population qui ont reçu 50 mg/j de vitamine E et 20 mg/j de bêta-carotène pendant environ 5 ans. Il s'agit donc dans ce cas d'une intervention en prévention secondaire. La vitamine E a abaissé de 38% les ischémies cardiaques non fatales, mais n'a pas modifié la mortalité par infarctus du myocarde. En revanche, le résultat obtenu avec le bêta-carotène est réellement préoccupant : bien qu'il abaisse de 33% à la limite de la signification statistique, les ischémies non fatales, il augmente de 75% la mortalité par infarctus.

Les sujets de l'étude ATBC ne présentant aucune atteinte myocardique (274) ou présentant des manifestations angineuses légères (212) ont été également suivis. Dans le premier cas, 27271 sujets ont reçu 50 mg/j de vitamine E et 20 mg/j de bêta-carotène pendant environ 6 ans et il a été possible de confirmer l'absence d'effet de la supplémentation en prévention primaire. Au niveau faible d'apport utilisé, la vitamine E est sans effet statistiquement démontrable sur les événements ischémiques majeurs (décès par infarctus du myocarde et/ou ischémies myocardiques non fatales). Dans le second cas, 1795 sujets ont reçu 50 mg/j de vitamine E et 20 mg/j de bêta-carotène ; ce niveau d'apport est sans effet sur les patients angineux et ne modifie pas le niveau de gravité des manifestations.

Enfin, on a examiné les effets d'une supplémentation en vitamine E (50 mg/j), bêta-carotène (20 mg/j) ou les 2 sur l'incidence de l'angine de poitrine, chez des hommes sans maladie coronaire connue.

Sur les 29 133 sujets de l'étude ATBC, 22 269 sujets sont rentrés dans les critères et ont participé à cette étude (210).

Pendant un suivi de 4,7 ans, 1983 nouveaux cas d'angine de poitrine ont été détectés.

Comparé aux sujets non supplémentés en vitamine E, les sujets supplémentés en vitamine E ont montré une réduction de l'incidence de l'angine de poitrine (RR = 0.91 ; 95% CI, 0.83-0.99) (Tableau 40).

Figure 56. L'analyse de survie de Kaplan-Meier pour les événements cardiovasculaires majeurs, les infarctus du myocarde non mortels et les décès cardiovasculaires. (244)

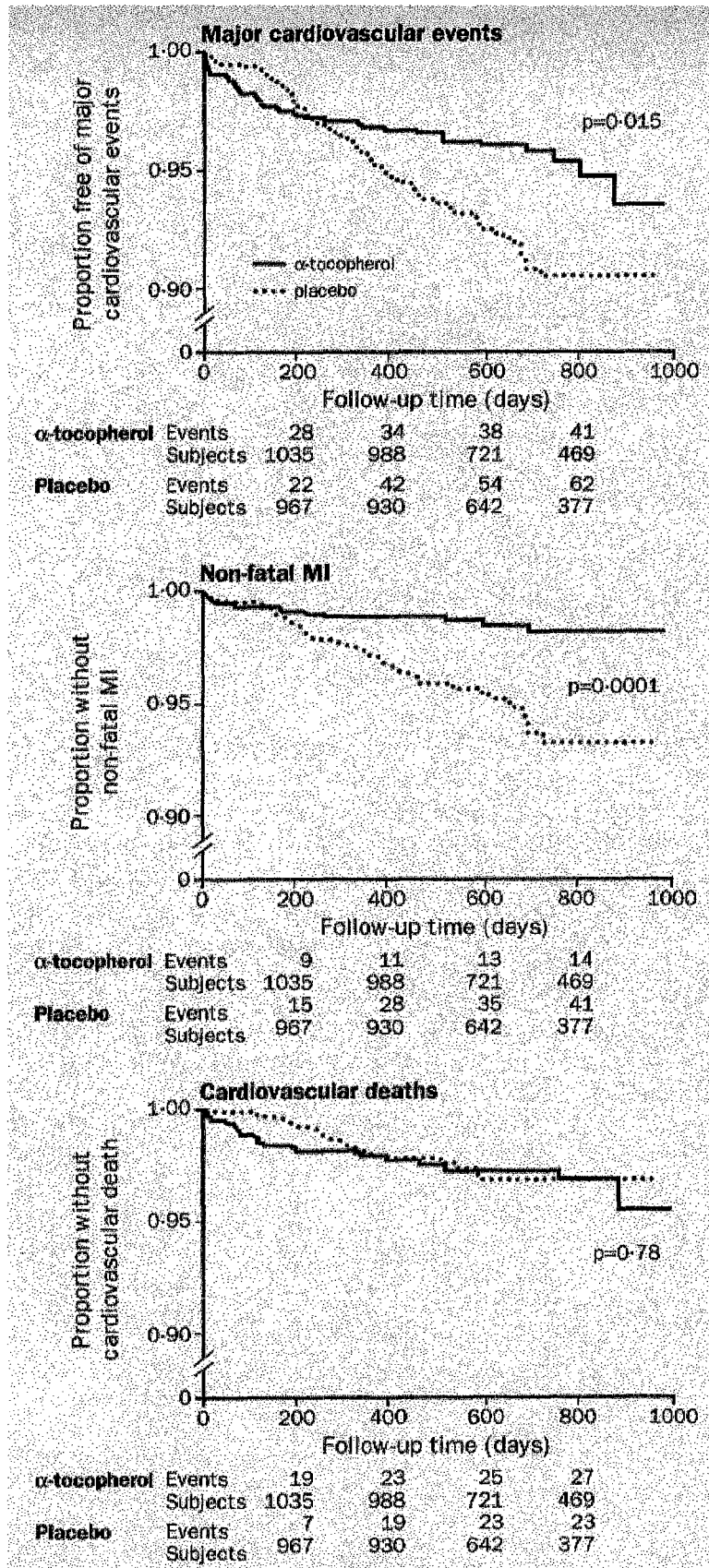


Tableau 40. Incidence et risque relatif d'angine de poitrine en fonction de la supplémentation avec de la vitamine E ou du bêta-carotène. (210)

Supplémentation	No. of Cases	Incidence per 1000 Person-Years	Relative Risk (95% Confidence Interval)
Alpha tocopherol	948	19.6	0.91 (0.83-0.99)
No alpha tocopherol	1035	21.5	1.00
Beta carotene	1020	21.2	1.06 (0.97-1.16)
No beta carotene	963	20.0	1.00

En conclusion, les résultats des essais ATBC sont en contradiction avec les données des études épidémiologiques prospectives. Le seul résultat positif porte sur la réduction de l'incidence de l'angine de poitrine dans le groupe supplémenté avec 50 mg/j de vitamine E.

5.3.3. Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS)

Parmi les essais de prévention secondaire, portant sur des patients déjà porteurs d'affections cardiovasculaires, on a l'étude CHAOS (244).

En Angleterre, cette étude randomisée a évalué l'effet d'une supplémentation à haute doses en vitamine E ou d'un placebo sur le risque d'infarctus du myocarde et le décès cardiovasculaire chez des patients chez qui une athérosclérose coronarienne avait été diagnostiquée par angiographie.

Dans cette étude randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, 2002 patients ont été inscrits et suivis pendant une moyenne de 510 jours (3 à 981 jours).

1035 patients ont reçu de alpha-tocophérol (des capsules contenant 800 UI/j pour les 546 premiers patients ; 400 UI/j pour les autres) ; 967 patients ont reçu des capsules identiques de placebo.

Les résultats apparemment semblable pour les 2 doses de vitamine E ont montré que la supplémentation en vitamine E réduisait de façon significative le risque de premier accident d'affection cardiaque et d'infarctus du myocarde non mortel de 47% (RR = 0.53 ; 95% CI 0.34-0.83 ; p = 0.005).

Ce bénéfice observé de la vitamine E était dû à une diminution de 77% du risque d'infarctus du myocarde non mortel (14 vs 41 ; RR = 0.23 ; 0.11-0.47 ; p = 0.005). Cet effet du traitement apparaissait après 200 jours (Figure 56).

La mortalité totale par maladie cardiovasculaire était légèrement mais non significativement plus élevée (27 vs 23 ; RR = 1.18 ; 0.62-2.27 ; p = 0.61) dans le groupe supplémenté en vitamine E, la plupart des décès survenant au cours des 200 premiers jours de suivi (Tableau 41).

En conclusion, les chercheurs ont noté que c'était la première étude d'intervention sur la vitamine E à montrer une réduction cliniquement significative de l'infarctus du myocarde non fatal avec des effets bénéfiques évidents après 1 an de traitement. L'effet du traitement de la vitamine E sur les décès cardiovasculaires exige davantage d'études.

Mais ces résultats ont été remis en cause en particulier du fait de problèmes méthodologiques de suivi non systématique des patients ne permettant pas de comptabiliser les infarctus silencieux et de la compliance au traitement trop faible, environ 50% (191).

Tableau 42. Profil d'efficacité d'ensemble du traitement par la vitamine E (A) et par la vitamine E + AGPI n-3 (B). (101)

A.

	All (n=11 324)	Two-way analysis			Four-way analysis		
		Vitamin E (n=5666)	Control (n=5668) (95% CI)	Relative risk	Vitamin E (n=2830)	Control (n=2828)	Relative risk (95% CI)
Combined endpoints							
Death, non-fatal MI, and non-fatal stroke	1500 (13.3%)	730 (12.9%)	770 (13.6%)	0.95 (0.86-1.05)	371 (13.1%)	414 (14.6%)	0.89 (0.77-1.03)
Cardiovascular death, non-fatal MI, and non-fatal stroke	1155 (10.2%)	571 (10.1%)	584 (10.3%)	0.98 (0.87-1.10)	286 (10.1%)	322 (11.4%)	0.88 (0.75-1.04)
Secondary analyses							
All fatal events	1017 (9.0%)	488 (8.6%)	529 (9.3%)	0.92 (0.82-1.04)	252 (8.9%)	293 (10.4%)	0.86 (0.72-1.02)
Cardiovascular deaths	639 (5.6%)	310 (5.5%)	329 (5.8%)	0.94 (0.81-1.10)	155 (5.5%)	193 (6.8%)	0.80 (0.65-0.99)
Cardiac death	520 (4.6%)	247 (4.4%)	273 (4.8%)	0.91 (0.76-1.08)	127 (4.5%)	165 (5.8%)	0.77 (0.61-0.97)
Coronary death	479 (4.2%)	228 (4.0%)	251 (4.4%)	0.91 (0.76-1.09)	114 (4.0%)	151 (5.3%)	0.75 (0.59-0.96)
Sudden death	286 (2.5%)	132 (2.3%)	154 (2.7%)	0.86 (0.68-1.08)	65 (2.3%)	99 (3.5%)	0.65 (0.48-0.89)
Other deaths	378 (3.3%)	178 (3.1%)	200 (3.5%)	0.89 (0.73-1.09)	97 (3.4%)	100 (3.5%)	0.96 (0.73-1.28)
Non-fatal cardiovascular events	578 (5.1%)	294 (5.2%)	284 (5.0%)	1.04 (0.88-1.22)	147 (5.2%)	144 (5.1%)	1.02 (0.81-1.28)
Other analyses							
CHD death and non-fatal MI	909 (8.0%)	454 (8.0%)	455 (8.0%)	1.00 (0.88-1.14)	226 (8.0%)	259 (9.2%)	0.87 (0.73-1.04)
Fatal and non-fatal stroke	178 (1.6%)	83 (1.5%)	95 (1.7%)	0.87 (0.65-1.17)	39 (1.4%)	41 (1.5%)	0.95 (0.61-1.47)

MI=myocardial infarction; CHD=coronary heart disease.

Patients with two or more events of different types appear more than once in columns but only once in rows.

B.

	n-3 PUFA plus vitamin E (n=5666)	Control (n=2828)	Relative risk (95% CI)
Main endpoints			
Death, non-fatal MI, and non-fatal stroke	359 (12.7%)	414 (14.6%)	0.86 (0.74-0.99)
Cardiovascular death, non-fatal MI, and non-fatal stroke	285 (10.1%)	322 (11.4%)	0.88 (0.75-1.03)
Secondary analyses			
All fatal events	236 (8.3%)	293 (10.4%)	0.80 (0.67-0.95)
Cardiovascular deaths	155 (5.5%)	193 (6.8%)	0.80 (0.65-0.99)
Cardiac death	120 (4.2%)	166 (5.8%)	0.72 (0.57-0.91)
Coronary death	114 (4.0%)	151 (5.3%)	0.75 (0.59-0.96)
Sudden death	67 (2.4%)	99 (3.5%)	0.67 (0.49-0.92)
Other deaths	81 (2.9%)	100 (3.5%)	0.80 (0.60-1.08)
Non-fatal cardiovascular events	147 (5.0%)	144 (5.1%)	1.01 (0.80-1.27)
Other analyses			
CHD death and non-fatal MI	228 (8.1%)	259 (9.2%)	0.87 (0.73-1.04)
Fatal and non-fatal stroke	44 (1.6%)	41 (1.5%)	1.06 (0.70-1.63)

MI=myocardial infarction; CHD=coronary heart disease.

Patients with two or more events of different types appear more than once in columns but only once in rows.

Tableau 41. Distribution des infarctus du myocarde non mortels et des décès par cause dans chaque groupe de traitement. (244)

	ICD-9 code	α -tocopherol group (n=1035)	Placebo group (n=967)
Non-fatal MI	410	14	41
Cardiovascular death			
Fatal MI	410	18	13
Left ventricular failure	428	5	8
Stroke	434	1	1
Ruptured AAA	441-3	2	0
Cardiac arrhythmia	427	1	1
Total cardiovascular deaths		27	23
Other causes of death			
Pulmonary embolism	415	3	1
Septicaemia	38	2	0
Bowel carcinoma	150-159	4	1
Unknown	..	0	1
Total deaths	..	36	26

5.3.4. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI)

Une étude italienne, l'étude de prévention GISSI a été publiée il y a peu de temps (101).

Elle examine l'effet, en prévention secondaire, de la prise journalière séparée ou simultanée d'esters éthyliques d'acides eicosapentaénoïque et docosahexaénoïque de la famille n-3 et de all-rac-alpha-tocophérol sur la morbidité-mortalité chez des patients ayant eu depuis moins de 3 mois un infarctus du myocarde.

Sur 11 324 patients, 2836 ont reçu 1g/j d'AGPI n-3, 2830 ont reçu 300 mg/j de vitamine E, 2830 ont reçu les deux et 2828 n'ont reçu aucune supplémentation (groupe témoin) et ceci pendant 3,5 ans.

Les patients sont suivis médicalement tout au long de l'étude : 80-90% reçoivent des anti-agrégants plaquettaires, 40-50% des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, 40-45% des bêtabloquants, 5 à 45% des hypocholestérolémiants (avec une prise qui progresse jusqu'à la fin de l'étude).

Leur alimentation est de type méditerranéen (riche en fruits et légumes, apport régulier d'huile d'olive) réalisant un apport probablement élevé en antioxydants.

Deux méthodes d'analyse des résultats sont proposées : l'une compare l'efficacité des supplémentations apportant la vitamine E à celles sans vitamine E et de même pour le bêta-carotène ; l'autre compare l'efficacité des supplémentations en vitamine E, des supplémentations en bêta-carotène ou des supplémentations en vitamine E plus bêta-carotène à celles en l'absence de toute supplémentation.

Contrairement à la supplémentation en n-3 (RR = 0.90 *two-way analysis* et RR = 0.85 *four-way analysis*), la supplémentation en vitamine E ne révèle, dans cette étude, aucun effet bénéfique sur les événements cardiovasculaires majeurs combinés (décès toute cause, accidents cardiaques ou cérébraux non fatals) (RR = 0.95 *two-way analysis* et RR = 0.89 *four-way analysis*). Un bénéfice semble se dessiner en matière de mortalité cardiovasculaire (RR = 0.80 *four-way analysis*). Il apparaît uniquement lorsque l'on compare la supplémentation en vitamine E seule au groupe témoin. Quant aux effets du traitement combiné (vitamine E + bêta-carotène), ils sont similaires à ceux avec les n-3 seuls (RR = 0.86 pour les décès, les infarctus du myocarde non mortels et les accidents cérébraux non mortels) (Tableau 42).

Tableau 43. Incidence des premiers résultats et des décès de toute cause. (255)

TABLE 2. INCIDENCE OF THE PRIMARY OUTCOME AND OF DEATHS FROM ANY CAUSE.

OUTCOME	VITAMIN E GROUP (N=4761)	PLACEBO GROUP (N=4780)	RELATIVE RISK (95% CI)*	P VALUE†
	no. (%)			
Myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes‡	772 (16.2)	739 (15.5)	1.05 (0.95-1.16)	0.33
Death from cardiovascular causes§	342 (7.2)	328 (6.9)	1.05 (0.90-1.22)	0.54
Myocardial infarction§	532 (11.2)	524 (11.0)	1.02 (0.90-1.15)	0.74
Stroke§	209 (4.4)	180 (3.8)	1.17 (0.95-1.42)	0.13
Death from any cause	535 (11.2)	537 (11.2)	1.00 (0.89-1.13)	0.99

*CI denotes confidence interval.

†P values were calculated with use of the log-rank test.

‡The number of events among those receiving ramipril did not differ significantly between those assigned to receive vitamin E and those assigned to placebo (338 vs. 313). Similar results were observed among those who received matching placebo rather than ramipril (421 vs. 405).

§A patient may have had more than one event.

En conclusion, les résultats de cette étude montrent que la supplémentation avec les AGPI n-3 conduit à un bénéfice significatif statistiquement et cliniquement important alors que la vitamine E semble n'avoir pas de bénéfice si ce n'est peut être en matière de mortalité cardiovasculaire mais cela mérite un suivi complémentaire.

Jialal et al (127) soulignent à propos de cette étude qu'elle possède quelques imperfections et notamment que la conclusion des auteurs de cette étude est inadéquate et que ce n'est pas parce que la combinaison (AGPI n-3 + vitamine E) n'a pas plus d'avantages que la supplémentation d'AGPI n-3 seule que la vitamine E n'a pas d'effets.

Si l'on fait une analyse plus soignée des résultats et notamment en utilisant la *four-way analysis*, plus appropriée, on s'aperçoit que la vitamine E réduit de 20% les décès cardiovasculaires, de 23% les décès cardiaques, de 25% les décès coronaires et de 35% la mort subite même si le premier *endpoint* n'est pas significatif statistiquement.

De plus, les conditions alimentaires particulières dans lesquelles se trouve la population étudiée de même que la médication élevée, placent cette étude dans une situation inédite par rapport aux études antérieures.

5.3.5. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE)

Cette étude (255) a porté sur 2545 femmes et 6996 hommes ayant plus de 54 ans et présentant une pathologie cardiovasculaire ou un diabète s'ajoutant à un facteur de risque cardiovasculaire.

Ces patients ont reçu 270 mg/j de vitamine E sous la forme de d-alpha-tocophérol (soit 400 UI/j) ou un placebo pendant une durée moyenne de 4,5 ans.

Le premier résultat était un composite d'infarctus du myocarde, d'attaque cérébrale et de décès de causes cardiovasculaires. Le deuxième résultat incluait : angine instable, arrêt cardiaque, revascularisation ou amputation, décès de toute cause, complications de diabète et cancer.

Au total, 772 des 4761 patients qui ont pris de la vitamine E (16,2%) et 739 des 4780 patients qui ont pris le placebo (15,5%) ont eu un événement de premier résultat (RR = 1.05 ; 95%CI, 0.95-1.16 ; p = 0.33). Il n'y avait pas de différence significative dans le nombre de décès par cause cardiovasculaire (342 vs 328 ; RR = 1.05 ; 0.90-1.22), infarctus du myocarde (532 vs 524 ; RR = 1.02 ; 0.90-1.15) et attaque cérébrale (209 vs 180 ; RR = 1.17 ; 0.95-1.42).

Il n'y avait pas non plus de différence significative dans l'incidence des résultats cardiovasculaires secondaires ou dans les décès de toute cause (Tableau 43).

Il n'y avait pas non plus, d'effets défavorables de la vitamine E.

En conclusion, chez les patients à haut risque, la vitamine E, à un niveau d'apport de 400 UI/j, sur une période de 4,5 ans, n'a aucun effet significatif sur le nombre de manifestations cardiovasculaires, la mortalité cardiovasculaire ou la mortalité toutes causes confondues.

Cela est pour partie en contradiction avec les résultats de prévention secondaire rapportés précédemment et souligne encore une fois la nécessité de multiplier les études d'intervention nutritionnelle afin de se protéger de tout biais éventuel.

5.3.6. Autres études

D'autres études ont vu le jour dans différents pays, elles utilisent des suppléments de vitamine E seule ou le plus souvent en association avec d'autres vitamines antioxydantes et des minéraux. Excepté l'étude SPACE, de courte durée, qui a montré une réduction significative de l'infarctus du myocarde et d'autres atteintes cardiovasculaires, les autres études sont toujours en cours et n'ont pas encore livré leurs résultats.

Les caractéristiques de ces différentes études sont décrites ci-dessous.

Etude	Echantillon global	Durée de suivi	Composition du supplément	Principaux objectifs
SU.VI.MAX SUpplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants (109)	5000 hommes de 45 à 60 ans 10 000 femmes de 35 à 60 ans (France)	8 ans	Bêta-carotène (6 mg) Vitamine C (120 mg) Vitamine E (30 mg) Sélénium (100 µg) Zinc (20 mg)	Mortalité totale Mortalité et morbidité cardiovasculaire Fin de l'étude en 2002
WHS Women's Health Study (31)	45000 infirmières de plus de 50 ans (USA)	5 ans	Bêta-carotène (50 mg) et/ou Vitamine E (600 UI) et/ou aspirine	Mortalité et morbidité cardiovasculaire Bêta-carotène éliminé du supplément à la suite des résultats de l'étude CARET
WACS Women's Atherosclerosis Cardiovascular Study (169)	8000 infirmières atteintes d'affections cardiovasculaires	—	Bêta-carotène (20 mg) ou Vitamine C (1000 mg) ou Vitamine E (400 UI)	Mortalité et morbidité cardiovasculaire : infarctus, attaque, revascularisation coronaire Etude en cours
HPS Heart Protection Study (125)	20000 personnes avec angine de poitrine, attaque, diabète, claudication ... (UK)	—	Bêta-carotène (20 mg) et Vitamine C (250 mg) et Vitamine E (600 UI)	Mortalité totale Etude en cours
				Principaux résultats
SPACE Secondary Prevention with Antioxidants of Cardiovascular disease in Endstage renal disease (19)	196 personnes hémodialysées avec maladie cardiovasculaire préexistante	Moyenne de 519 jours	Vitamine E (800 UI)	Réduction significative de l'infarctus du myocarde RR = 0.3 (0.11-0.78) et de différents résultats cardiovasculaires (attaque cérébrale ischémique, maladie vasculaire périphérique, angine instable, RR = 0.46 (0.27-0.78) Pas d'effet significatif sur la mortalité globale et cardiovasculaire

Pour conclure cette partie, il reste à s'interroger sur plusieurs résultats des études d'intervention :

On constate l'absence d'effet des faibles apports en vitamine E sur l'abaissement de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires en prévention primaire (un seul résultat positif, mais dans une étude prospective) mais on ne dispose d'aucune donnée sur les effets en prévention primaire de doses raisonnablement élevées de vitamine E (de 75 à 150 mg/j par exemple);

En prévention secondaire des événements ischémiques non fatals, on constate l'effet positif de faibles ou de fortes doses, effet qui n'a une traduction en termes de mortalité que dans l'étude CHAOS et qui doit être confirmé ;

Les résultats de ces études d'intervention, en contradiction pour la majorité avec les conclusions des études de cohorte présentées et discutées précédemment ont laissé la communauté scientifique sur une impression de doute et diverses hypothèses ont tenté d'expliquer cela :

- Le bénéfice d'une supplémentation en vitamine E ne serait effectif et mesurable qu'après une très longue durée de prise et de suivi, plus de 5 à 10 ans ;
- L'effet bénéfique serait trop faible pour être mis en évidence avec les effectifs de taille moyenne ;
- L'effet des antioxydants à court terme ne serait mesurable que sur les stades précoces du développement de l'athérosclérose comme dans le cas des expérimentations chez l'animal ; les nouveaux essais de prévention sur l'homme devraient utiliser des critères d'efficacité plus fins comme l'épaisseur intima-média des artères carotides ;
- Le dosage des suppléments ne serait pas adapté à la prévention des maladies chroniques, mais là les avis sont très divergeants : d'un côté les doses paraissent trop faibles, de l'autre, elles sont trop élevées.

C'est ainsi que Schattner pense que les résultats équivoques trouvés dans les études ATBC et Linxian pourraient être expliqués non seulement par des dosages inexplicablement bas de la supplémentation en vitamine E choisie (30 à 50 mg/j) mais aussi en s'adressant à une population à faible ou moyen risque. En effet, les patients présentant un plus grand risque de résultats défavorables sont plus aptes à tirer bénéfice d'une intervention thérapeutique que ceux à faible risque. Par conséquent, lorsqu'on a donné des dosages appropriés de vitamine E (400 à 800 UI/j) à des patients à haut risque de maladie coronaire, comme dans CHAOS, on a vu une réduction importante des événements cardiovasculaires.

A l'heure actuelle, nous n'avons pas d'arguments définitifs à disposition nous permettant de recommander une substitution vitaminique E à des sujets à haut risque dans le but de réduire les événements cardiovasculaires. Ce que l'on peut dire, c'est qu'il est prudent de contrôler l'apport total de cholestérol et de graisse ainsi que la pression artérielle et d'éviter de fumer. Une consommation accrue de fruits et légumes et de céréales – permettant de diminuer les apports en lipides, en particulier saturés, et d'augmenter les apports en vitamines, sélénium et fibres et en autres substances à effet antioxydant – reste encore la mesure préventive recommandée et la moins à risque.

Les résultats des études en cours et en projet contribueront peut être aux preuves scientifiques totales sur le rôle protecteur de la vitamine E et d'autres antioxydants contre les cardiopathies coronariennes. (66), (108)

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Alexandra TESTUD

ROLE DE LA VITAMINE E DANS LA PREVENTION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE

CONCLUSION

Le progrès des connaissances sur la biologie des tocophérols est probablement lié à l'effet moteur de la découverte des radicaux libres oxygénés et de leurs effets sur l'incidence des maladies cardiovasculaires.

De nombreux arguments expérimentaux et cliniques tendent à attribuer aux phénomènes d'oxydation des lipides un rôle primordial dans les étapes les plus précoces du développement de l'athérosclérose et les propriétés antioxydantes de la vitamine E sont aujourd'hui bien connues ; les cibles principales de ce micronutriment essentiel étant les LDL et les lipides membranaires.

Mais on ne peut affirmer que seule l'augmentation de la protection des LDL soit responsable d'une diminution du risque cardiovasculaire. Les propriétés régulatrices cellulaires de la vitamine E vis à vis des plaquettes, des monocytes-macrophages, des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses des vaisseaux, plus récemment découvertes, sont à prendre en considération. De même, la capacité de la vitamine E des LDL à diminuer la production de l'ion superoxyde, qui est elle-même impliquée dans la formation des LDL oxydées pourrait être un des mécanismes de la prévention du risque cardiovasculaire

Si les études in vitro ont clairement établi une corrélation entre la vitamine E et la résistance des LDL à l'oxydation, celle-ci n'apparaît qu'en cas de supplémentation à des doses importantes (≥ 50 mg/j) et non pour des doses correspondant aux seuls apports alimentaires.

Les études animales semblent, elles aussi, en faveur d'un rôle protecteur de la vitamine E vis à vis du risque cardiovasculaire mais cette protection n'est pas retrouvée par tous les auteurs.

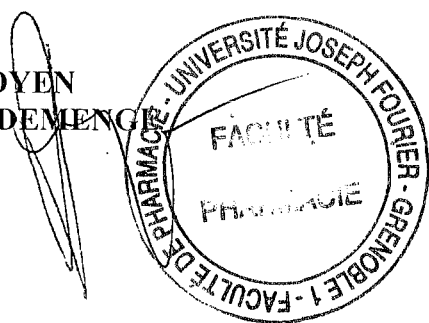
Cependant, les données nouvelles fournies par les grands essais cliniques sont contradictoires, si les grandes études de cohorte montrent en général que des apports élevés en vitamine E sur de longues périodes sont associés à une réduction de la mortalité et/ou morbidité cardiovasculaire, les essais randomisés de prévention sont moins concluants et il faudra sûrement attendre encore de nombreuses années avant qu'aboutissent les travaux indispensables à l'établissement d'un consensus.

Néanmoins il sera utile à l'officine de pouvoir renseigner les patients sur les effets de cette vitamine E, sur ses sources nutritionnelles et sur nos besoins.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

LE DOYEN
Pr. P. DEMENCI



LE PRESIDENT DE THESE
Pr. A.M. ROUSSEL

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. ACUFF R.V., DUNWORTH R.G., WEBB L.W., LANE J.R. Transport of deuterium labeled tocopherols during pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998, **67** : 459-464.
2. ACUFF R.V., THEDFORD S.S., HIDIROGLOU N.N., PAPAS A.M., ODOM T.A. Relative bioavailability of RRR- and all-rac-alpha-tocopheryl acetate in humans : studies using deuterate compounds. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994, **60** : 397-402.
3. AMES B.N. Dietary carcinogens and anticarcinogens. Oxygen radicals and degenerative disease. *Science*. 1983, **221** : 1256-1264.
4. AMES B.N., SHIGENAGA M.K., HAGEN T.M. Oxidants, antioxidants and the degenerative disease of aging. *Proc. Natl. Sci.* 1993, **90** : 7915-7922.
5. AMIEL J., MAZIERE J.C., BEUCLER I. *et al.* Familial isolated vitamin E deficiency. Extensive study of a large family with a 5-year therapeutic follow-up. *J. Inher. Metab. Dis.* 1995, **18** : 333-340.
6. APFELBAUM M., FORRAT C., NILLUS P. *Diététique et Nutrition*, Masson, Paris, 1999.
7. ARAI H., KITA T., YOKODE M., NARUMIYA S., KAWAI C. Multiple receptors for modified low density lipoproteins in murine peritoneal macrophages : different uptake mechanisms for acetylated and oxidized low density lipoproteins. *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 1989, **159** : 1375-1382.
8. ARANDA F.J., COUTINHO A., BERBERAN-SANTOS M.N. *et al.* Fluorescence study of the location and dynamics of α -tocopherol in phospholipid vesicles. *Biochem. Biophys. Acta.* 1989, **985** : 26-32.
9. ARDUINI A., STERN A., STORTO S. Effect of oxidative stress on membrane phospholipid and protein organization in human erythrocytes. *Arch. Biochem. Biophys.* 1989, **273** : 112-120.
10. ARTHUR Y., CALS M.J., CLERC M. Actualisation des données relatives aux tocophérols en biochimie clinique. *Ann. Biol. Clin.* 1994, **52** : 9-31.
11. AZEN S.P., QIAN D., MACK W.S., SEVANIAN A., SELZER R.H., LIU C.R., HODIS H.N. Effect of supplementary antioxidant vitamin intake on carotid arterial wall intima-media thickness in a controlled clinical trial of cholesterol lowering. *Circulation.* 1996, **94** : 2369-2372.
12. AZZI A., BARTOLI G.M., BOSCOBOINIK D., CHATELAIN E. Régulation de la croissance cellulaire par l' α -tocophérol. *Regards biochimie*, 1991, **6** : 66.
13. AZZI A., BREYER I., FEHER M. *et al.* Specific cellular responses to α -tocopherol. *J. Nutr.* 2000, **130** : 1649-1652.
14. BELCHER J.D., BALLA J., BALLA G., JACOBS D.R.Jr., GROSS M., JACOB H.S., VERCELLOTTI G.M. Vitamin E, LDL, and endothelium ; brief oral vitamin E supplementation prevention oxidized LDL-mediated vascular injury in vitro. *Arterioscler. Throm.* 1993, **13** : 1779-1789.
15. BENLIAN P. *Génétique et dyslipidémies. Approche gène-candidat*, INSERM, Paris, 1996.
16. BERENSON G.S., WATTIGNEY W.A., TRACY R.E., *et al.* Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (the Bogalura Heart Study). *Am. J. Cardiol.* 1992, **70** : 851-858.
17. BESANÇON P. Vitamines, oligo-éléments, supplémentation diverse ; intérêt et risques, *In* : MULTON J.L., eds. *Additifs et auxiliaires de fabrication dans les industries agro-alimentaires*, Lavoisier, Paris, 1992 : 125-166.

18. BLOT W.J., LI J.Y., TAYLOR P.R. *et al.* Nutrition intervention trials in Linxian, China : supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993, **85** : 1483-1492.
19. BOAZ M., SMETANA S., WEINSTEIN T., *et al.* Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE) : randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2000, **356** : 1213-1218.
20. BOCCALON H., LACROIX P. *Artériopathies des membres*, Masson, Paris, 1994.
21. BONITHON-KOPP C., COUDRAY C., BERR C., TOUBOUL P.J., FEVE J.M., FAVIER A., DUCIMETIERE P. Combined effects of lipid peroxidation and antioxidant status on carotid atherosclerosis in a population aged 59-71 y : the EVA Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997, **65** : 211-227.
22. BOSKOBOINIK D., SZEWCZYK A., AZZI A. Alpha-tocopherol (vitamin E) regulates vascular smooth muscle cell proliferation and protein kinase C activity. *Arch. Biochem. Biophys.* 1991, **286** : 264-269.
23. BOSKOBOINIK D., SZEWCZYK A., HENSEY C., AZZI A. Inhibition of cell proliferation by α -tocopherol, role of protein kinase C. *J. Biol. Chem.* 1991, **266** : 6188-6194.
24. BOUR H. Actualité de la vitamine E. *La revue du praticien.* 1984, **34** : 1270-1271.
25. BOWRY V.W., MOUR D., CLEAERY J., STOCKER R. Prevention of tocopherol-mediated peroxidation in ubiquinol-10-free human low density lipoprotein. *J. Biol. Chem.* 1995, **170** : 5756-5763.
26. BOWRY V.W., STOCKER R. Tocopherol-mediated peroxidation : the pro-oxidant effect of vitamin E on the radical-initiated oxidation of human low-density lipoprotein. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, **115** : 6029-6040.
27. BOYD H.C., GOWN A.M., WOLFBAUER G., CHAIT A. Direct evidence for a protein recognized by a monoclonal antibody against oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions from a Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Am. J. Pathol.* 1989, **135** : 815-825.
28. BROWN M.S., GOLDSTEIN J.L. Receptor-mediated control of cholesterol metabolism. *Science.* 1976, **191** : 150-154.
29. BUDILLON E. La vitamine E, ses sources, ses propriétés, ses utilisations. Thèse de pharmacie, Grenoble I. 1984.
30. BUNCE G.E., HESS J.L. Cataract - What is the role of nutrition in lens health ? *Nutr. Today.* 1988, **23** : 6-12.
31. BURING J.E., HENNEKENS C.H. The Women's Health Study : summary of the study design. *Journal of Myocardial Ischemia.* 1992, **4** : 27-29.
32. BURTON G.W., INGOLD K.U. Vitamin E as an in vitro and in vivo antioxidant. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1989, **570** : 7-22.
33. BUSI N. La vitamine E : ses effets préventifs vis à vis des cancers et des maladies cardiovasculaires. Thèse de pharmacie, Grenoble I. 1993.
34. BUTRISS J.L., DIPLOCK A.T. The relationship between α -tocopherol and phospholipid fatty acids in rat liver subcellular membrane fractions. *Biochem. Biophys. Acta.* 1988, **962** : 81-90.
35. CACHIA O., EL BENNA J., PEDRUZZI E., DESCOMPS B., GOUGEROT-POCIDALO M.A., LEGER C.L. α -tocopherol inhibits the respiratory burst in human monocytes. Attenuation of p47^{phox} membrane translocation and phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 1998, **273** : 32 801-32 805.

36. CACHIA O., LEGER C.L., DESCOMPS B. Monocyte superoxide production is inversely related to normal contents of α -tocopherol in low density lipoprotein : physiological implications. *Atherosclerosis*. 1998, **138** : 263-269.
37. CAMBIEN F., POIRIER O., LECERF L., *et al.* Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature*. 1992, **259** : 641-644.
38. CAMBOU J.P. Epidémiologie de l'athérosclérose : risques et paradoxes. *Rev. Prat.* 1999, **49** : 2091-2099.
39. CARBONNEAU M.A., LEGER C.L., DESCOMPS B., MICHEL F., MONNIER L. Improvement in the antioxidant status of plasma and LDL in subjects receiving a red wine phenolic mixture. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1998, **75** : 235-240.
40. CARROLL K.K. Dietary fats and cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991, **53**, Suppl. : 1064-1067.
41. CARR A.C., ZHU B.Z., FREI B. Potential antiatherogenic mechanisms of ascorbate (vitamin C) and α -tocopherol (vitamin E). *Circ. Res.* 2000, **87** : 349-354.
42. CARTIER R., BOUCHARD D., BULURAN J. Influence de la vitamine E sur la fonction endothéliale de l'aorte de rat régénérée après traumatisme artériel direct. *Ann. Chir.* 1996, **50** : 549-558.
43. CASTAIGNE A., CAPRON L., JACOTOT B. Athérosclérose. Encyclopédie Médicale et Chirurgicale, Paris. Cœur, 11315 B10. 1981, **9**.
44. CHAN A.C. Partners in defence, vitamin E and vitamin C. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1993, **71** : 725-731.
45. CHAN A.C. Vitamin E and atherosclerosis. *J. Nutr.* 1998, **128** : 1593-1596.
46. CHANCE B., SIES H., BOVERIS A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol. Rev.* 1979, **59** : 527-665.
47. CHEESEMAN K.H., HOLLEY A.E., KELLY F.J., WASIL M., HUGHES L., BURTON G. Biokinetics in humans of RRR α -tocopherol : the free phenol, acetate ester and succinate ester forms of vitamin E. *Free Rad. Biol. Med.* 1995, **19** : 591-593.
48. CHOW C.K. Dietary vitamin E and cellular susceptibility to cigarette smoking. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1982, **393** : 426-436.
49. CHRISTEN S., WOODALL A.A., SHIGENAGA M.K., SOUTHWELL-KELLY P.T., DUNCAN M.W., AMES B.N. Gamma-tocopherol traps mutagenic electrophils such as NO(X) and complements alpha-tocopherol : physiological implications. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1997, **94** : 3217-3222.
50. CLEMENT M., DINH L., BOURRE J.M. Uptake of dietary RRR α - and RRR γ -tocopherol by nervous tissues, liver and muscle in vitamin E deficient rats. *Biochim. Biophys. Acta.* 1995, **1256** : 175-180.
51. CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE France. SECTION DE L'ALIMENTATION ET DE LA NUTRITION. *Les limites de sécurité dans les consommations alimentaires des vitamines et des minéraux*, Lavoisier, Paris, 1996.
52. CONSTANTINESCU A., MAGUIRE J.J., PACKER L. Interactions between ubiquinones and vitamins in membranes and cells. *Mol. Aspects Med.* 1994, **15** (Suppl.) : 57-65.
53. CORRIGAN J.J.Jr. The effect of vitamin E on warfarin-induced vitamin K deficiency. *Ann. NY Acad. Sci.* 1982, **292** : 361-368.
54. CREIGHTON M.O., ROSS W.M., STEWART-DEHAAN P.J., SANWAL M., TREVITHICK J.R. Modelling cortical cataractogenesis. VII. Effects of vitamin E treatment on galactose induced cataracts. *Exp. Eye. Res.* 1985, **40** : 213-222.
55. CROFT K.D., WILLIAMS P., DIMMITT S. *et al.* Oxidation of low density lipoprotein effects of antioxidants-content, fatty acid composition and intrinsic phospholipase activity on susceptibility to metal, ion-induced oxidation. *Biochim. Biophys. Acta.* 1995, **1254** : 250-256.

56. CROSS C.E. Oxygen radicals and human disease. *Ann. Intern. Med.* 1987, **107** : 526-545.
57. CUSHING S.D., BERLINER J.A., VALENTE A.J., *et al.* Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein (MCP-1) in human endothelial and smooth muscle cells. *Proc. Natl. Acad.* 1990, **87** : 5134-5138.
58. CUTLER R.G. Superoxide dismutase, longevity and specific metabolic rate. A reply. *Gerontology.* 1983, **29** : 113-120.
59. CUTLER R.G. Evolutionary biology of aging and longevity in mammalian species, *In* : JOHNSON J.R., eds. *Ageing and cell function*, Plenum Press, New-York, 1984 : 7-146.
60. DANESH J., COLLINSR., APPLEBY P., PETO R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease : meta-analyses of prospective studies. *JAMA.* 1998, **279** : 1427-1482.
61. DAUGHERTY A., ZWEIFEL B.S., SOBEL B.E., SCHONFELD G. Isolation of low density lipoprotein from atherotic vascular tissue of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Arteriosclerosis.* 1988, **8** : 768-777.
62. DAVIES K.J.A., QUINTANICHA A.T., BROOKS G.A., PACKER L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1982, **107** : 1198-1205.
63. DEBY C., GOUTIER R., DEBY-DUPONT G. Rôle des radicaux libres dans le vieillissement et thérapeutique antioxygène. *Am. Cardiol. Angeiol.* 1991, **40** : 341-346.
64. DEDWANIA P.C., YI-PING S. BO-QING Z., *et al.* Effect of antioxidant vitamins E and C on atherosclerosis in lipid-fed rabbits. *Atherosclerosis.* 1994, **109** : 53.
65. DELAFUENTE M., FERRANDEZ M.D., BURGOS M.S., SOLER A., PRIETO A., MIQUEL J. Immune function in aged women is improved by ingestion of vitamins C and E. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1998, **76** : 373-380.
66. DELAY J. *La prévention de la maladie coronaire*, John Libbey Eurotext, Paris, 1999.
67. DESRUMAUX C., DECKERT V., ATHIAS A. *et al.* Plasma phospholipid transfer protein prevents vascular endothelium dysfunction by delivering alpha-tocopherol to endothelial cells. *FASEB J.* 1999, **13** : 883-892.
68. DEVARAJ S., JIALAL I. α -tocopherol decreases interleukin-1 β release from activated human monocytes by inhibition of 5-lipoxygenase. *Arterioscler. Throb. Vasc. Biol.* 1999, **19** : 1125-1133.
69. DEVARAJ S., JIALAL I. Low density lipoprotein postsecretory modification, monocyte functions and circulating adhesion molecules in type 2 diabetic patients with and without macrovascular complications. The effect of α -tocopherol supplementation. *Circulation.* 2000, **102** : 191-196.
70. DEVARAJ S., LI D., JIALAL I. The effects of alphantocopherol supplementation on monocyte function : decreased lipid oxidation, interleukin 1 β secretion, and monocyte adhesion to endothelium. *J. Clin. Invest.* 1996, **98** : 756-763.
71. DIEBER-ROTHENEDER M., PUHL H., WAEG., STRIEGL G., ESTERBAUER H. Effect of oral supplementation with D- α -tocopherol on the vitamin E content of human low density lipoprotein and resistance to oxidation. *J. Lipid Res.* 1991, **32** : 1325-1332.
72. DIPLOCK A.T. The role of vitamin E in biological membranes. *Ciba Foundation Symposium.* 1983, **101** : 45-55.
73. DIPLOCK A.T., XU G.L., YEOW C.L., OKIKIOLA M. Relationship of tocopherol structure to biological activity, tissue uptake, and prostaglandin biosynthesis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1989, **570** : 72-84.
74. DOERFLINGER N., LINDER C., OUAHCHIK *et al.* Ataxia with vitamin E deficiency refinement of genetic localization and analysis of linkage disequilibrium by using new markers in 14 families. *Am. J. Hum. Genet.* 1995, **56** : 1116-1124.

75. DONNAN P.T., THOMSON M., FOWRES G.R. et al. Diet as a risk factor for peripheral arterial disease in the general population : The Edimburg Artery Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 1993, **57** : 917-921.
76. DOUGLAS C.E., CHAN A.C., CHOY P.C. Vitamin E inhibits platelet phospholipase A₂. *Biochem. Biophys. Acta.* 1986, **876** : 639-645.
77. DREVON C.A. Absorption, transport and metabolism of vitamin E. *Free Rad. Res. Commun.* 1991, **14** : 229-246.
78. DUTHIE G.G., ARTHUR J.R., JAMES W.P. Effect of smoking and vitamin E on blood antioxidant status. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991, **53** (Suppl.) : 1061-1063.
79. DUTHIES S.J., MA A., ROSS M.A., COLLINS A.R. Antioxidant supplementation decreases oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Cancer Res.* 1996, **56** : 1291-1295.
80. EISERICH J.P., VANDERVLIEET A., HANDELMAN G.J., HALLIWELL B., CROSS C.E. Dietary antioxidants and cigarette smoke-induced biomolecular damage : a complex interaction. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995, **62** (Suppl.) : 1490-1500.
81. EMMERICH J., BRUNEVALL P. L'athérosclérose, John Libbey Eurotext, Paris, 2000.
82. ERIN A.N. Formation of α -tocopherol complexes with fatty acid. *Biochim. Biophys. Acta.* 1984, **774** : 96-102.
83. ESTERBAUER H., DIEBER-ROTHENEDER M., STRIEGL G., WAEG G. Role of vitamin E in preventing the oxidation of low density lipoprotein. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991, **53** (Suppl.) : 314-321.
84. ESTERBAUER H., DIEBER-ROTHENEDER M., WAEG G., STRIEGL G., JURGENS G. Biochemical, structural and functional properties of oxidized low density lipoprotein. *Chem. Res. Toxicol.* 1990, **3** : 77-92.
85. ESTERBAUER H., GEBICKI J., PUHL H., JURGENS G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Rad. Biol. Med.* 1992, **13** : 341-390.
86. ESTERBAUER H., PUHL H., DIEBER-ROTHENEDER M., WAEG G., RABL H. Effect of antioxidants on oxidative modification of LDL. *Ann. Med.* 1991, **23** : 573-581.
87. ESTERBAUER H., STRIEGL G., PUHL H., OBERREITHER S., ROTHENEDER M., EL-SAADANI M., JURGENS G. The role of vitamin E and carotenoids in preventing oxidation of low density lipoproteins. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1989, **570** : 254-267.
88. ESTERBAUER H., STRIEGL G., PUHL H., ROTHENEDER M. Continuous monitoring of in vitro oxidation of human LDL. *Free Rad. Res. Commun.* 1989, **6** : 67-75.
89. ESTERBAUER H., WÄG G., PUHL H. Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis. *Br. Med. Bull.* 1993, **49** : 566-576.
90. EVSTIGNEEVA R.P., VOLKOV I.M., CHUDINOVA V.V. Vitamin E as a universal antioxidant and stabilizer of biological membranes. *Membr. Cell. Biol.* 1998, **12** : 151-172.
91. FEJOZ C. Cigarettes et vitamines antioxydantes (vitamine C, E, bêta-carotène). Thèse de pharmacie, Grenoble I. 1992.
92. FONG L.G., PARTHASARATHY S., WITZUM J.L., STEINBERG D. Nonenzymatic cleavage of peptide bonds in apoprotein B-100. *J. Lipid Res.* 1987, **28** : 1466-1477.
93. FREEDMAN J.E., FAHRAT J.H., LOSCALZO J., KEANEY J.F.Jr. α -tocopherol inhibits aggregation of human platelets by a protein kinase C-dependent mechanism. *Circulation.* 1996, **94** : 2434-2440.
94. FREEDMAN J.E., LOSCALZO J., BARNARD M.R., ALPERT C., KEANEY J.F.Jr., MICHELSON A.D. Nitric oxide released from activated platelets inhibits platelet recruitment. *J. Clin. Invest.* 1997, **100** : 350-356.

95. FREEDMAN J.E., SAUTER R., AULT K.A., UHANG P.L., LOSCALZO J. Deficient platelet-derived nitric oxide and enhanced hemostasis in mice lacking the NOS3 gene. *Circulation*. 1998, **98** : 1-4.
96. FREEDMAN J.E., SAUTER R., KEANEY J.F.Jr. α -tocopherol increases platelet-derived nitric oxide release. *Circulation*. 1998, **98** : 1-802.
97. GARNER B., JESSUP W. Cell mediated oxidation of low density lipoprotein : the elusive mechanism(s). *Redox Report*. 1996, **2** : 97-101.
98. GENSLER H.L., BERNSTEIN H. DNA damages as the primary cause of aging. *Quart. Rev. Biol.* 1981, **56** : 279-303.
99. GEY K.F., PUSKA P., JORDAN P., MOSER U.K. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991, **53** (Suppl.) : 326-334.
100. GIASSUDIN A.S.M., DIPLOCK A.T. The influence of vitamin E and selenium on the growth and plasma membrane permeability of mouse fibroblasts in culture. *Arch. Biochem. Biophys.* 1979, **196** : 270-280.
101. GISSI-PREVENZIONE INVESTIGATORS. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction : results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999, **354** : 447-455.
102. GOMEZ FERNANDEZ J.C., VILLALAIN J., ARANDA F.J., *et al.* Localisation of α -tocopherol in membranes. 1989. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1989, **570** : 109-120.
103. GREEN J. The biological antioxidant theory. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1972, **203** : 29-44.
104. GUILLAND J.C., LEQUEU B. *Les vitamines, du nutriment au médicament*, Editions Médicales Internationales, Cachan, 1992.
105. HAIMOVICH B., KANESHIKI N., JI P. Protein kinase C regulates tyrosine phosphorylation of pp125FAK in platelet-adherent to fibrinogen. *Blood*. 1996, **87** : 152-161.
106. HARJAI K.J. Potential new cardiovascular risk factors : left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein (a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann. Intern. Med.* 1999, **131** : 376-386.
107. HECKER M., LUCKHOFF A., BUSSE R. Modulation of endothelial autacoid release by protein kinase C : feedback inhibition or non-specific attenuation of receptor-dependent cell activation ? *J. Cell Physiol.* 1993, **156** : 571-578.
108. HERBETH B., MARANGO K., ROUSSEL A.M., ARTHUR Y. Vitamines antioxydantes et risque cardiovasculaire, *In* : LE MOEL G., SAVERT-DAUVERGNE A., GOUSSON T., GHEANT J.L., eds. *Le statut vitaminique : physiopathologie, exploration biologique et intérêt clinique*, Editions Médicales Internationales, Cachan, 1998 : 455-476.
109. HERCBERG S., GALAN P., PREZIOSI P., *et al.* Background and rationale of the SU.VI.MAX Study, prevention trial of nutritional doses of a combination of antioxidant vitamins and minerals, on cardiovascular diseases and cancers. *Int. J. Vit. Nutr. Res.* 1998, **68** : 3-20.
110. HERMANN W.J.Jr., WARD K., FAUCETT J. The effect of tocopherol on high-density lipoprotein cholesterol. *Am. J. Clin. Pathol.* 1979, **72** : 848-852.
111. HESSLER J.R., MOREL D.W., LEWIS L.J., CHISLUM G.M. Lipoprotein oxidation and lipoprotein-induced cytotoxicity. *Arteriosclerosis*. 1983, **3** : 215-222.
112. HIGASHI O., KIKUCHI Y. Effects of vitamin E on the aggregation and the lipid peroxidation of platelets exposed to hydrogen peroxide. *Tohoku J. Exp. Med.* 1974, **112** : 271-278.
113. HODIS H.N., MACK W.S., LABREE L., CACHIN-HEMPHILL L., SEVANIAN A., JOHNSON R., AZEN S.P. Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin

- intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis. *JAMA*. 1995, **273** : 1849-1854.
114. HORWITT M.K. Interpretations of requirements for thiamin, riboflavin, niacin-tryptophan, and vitamin E plus comments on balance studies and vitamin B₆. *Am. J. Clin. Nutr.* 1986, **44** : 973-985.
 115. HOWARD D.R., RUNDELL C.A., BATSAKIS J.G. Vitamin E and serum lipids : a non-correlation. *Am. J. Clin. Pathol.* 1982, **77** : 243-244.
 116. HUANG N., LINEBERGER B., STEINER M. α -tocopherol, a potent modulator of endothelial cell function. *Thromb. Res.* 1998, **50** : 547-557.
 117. HUI Y.H. *Encyclopedia of foods science and technology*, J. Wiley et Sons, New-York, 1992, **4** : 2718-2726.
 118. HULLEY S., GRADY D., BUSH T., FURBERG C., HERRINGTON D., RIGGS B., VITTINGHOFF E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women : the heart and estrogens progestin replacement study (HERS). *JAMA*. 1998, **280** : 605-613.
 119. INGOLD K., BURTON G., FOSTER D., HUGHES L. Is methyl-branching in α -tocopherol's « tail » important for its in vivo activity? Rate curative bioassay measurements of the vitamin E activity of three 2RS-n-alkyl-2,5,7,8 tetramethyl-6-hydroxychromans. *Free Rad. Biol. Med.* 1993, **15** : 311-328.
 120. IUPAC-IUB JOINT COMMISSION ON BIOCHEMICAL NOMENCLATURE (JCBN). *Nomenclature of tocopherols and related compounds : recommendations 1981*. *Eur. J. Biochem.* 1982, **123** : 473-475.
 121. JACKSON C.E., AMATO A.A., BAROUN R.J. Isolated vitamin E deficiency. *Muscle Nerve*. 1996, **19** : 1161-1165.
 122. JACQUES P.F., CUYLACK L.T., MC GANDY R.B., HARTZ S.C. Antioxidant status in persons with and without senile cataract. *Arch. Ophthalmol.* 1988, **106** : 337-334.
 123. JAIN S.K. In vivo externalization of phosphatidyl-serin and phosphatidyl-ethanolamin in the membrane bilayer and hypercoagulability by the lipid peroxidation of erythrocytes in rats. *J. Clin. Invest.* 1985, **76** : 281-286.
 124. JANDAK J., STEINER M., RICHARDSON P.D. Alpha-tocopherol, an effective inhibitor of platelet adhesion. *Blood*. 1989, **73** : 141-149.
 125. JHA P., FLATHER M., LONN E., FARKOUH M., YUSUF S. The antioxidant vitamins and cardiovascular disease. A critical review of epidemiologic and clinical trial data. *Ann. Intern. Med.* 1995, **123** : 860-872.
 126. JIALAL I., DEVARAJ S. The role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J. Nutr.* 1996, **126** (Suppl.) : 1053-1057.
 127. JIALAL I., DEVARAJ S., HUET B.A., TRABER M. Gissi-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999, **354** : 1554.
 128. JIALAL I., FULLER C.J., HUET B.A. The effect of alpha-tocopherol supplementation on LDL oxidation : a dose response study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995, **15** : 190-198.
 129. JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE FRANCAISE. Arrêté du 4 août 1986 relatif à l'emploi des substances d'addition dans la fabrication des aliments destinés à une alimentation particulière. 30 août 1986, 10 559.
 130. JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE FRANCAISE. Annexes à l'arrêté du 14 octobre 1991 relatif aux additifs pouvant être employés dans les denrées destinées à l'alimentation humaine. 10 décembre 1991, 19-20.
 131. JURGENS G., LANG J., ESTERBAUER H. Modification of human low density lipoprotein by the lipidperoxidation product 4-hydroxynonenal. *Biochim. Biophys. Acta*. 1986, **875** : 103-114.

132. KAGAN V.E., BAKALOVA R.A., ZHELEV Z.Z. et al. Intermembrane transfert and antioxidant action of α -tocopherol in liposomes. *Arch. Biochem. Biophys.* 1990, **280** : 147-152.
133. KAPPUS H., DIPLOCK A.T. Tolerance and safety of vitamin E. *Free Rad. Biol. Med.* 1992, **13** : 55-74.
134. KATZ M.L., ROBISON W.G. Nutritional influences on autoxidation lipofuscin accumulation, and aging, *In* : JOHNSON J.E., WALFORD R., HARMAN D., MIQUEL J., eds. *Free radicals, aging, and degenerative diseases*, Alan R. Liss, INC, New-York, 1986.
135. KAWASE T., KATO S., LIEBER L.S. Lipid peroxidation and antioxidants defense-systems in rat liver after chronic ethanol feeding. *Hepatology.* 1989, **10** : 815-821.
136. KAYDEN H.J., TRABER M.G. Absorption, lipoprotein transport, and regulation of plasma concentrations of vitamin E in humans. *J. Lipid Res.* 1993, **34** : 343-358.
137. KEANEY J.F.Jr., FREI B. Antioxidant protection of low density lipoprotein and its role in the prevention of atherosclerotic vascular disease, *In* : FREI B., eds. *Natural antioxidants in human health and disease*, Academic Press, San Diego, 1994 : 303-352.
138. KEANEY J.F., GUO Y., CUNNINGHAM D., SUWAERY G.T., XU A., VITA J.A. Vascular incorporation of α -tocopherol prevents endothelial dysfunction due to oxidized LDL by inhibiting protein kinase C. stimulation. *J. Clin. Invest.* 1996, **98** : 386-394.
139. KEANEY J.F.Jr., SIMON D.I., FREEDMAN J.E. Vitamin E and vascular homeostasis : implications for atherosclerosis. *FASEB J.* 1999, **13** : 965-976.
140. KELLY M.J. Vitamin E. *Prog. Med. Chem.* 1988, **25** : 250-285.
141. KINLAY S., FANG J.C., HIKITA H. et al. Plasma α -tocopherol and coronary endothelium-dependent vasodilator function. *Circulation.* 1999, **100** : 219-221.
142. KLEINVELD H.A., HAK-LEMMERS H.L., HECTORS M.P., DEFOUW N.J., DEMACKER P.N., STALENHOF A.F. Vitamin E and fatty acid intervention alone does not attenuate the progression of atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995, **15** : 290-297.
143. KLEINVELD H.A., NABER A.H., STALENHOF A.F., DEMACKER P.N. Oxidative resistance, oxidation rate, and extent of oxidation of human low density lipoprotein dependent on the ratio of oleic acid content to linoleic acid content : studies in vitamin E deficient subjects. *Free Rad. Biol. Med.* 1993, **15** : 273-280.
144. KLIPSTEIN-GROUSCH K., GELEIJNSE J.M., DEN BREEIJEN J. H., BOEING H., HOFMAN A., GROBBEE D.E., WITTEMAN J.C.M. Dietray antioxidants and risk of myocardial infarction in the elderly : the Rotterdam Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999, **69** : 261-266.
145. KNECKT P., REUNANEN A., JÄRVINEN R., SEPPÄNEN R., HELIÖVAARA M. , AROMAA A. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am. J. Epidemiol.* 1994, **139** : 1180-1189.
146. KOCKMAN V., VERICEL E., CROSET M., LAGADE M. Vitamin E fails to alter the aggregation and oxygenated metabolism of arachidonic acid in normal human platelets. *Prostaglandins.* 1988, **36** : 607-620.
147. KOK F.J., DE BRUIJN A.M., VERMEEREN R. et al. Serum selenium, vitamin antioxidants, and cardiovascular mortality : a 9-year follow-up study in the Netherlands. *Am. . Clin. Nutr.* 1987, **45** : 462-468.
148. KRITCHEVSKY S.B., SHIMAKAWA T., TELL G.S. et al. Dietary antioxidants and carotid artery wall thickness. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation.* 1995, **92** : 2142-2150.

149. KROLL M.H., HELSUMS J.D., GUO Z., DURANTE W., RAZDAN D., HRBOLICH J.K., SCHAFER A.I. Protein kinase C is activated in platelets subjected to pathological shear stress. *J. Biol. Chem.* 1993, **268** : 3520-3524.
150. KUSHI L.H., FOLSOM A.R., PRINEAS R.J., MINK P.J., WU Y., BOSTIER R.M. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 1996, **334** : 1156-1162.
151. LAFONT A.M., CHAI Y.C., CORNHILL J.F., WHITLOW P.L., HOWE P.H., CHISLUM G.M. Effect of alpha-tocopherol on restenosis after angioplasty in a model of experimental atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 1995, **95** : 1018-1025.
152. LANDVICK S. Acceptabilité et tolérance de la vitamine E administrée par voie orale. *Rev. Fr. Corps Gras.* 1992, **39** : 101-108.
153. LATHIA D., BRAASCH A., THEISSEN U. Inhibitory effect of vitamin C and E on in vitro formation of N-Nitramine under physiological conditions, In : Progress in Diet and Nutrition. *Front. Gastro-Intest Res.* 1988, **14** : 151.
154. LEDERER J. *Selenium et vitamine E, les deux pompiers de l'organisme*, Maloine, Paris, 1986.
155. LEGER C.L. La vitamine E et la prévention cardiovasculaire. *Ann. Biol. Clin.* 2000, **58** : 527-540.
156. LENTZ M., HUGHES H., MITCHELL J.R., VIA D.P., GUYTON J.R., TAYLOR A.A., GOTTO A.M.Jr., SMITU C.V. Lipid hydroperoxy and hydroxy derivatives in copper-catalyzed oxidation of low density lipoprotein. *J. Lipid Res.* 1990, **31** : 1043-1050.
157. LESKE M.C., CHYLACK L.T., HE Q., WUS.Y., SCHOENFELD E., FRIEND J., WOLFE J. and The Longitudinal Study of Cataract Group. Antioxidant vitamins and nuclear opacities. *Ophthalmology.* 1998, **105** : 831-836.
158. LEVANDER O.A. Low selenium intake. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1984, **393** : 70-80.
159. LE VIDAL. 2001.
160. LIEBLER D.C., BAYER P.F., KAYSSEN K.L. Oxidation of vitamin E : evidence for completing autoxidation and peroxy radical trapping reactions of the tocopheroxyl radical. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, **112** : 6995.
161. LIEBLER D.C., KLING D.S., REED D.J. Antioxidant protection of phospholipids bilayers by α -tocopherol : control of α -tocopherol status and lipid peroxidation by ascorbic and glutathione. *J. Biol. Chem.* 1986, **261** : 12 114-12 119.
162. LOGANI M.K., DAVIES R.E. Lipid oxidation : biologic effects and antioxidants. *Lipids.* 1980, **15** : 485-495.
163. LOSONCZY K.G., HARRIS T.B., HAVLIK R.J. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all cause and coronary heart disease mortality in older persons : the established populations for epidemiologic studies of the elderly. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996, **64** : 190-196.
164. LUC G., LECERF J.M., BARD J.M., HACHULLA E., FRUCHART J.C., DEVULDER B. *Cholestérol et athérosclérose*, Masson, Paris, 1991.
165. LUCY J.A. Functional and structural aspects of biological membranes : a suggested structural role for vitamin E in the control of membrane permeability and stability. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1972, **203** : 4-11.
166. LUSSIER-CACAN S. Vitamin E : structure, function and oxidative process, In : DAVIGNON J., FRUCHART J., ORDOVAS J.M., eds. *Omega-3 lipoproteins and atherosclerosis*, John Libbey Eurotext, Paris 1996 : 129-135.
167. MABILE L., BRUCKDORFER K.R., RICE-EVANS C. Moderate supplementation with natural alpha-tocopherol decreases platelet aggregation and low density lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis.* 1999, **147** : 177-185.

168. MALINSKI T., RADMSKI M.W., TAHA Z., MONCADA S. Direct electrochemical measurement of nitric oxide released from human platelets. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993, **194** : 960-965.
169. MANSON J.E., GAZIANO J.M., SPELSBERG A., *et al.* A secondary prevention trial of antioxidant vitamins and cardiovascular disease in women : rationale, design, and methods. The WACS Research Group. *Ann. Epidemiol.* 1995, **5** : 261-269.
170. MARTIN A. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*, 3^{ème} édition, TEC and DOC, Paris, 2001.
171. MARTIN A., FOXALL T., BLUMBERG J.B., MEYDANI M. Vitamin E inhibits low density lipoprotein-induced adhesion of monocytes to human aortic endothelial cells in vitro. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* ; 1997, **17** : 429-436.
172. MAZIERE J.C., SALMON S., SANTUS R., *et al.* Lipid peroxidation and cellular functions : in vivo and in vitro models, In : CRASTES DE PAULET A., DOUSTE-BLAZY L., PAOLETTI R., eds. *Free radicals, lipoproteins and membrane lipids*, Plenum Press, New-York, 1990, **189** : 327.
173. MC CAY P.B., BRUEGGEMANN G., LAI E.K., POWELL S.R. Evidence that alpha-tocopherol functions cyclically to quench free radicals in hepatic microsomes : requirements for glutathione and a heat-labile factor. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1989, **570** : 32-45.
174. MEYDANI M. Vitamin E. *Lancet.* 1995, **345** : 170-175.
175. MEYDANI S.N., BEHARKA A.A. Recent developments in vitamin E and immune response. *Nutr. Rev.* 1998, **56** : 549-558.
176. MEYDANI S.N., MEYDANI M., BLUMBERG J.B., LEKA L.S., PEDROSA M., DIAMOND R., SCHAEFER E.J. Assessment of the safety of supplementation with different amounts of vitamin E in healthy older adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998, **68** : 311-318.
177. MOHR D., BOWRY V.W., STOCKER R. Dietary supplementation with coenzyme Q10 results in increased levels of ubiquinol-10 within circulating lipoproteins and increased resistance of human low density lipoprotein to the initiation of lipid peroxidation. *Biochim. Biophys. Acta.* 1992, **1126** : 247-254.
178. MOREL D.W., HESSLER J.R., CHISLUM G.M. Low density lipoprotein cytotoxicity induced by free radical peroxidation of lipid. *J. Lipid Res.* 1983, **24** : 1070-1076.
179. MORTENSEN A., SKIBSTED. Kinetics of parallel electron transfer from beta-carotene to phenoxyl radical and adduct formation between phenoxyl radical and beta-carotene. *Free Rad. Res.* 1996, **25** : 515-523.
180. MOTOYAMA T., KAWANO H., KUGIYAMA K. *et al.* Vitamin E administration improves impairment of endothelium-dependent vasodilatation in patients with coronary spastic angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998, **32** : 1672-1679.
181. MULLER D.P.R., LLOYD J.K., WOLFF O.H. Vitamin E and neurological function. *Lancet.* 1983, **1** : 225-228.
182. MUNNICH A., OGIER H., SAUDUBRAY J.M. *Les vitamines, aspects métaboliques, génétiques, nutritionnels et thérapeutiques*, Masson, Paris, 1987.
183. NEUNTEUFLE T., KOSTNER K., KATZENSCHLAGER R., ZEHETGRUBER M., MAURER G., WEIDINGER F. Additional benefit of vitamin E supplementation to simvastatine therapy on vasoreactivity of the brachial artery of hypercholesterolemic men. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998, **32** : 711-718.
184. NEUZIL J., STOCKER R. Free and albumin-bound bilirubin is an efficient co-antioxidant for α -tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation. *J. Biol. Chem.* 1994, **269** : 16 712-16719.

185. NEWAZ M.A., NAWAL N.N., ROHAIZAN C.H., MUSLIM N., GAPOR A. Alpha-tocopherol increased nitric oxide synthase activity in blood vessels of spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* 1999, **12** : 839-844.
186. NEWMARK H.L., MERGENS W.J. Alpha-tocopherol (vitamin E) and its relationship to tumor induction and development, In: ZEDECK M.S., eds. *Inhibition of tumor induction and development*, Plenum Press, New-YORK, 1981 : 127-168.
187. NEWSHOLME E.A., LEECH A.R. *Biochemistry for the medical sciences*, John WILEY and Sons, 1995.
188. NIKI E., KAWAKAMI A., SAITO M., YAMAMOTO Y., TSUCHIYA J., KAMIYA Y. Antioxidant activity of vitamin E in liposomes membranes. *Chem. Lett.* 1986, 1573.
189. NIKI E., YAMAMOTO Y., TAKAHASHI M., KOMURO E., MIYAMA Y. Inhibition of oxidation of biomembranes by tocopherol. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1989, **570** : 23-31.
190. NORDMANN R., ROUACH H. Vitamin E disturbances during alcohol intoxication, In: PACKER L., FUCHS J., eds. *Vitamin E in health and diseases*, Dekker, New-York, 1993 : 935-945.
191. OGUNYANKIN K. Vitamin E and coronary heart disease. *Lancet.* 1996, **347** : 1689.
192. OHARA Y., SAYEGH H.S., YAMIW J.J., HARRISON D.G. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase by protein kinase C. *Hypertension.* 1995, **25** : 415-420.
193. OLSON R.E., RUDNE H. Biosynthesis of ubiquinone. *Vitamins and Hormons.* 1983, **40** : 29-31.
194. ORTIZ A., ARANDA F.T., GOMEZ-FERNANDEZ J.G. A differential scanning calorimetry study of the interaction of α -tocopherol with mixtures of phospholipid. *Biochim. Biophys. Acta.* 1987, **898** : 214-222.
195. OUAHCHI K., ARITA M., KAYDEN H., *et al.* Ataxia with isolated vitamin E deficiency is caused by mutations in the alpha-tocopherol transfer protein. *Nature Genet.* 1995, **9** : 141-145.
196. ÖZER N.K., AZZI A. Effect of vitamin E on the development of atherosclerosis. *Toxicology.* 2000, **148** : 179-185.
197. ÖZER N.K., SIRIKCI Ö., TAHA S., SAN T., MOSER U., AZZI A. Effect of vitamin E and probucol on dietary cholesterol-induced atherosclerosis in rabbits. *Free Rad. Biol. Med.* 1998, **24** : 226-233.
198. PACKER L. Vitamin E, physical exercise and tissue damage in animals. *Med. Biol.* 1984, **62** : 105-109.
199. PACKHAM M.A., LIVNE A.A., RUBEN D.H., RAND M.L. Activation of phospholipase C and protein kinase C and protein kinase C has little involvement in ADP-induced primary aggregation of human platelets: effects of diacylglycerols, the diacylglycerol kinase inhibitor R 59022, staurosporine and okadaic acid. *Biochem. J.* 1993, **290** : 849-856.
200. PALINSKI W., ROSENFELD M.E., YLÄ-HERTTUALA S., *et al.* Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1989, **86** : 1372-1376.
201. PATHOLOGICAL DETERMINANTS OF ATHEROSCLEROSIS IN YOUTH (PDAY) RESEARCH GROUP. Natural history of aortic and coronary atherosclerotic lesions in youth. *Arterioscler. Thromb.* 1993, **13** : 1291-1298.
202. PIGHETTI G.M., ESKEW M.C., REDDY C.C., SORDILLOL M. Selenium and vitamin E deficiency impair transferrin receptor internalization but not IL-2; IL-2 receptor, or transferrin receptor expression. *J. Leukoc. Biol.* 1998, **63** : 131-137.

203. PORKKALA-SARATAHO E.K., NYSSÖNEN M.K., KAIKKONEN J.E., POULSEN H.E., HAYN E.M., SALONEN R.M., SALONEN J.T. A randomized, single-blind, placebo-controlled trial of the effects of 20 mg alpha-tocopherol on the oxidation resistance of atherogenic lipoproteins. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998, **68** : 1034-1041.
204. PRINCEN H.M.G., VAN DUYNVOORDE W., BUYTENHEK R., *et al.* Supplementation with low doses of vitamin E protects LDL from lipid peroxidation in men and women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995, **15** : 325-33.
205. QUINN M.T., PARTHASARATHY S., STEINBERG D. Lysophosphatidylcholine : a chemotactic factor for human monocytes and its potential role in atherogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1988, **85**: 2805-2809.
206. QUINN M.T., PARTHASARATHY S., FONG L., STEINBERG D. Oxidatively modified low density lipoprotein : a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophage during atherogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1987, **84** : 2995-2998.
207. RADER D., BREWER B.H. Abetalipoproteinemia. New insights into lipoprotein assembly and vitamin E metabolism from a rare genetic disease. *JAMA.* 1993, **270** : 865-869.
208. RAHWAY M.J.. *The Merck Index : an encyclopedia of chemical and drugs*. XI^o Edition, Merck, 1989.
209. RANDALL A., SWAIN M.D., KAPLAN-MACHLIS B. Therapeutic uses of vitamin E in prevention of atherosclerosis. *Altern. Med.Rev.* 1999, **4** : 414-423.
210. RAPOLA J.M., VIRTAMO J., HAUKKA J.K., HEINONEN O.P., ALBANES D., TAYLOR P.R., HUTTUNEN J.K. Effect of vitamin and beta carotene on the incidence of angina pectoris. *JAMA.* 1996, **275** : 693-698..
211. RAPOLA J.M., VIRTAMO J., RIPATTI S., HUTTUNEN J.K., ALBANES D., TAYLOR P.R., HEINONEN O.P. Randomised trial of alpha-tocopherol and betacarotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet.* 1997, **349** : 1715-1720.
212. RAPOLA J.M., VIRTAMO J., RIPATTI S., *et al.* Effects of alpha-tocopherol and betacarotene supplements on symptoms, progression and prognosis of angina pectoris. *Heart.* 1998, **79** : 454-458.
213. REAVEN P.D., KHOUZ A., BELTZ W.F., PARTHASARATHY S., WITZUM J.L. Effect of dietary antioxidant combinations in humans protection of LDL by vitamin E but not betacarotene. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 1993, **13** : 590-600.
214. REGNSTRÖM J., NILSSON J., MOLDEUS P., STRÖM K., BAVENHOLM P., TORNVALL P., HAMSTEN R. Inverse relation between the concentration of low density lipoprotein, vitamin E and severity of coronary artery disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996, **63** : 377-385.
215. REGNSTRÖM J., NILSSON J., TORNVALL P., LANDOU C., HAMSTEN A. Susceptibility to low density lipoprotein and coronary atherosclerosis in man. *Lancet.* 1992, **339** : 1183-1186.
216. RICHARD J.L., BRUCKERT E., DELAHAYE F., EMMERICH J., THOMAS D. Taux de cholesterol sanguin et mortalité. *Arch. Mal. Cœur.* 1992, **85** : 11-19.
217. RIMM E.B., STAMPFER M.J., ASCHERIO A., GOVANNUCCI E., COLDITZ G., WILLETT W.C. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N. Engl. J. Med.* 1993, **328** : 1450-1456.
218. ROSS W.M., CREIGHTON M.O., TREVITHICK J.R. Radiation cataractogenesis induced by neutron or gamma irradiation in the rat lens is reduced by vitamin E. *Scanning Microscopy.* 1990, **4** : 641-650.

219. RUSSO C., OLIVER O., GIRELLI D., FACCINI G., ZENARI M., LOMBARDI S., CORROCHER R. Anti-oxidant status and lipid peroxidation in patients with essential hypertension. *J. Hypert.* 1998, **16** : 1267-1271.
220. SALDEEN T., LI D., MEHTA J.L. Differential effects of alpha- and gamma-tocopherol on low-density lipoprotein oxidation, superoxide activity, platelet aggregation and arterial thrombogenesis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999, **34** : 1208-1215.
221. SALKED R.M. Safety and tolerance of high dose vitamin E administration in man. A review of literature. *Fed. Register.* 1979, **44** : 16172.
222. SALONEN J.T., SALONEN R., PENTILLA et al. Serum fatty acids, apolipoproteins, selenium and vitamin antioxidants and the risk of death from coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1985, **56** : 226-231.
223. SANO M., ERNESTO C., THOMAS R.G., et al. Controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol or both as treatment for Alzheimer disease. *N. Engl. J. Med.* 1997, **336** : 1216-1222.
224. SCHWARTZ P.L., RUTHERFORD I.M. The effect of tocopherol on high density lipoprotein cholesterol. *Am. J. Clin. Pathol.* 1981, **76** : 843-844.
225. SCHOLZ R.W., GRAHAM K.S., GUMPRICH E., REDDY C.C. Mechanism of interaction of vitamin E and glutathione in the protection against membrane lipid peroxidation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*
226. SERBINOVA E., KAGAN V., HAN D., PACKER L. Free radical recycling and intramembrane mobility in the anti-oxidant properties of alpha-tocopherol and alpha-tocotrienol. *Free Rad. Biol. Med.* 1991, **10** : 263-275.
227. SIES H., MURPHY M.E. Role of tocopherols in the protection of biological systems against oxidative damage. *J. Photochem Photobiol.* 1991, **8** : 211-218.
228. SINGH R.B., SINGH N.K., RASTOGIS S. Antioxidant effects of lovastatin and vitamin E on experimental atherosclerosis in rabbits. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1997, **11** : 575-580.
229. SOHAL R.S., ALLEN R.G. Relationship between metabolic rate, free radicals, differentiation and aging, In : WOODHEAD A.B., eds. *Molecular biology and aging*, Plenum Press, New-York, 1985 : 76-104.
230. STAFFORD R.S., BECKER C.G. Cigarette smoking and atherosclerosis, In : FUSTER V., ROSS R., TOPOL E., eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996 : 303-325.
231. STAHECIN H.B., ROSEL F., BUSS E., BRUBACHER G. Cancer, vitamin and plasma lipids : prospective basel study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1984, **73** : 463-468.
232. STAMPFER M.J., HENNEKENS C.H., MANSON J.E., COLDITZ G.A., ROSNER B., WILLET W.C. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in women. *N. Engl. J. Med.* 1993, **328** : 1444-1449.
233. STAMPFER M.J., WILLET W., CASTELLI W.P., TAYLOR J.O., FINE J., HENNEKENS C.H. Effect of vitamin E on lipids. *Am. J. Clin. Pathol.* 1983, **79** : 714-716.
234. STARY H.C. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Atherosclerosis.* 1989, **9** : 119-132.
235. STEINBERG D. Metabolism of lipoproteins and their role in the pathogenesis of atherosclerosis, In : STOKES J., MANCINI M., eds. *Atherosclerosis reviews*, Raven Press, New-York, 1988 : 1.
236. STEINBRECHER U.P. Oxidation of low density lipoprotein results in derivatization of lysine residues of apolipoprotein B by lipid peroxide decomposition products. *J. Biol. Chem.* 1987, **262** : 3603-3608.

237. STEINBRECHER U.P., PARTHASARATHY S., LEAKE D.S., WITZTUM J.L., STEINBERG D. Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1984, **81** : 3883-3887.
238. STEINBRECHER U.P., ZHANG H., LOUGHEED M. Role of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerosis. *Free Rad. Biol. Med.* 1990, **9** : 155.
239. STEINER M. Effect of α -tocopherol administration on platelet function in man. *Thromb. Haemost.* 1983, **49** : 73-77.
240. STEINER M. Vitamin E, a modifier of platelet function : rationale and use in cardiovascular and cerebrovascular disease. *Nutr. Rev.* 1999, **57** : 306-309.
241. STEINER M., ANASTASI J. Vitamin E : an inhibitor of the platelet release reaction. *J. Clin. Invest.* 1976, **57** : 732-737.
242. STEINER M., LI W., CIARAMELLA J.M., ANAGNOSTOU A., SIGOUNAS G. d-alpha-tocopherol, a potent inhibitor of phorbol ester induced shape change of erythro- and megakaryoblastic leukemia cells. *J. Cell. Physiol.* 1997, **172** : 351-360.
243. STEINER M., MOWER R. Mechanism of action of vitamin E on platelet function. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1982, **393** : 277-288.
244. STEPHENS N.G., PARSONS A., SCHOFIELD P.M., KELLY F., CHEESMAN K., MITCHINSON M.J., BROWN M.S. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease : Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet.* 1996, **347** : 781-788.
245. STILLWELL W., EHRINGER W., WASSALL S.R. Interaction of α -tocopherol with fatty acids in membrane and ethanol. *Biochim. Biophys. Acta.* 1992, **1105** : 237-244.
246. STOCKER R. The ambivalence of vitamin E in atherosclerosis. *Trends Biochem. Sci.* 1999, **24** : 219-223.
247. STOYANOVSKY D.A., OSIPOV A.N., QUINN P.J., KAGAN V.E. Ubiquinone-dependent recycling of vitamin E radicals by superoxide. *Arch. Biochem. Biophys.* 1995, **32** : 343-351.
248. SUN Y. Free radicals , antioxidant enzymes and carcinogenesis. *Free Rad. Biol. Med.* 1990, **8** : 583-599.
249. SUZUKAWA M., ABBEY M. CLIFTON P., NESTEL P.J. Effect of supplementing with vitamin E on the uptake of low density lipoprotein and the stimulation of cholesteryl ester formation in macrophages. *Atherosclerosis.* 1994, **110** : 77-86.
250. SUZUKAWA M., ISHIKAWA T., NAKAMURA H.S. Effect of in vivo supplementation with low dose vitamin E on susceptibility of low density lipoprotein and high density lipoprotein to oxidative modification. *Am. Coll. Nutr.* 1995, **15** : 190-198.
251. TAKAHASHI Y., CHIBA H., MATSUNO K. *et al.* Native lipoprotein inhibit platelet activation induced by oxidized lipoproteins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996, **222** : 453-459.
252. TASINATO A., BOSCOBOINIK D., BARTOLI M., MARONI P., AZZI A. d-alpha-tocopherol inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation occurs at physiological concentrations, correlates with protein kinase C inhibition, and is independent of its antioxidant properties. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1995, **92** : 12 190-12 194.
253. TEDGUI A., MALLAT Z. Formation de la plaque athéroscléreuse. *Rev. Prat.* 1999, **49** : 2081-2086.
254. THE ALPHA-TOCOPHEROL, BETA-CAROTENE CANCER PREVENTION STUDY GROUP. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N. Engl. J. Med.* 1994, **330** : 1029-1035.

255. THE HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000, **342** : 154-160.
256. THE NATIONAL RESEARCH COUNCIL. *Nutrition and cancer*, National Academy Press, Washington, 1982.
257. THOMAS P., BELLAMY M., GEDDES D. Malabsorption of vitamin E in cystic fibrosis improved after ursodeoxycholic acid. *Lancet.* 1995, **346** : 1230-1231.
258. THOMAS S.R., NEUZIL J., STOCKER R. Cosupplementation with coenzyme Q prevents the prooxidant effect of α -tocopherol and increases the resistance of LDL to transition metal-dependent oxidation initiation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996, **16** : 687-696.
259. THOMAS S.R., NEUZIL J., MOUR D., STOCKER R. Co-antioxidant make α -tocopherol an efficient antioxidant for low density lipoprotein. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995, **62** (Suppl.) : 1357-1364.
260. THOMAS S.R., STOCKER R. Molecular action of vitamin E in lipoprotein oxidation : implications for atherosclerosis. *Free Rad Biol Med.* 2000, **28** : 1795-1805.
261. TOLONEN M., HALME M., SARNA S. Vitamin E and selenium supplementation in geriatric patients. *Biol. Trace Element Res.* 1985, **7** : 161-168.
262. TRABER M.G., BURTON G.W., HUGHES L., *et al.* Discrimination between forms of vitamin E by humans with and without genetic abnormalities of lipoprotein metabolism. *J. Lip. Res.* 1992, **33** : 1171-1182.
263. TRABER M.G., SIES H. Vitamin E in humans : demand and delivery. *Ann. Rev. Nutr.* 1996, **16** : 321-347.
264. TRAN K., CHAN A.C. RRR- α -tocopherol potentiates prostacyclin release in human endothelial cells. Evidence for structural specificity of the tocopherol molecule. *Biochim. Biophys. Acta.* 1990, **1043** : 189-197.
265. TROUPEL S., LE MOËL G., SUCCARI M., PEYNET J. Vitamine E, In : LE MOËL G., SAVEROT-DAUVERGNE A., GOUSSON T., GHEANT J.L., eds. *Le statut vitaminique : physiopathologie, exploration biologique et intérêt clinique*, Editions Médicales Internationales, Cachan, 1998 : 101-129.
266. URANO S., HOSCHI-HASHIZUME M., TOCHIGI N., MATSUO M., SHIRAKI M., ITO H. Vitamin E and the susceptibility of erythrocytes and reconstituted liposomes to oxidative stress in aged diabetics. *Lipids.* 1991, **26** : 58-61.
267. URANO S., YANO K., MATSUO M. Membrane stabilizing effect of vitamin E, effects of α -tocopherol and its model compounds on fluidity of lecithin liposomes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988, **150** : 469-475.
268. VAN ACKER S.A., KOYMANS L.M., BAST A. Molecular pharmacology of vitamin E : structural aspects of antioxidant activity. *Free Rad. Biol. Med.* 1993, **15** : 311-328.
269. VATASSERY G.T. Oxidation of vitamin E in red cell membranes by fatty acids, hydroperoxides and selected oxidants. *Lipids.* 1989, **24** : 299-304.
270. VENARUCCI D., VENARUCCI V., VALLESE A., BATTILA L., CASADO A., DE LA TORRE, LOPEZ FERNANDEZ M.E. Free radicals : important cause of pathologies refer to ageing. *Panminerva Med.* 1999, **41** : 335-339.
271. VERIS Research Summary. *Activité biologique de la vitamine E.* 1999.
272. VERLANGIERI A.J., BUSH M.J. Effects of d- α -tocopherol supplementation on experimentally induced primate atherosclerosis. *J. Am. Coll. Nutr.* 1992, **11** : 131-138.
273. VILKAS M. *Vitamines : mécanismes d'action chimique*, Hermann, Paris, 1994.
274. VIRTAMO J., RAPOLA J.M., RIPATTI S., HEINONEN O.P., TAYLOR P.R., ALBANES D., HUTTUNEN J.K. Effect of vitamin E and betacarotene on the incidence

- of primary non fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.* 1998, **158** : 668-675.
275. VON HERBAY A., STAHL W., NIEDERAU C., VON CAAR J., STROHMEYER G., SIES H. Diminished plasma levels of vitamin E in patients with severe viral hepatitis. *Free Rad. Res.* 1996, **25** :461-466.
276. WAGNER J.R., MOTCHNIK P.A., STOCKER R., SIES H., AMES B.N. The oxidation of blood plasma and low density lipoprotein components by chemically generated singlet oxygen. *J. Biol. Chem.* 1993, **25** : 18 502-18 506.
277. WALD N., BOREHAM J., HAYWARD J.L., BULBROOK R.D. Plasma retinol, betacarotene and vitamin E levels in relation to the future risk of breast cancer. *Br. J. Cancer.* 1984, **49** : 321-324.
278. WARTANOWICZ M., PANCZENKO-KRESOWSKA B., ZIEMLANSKI S., KOWALSKA M., OKOLSKA G. The effect of alpha-tocopherol and ascorbic on the serum lipid peroxide level in elderly people. *Ann. Nutr. Metab.* 1984, **28** : 186-191.
279. WATSON R.R., LEONARD T.K. Selenium and vitamins A, E and C : nutrients with cancer prevention properties. *J. Am. Diet. Assoc.* 1986, **86** : 505-510.
280. WEBER P., BENDICH A., MACHLIN L.J. Vitamin E and human health : rationale for determining recommended intake levels. *Nutrition.* 1997, **13** : 450-460.
281. WILLIAMS R.J., MOTTERAM J.M., SHARP C.H., GALLAGHER P.J. Dietary vitamin E and the attenuation of early lesion development in modified watanabe rabbits. *Atherosclerosis.* 1992, **94** : 153-159.
282. WISEMAN S.A., VAN DEN BOOM M.A.P., DE FOUW N.J., DE FOUW N.J., WASSINK M.G., OPDEN KAMP J.A., TIJBURG L.B. . Comparison of the effects of dietary vitamine E on in vivo and in vitro parameters of lipid peroxidation in the rabbit. *Free Rad. Biol. Med.* 1995, **19** : 617-626.
283. WISSLER R.W., STRONG J.P., THE PDAY RESEARCH GROUP. Risk factors and progression of atherosclerosis in youth. *Am. J. Pathol.* 1998, **153** : 1023-1033.
284. WITZTUM J.L. Role of oxidised low density lipoprotein in atherogenesis. *Br. Heart J.* 1993, **69** (Suppl.) : 10-12.
285. WITZTUM J.L., STEINBERG D. Role of oxidized LDL in atherogenesis. *J. Clin. Invest.* 1991, **82** : 1785-1792.
286. WOJCICKI J., ROZEWICKA C., BARCEW-WISZNIEWSKA B., *et al.* Effect of selenium and vitamin E on the development of experimental atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis.* 1991, **87** : 9-16.
287. YLÄ-HERTTUALA S., PALINSKI W., ROSENFELD M.E., *et al.* Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J. Clin. Invest.* 1989, **84** : 1086-1095.
288. ZIOHZENKOVA O., WINKLHOFER-ROOB B.M., PUHL L.H., ROOB J.M., ESTERBAUER H. Lack of correlation between the alpha-tocopherol content of plasma and LDL, but high correlations for gamma-tocopherol and carotenoids. *J. Lipid Res.* 1996, **37** : 1936-1946.
289. ANONYME. *Recommended dietary allowances.* 10th Edition. National Academy of sciences, Washington, 1989.
290. [http : // www3.biam2.org/acceuil.html](http://www3.biam2.org/acceuil.html)

ANNEXES

ANNEXES

Annexe 1. Teneur en vitamine E des viandes en mg/100 g. (154)

Tableau - Teneur en vitamine E des viandes en mg/100 g						
aliments	nombre	Vitamine E totale	tocophérols			
			α	β	γ	δ
Boeuf						
muscle cru	9	0,43	0,41		0,02	
muscle cru	1	0,79	0,79			
muscle frit	3	0,63	0,37			
muscle en boîte	3		0,60			
rôti cuit	3		0,14			
steak cru	1	0,63	0,47		<0,15	
steak grillé	1	0,55	0,13			
cœur cru			0,60			
foie cru	115	0,67	0,67	0	0	0
foie grillé	1	1,52	0,63			
Veau						
muscle cru	33	0,15				
très jeune muscle cru	12		0,08			
côtelette crue	2	0,08				
panée à la poêle	1	0,24	0,05			
cœur cru	20	0,34	0,33	tr.	tr.	
foie cru	10	0,35	0,33	tr.	tr.	
Agneau						
côtelette crue	1	0,77	0,62		0,15	
côtelette grillée	1	0,32	0,15			
rôti (cuisse)	1		0,05			
foie cru	10	0,79				
Mouton						
muscle cru	4	0,46	0,43		0,03	
rognon	4	0,41				
Porc						
muscle cru	7	0,10	0,08		0,02	
côtelette crue	3	0,48				
côtelette panée et frite	1	0,60	0,16			
langue crue	1		0,40			
langue en boîte	3		0,29			
jambon cuit	1	0,52	0,28			
bacon cru	3	0,57	0,48			
bacon frit	1	0,59	0,53			
cœur cru	200	0,63				
foie cru	263	0,47				
Lapin						
muscles	4		0,40			
muscles faisandés	4	0,54				
foie jeune cru	9	1,48				
foie faisandé cru	6		1,69			
Caribou						
muscle cru	1		0,02			
Ours polaire						
Viande crue	1		0,04			
Phoque						
viande crue	1		0,15			
Baleine						
viande gelée crue	13		0,28			
foie gelé cru	10		0,61			
Divers						
saucisse de bologne	1	0,49	0,06			
saucisson	10	0,57				
paté de foie, cuit	10	0,35				
saucisson de foie	1	0,89	0,35			
salami	1	0,68	0,11			
saucisse de porc frite	2	0,32	0,16			
saucisse de boeuf frite	1		0,15			

Annexe 2. Teneur en vitamine E de la volaille en mg/100 g. (154)

Teneur en vitamine E de la volaille en mg/100 g						
aliments	nombre	Vitamine E totale	tocophérols			
			α	β	γ	δ
Poulet						
viande crue	23	0,34	0,29			
viande cuite	3	0,55	0,35			
surgelée frite non chauffée	2	1,12	0,25			
surgelée frite chauffée						
au four	3	0,94	0,19			
surgelée crue	1		0,42			
cuite et en boîte	3		0,29			
carcasse éviscérée crue	2	0,98				
coeur cru	3		1,19			
foie cru	75	1,44				
Canard pekin éviscéré						
carcasse adulte crue	2	2,80				
carcasse caneton crue	2	0,70				
Oie de Toulouse						
carcasse éviscérée crue	2	1,74				
Pigeon						
blanc cru	4		0,06			
foie cru	4		1,54			
Caille japonnaise domestiquée						
carcasse éviscérée crue	2	0,70				
Dindon						
carcasse éviscérée crue	2	1,43				
blanc	33		0,09			
cuisse	1		0,64			
peau	1		0,40			
coeur	1		0,16			
foie	5	2,90				

Annexe 3. Teneur en vitamine E des corps gras en mg/100 g. (154)

Teneur en vitamine E des corps gras en mg/100 g						
aliments	nombre	Vitamine E totale	tocophérols			
			α	β	γ	δ
graisse de boeuf	1		2,85			
beurre de vache						
américain	1643	2,83				
japonais	28	2,61	2,48	0	0,13	0
européen été	300	3,71				
européen hiver	297	2,28				
graisse de caribou	3		0,37			
graisse de porc	12	1,34	1,20		0,07	
huile de phoque	5		8,90			
huile de baleine	3		4,53			
graisse de poule crue	83	2,73				
graisse de dinde	17	2,87				
huile d'anchois	3		29,08			
huile de foie de morue	7	21,96	21,96			
huile de hareng	5		9,22			
huile de requin (foie)	2		50,00			

Annexe 4. Teneur en vitamine E des coquillages en mg/100 g. (154)

Teneur en vitamine E des coquillages en mg/100 g						
aliments	nombre	Vitamine E totale	tocophérols			
			α	β	γ	δ
Mollusques						
moules crues	7		0,74			
moules surgelées	1		2,50			
huîtres fraîches crues	3		0,85			
huîtres d'Australie crues	1		0,26			
Crustacés						
crabe surgelé cru	2	2,25				
crabe surgelé cuit	1	1,22				
homard cru	3		1,47			
crevettes crues	1		2,85			

Annexe 5. Teneur en vitamine E des margarines en mg/100 g. (154)

Teneur en vitamine E des margarines en mg/100 g						
aliments	nombre	Vitamine E totale	tocophérols			
			α	β	γ	δ
noix de cacao + tournesol + palme	1	11,10	8,80	0,60	0,80	0,40
de maïs,						
en paquet	6	57,65	12,89	—	42,46	2,30
en tube	3	46,38	10,91	—	33,86	1,61
en régime	2	30,00				
maïs + soja+coton (paquet)	7	68,18	11,38	—	49,09	7,71
carthame + soja,						
en paquet	1		17,75			
en tube	1	48,10	11,70		29,00	8,10
carthame + soja +coton,						
en paquet	1		3,14			
en tube	32,40	2,30		24,20	5,90	
en régime	1	9,71	0,80		7,11	1,80
soja + coton						
en paquet	18	45,49	11,15		26,43	7,91
en tube	9	74,32	8,60		50,11	15,61
liquide	2		2,53			
de régime	2		5,62			

Annexe 6. Teneur en vitamine E des dérivés du cacao. (154)

Teneur en vitamine E des dérivés du cacao en mg/100 g						
aliments	nombre	Vitamine E totale	tocophérols			
			α	β	γ	δ
beurre de cacao	9	19,86	1,79	tr.	17,39	0,43
poudre de cacao	4	2,25	0,20			
chocolat						
foncé	2	6,00	0,70			
au lait 12%	2	5,60	0,70			
au lait 20%	2	6,30	0,70			

Annexe 7. Teneur en vitamine E des produits de la ferme en mg/100 g. (154)

Teneur en vitamine E des produits de la ferme en mg/100g						
aliments	nombre	Vitamine E totale	tocophérols			
			α	β	γ	δ
Oeufs						
de poule						
jaune, cru	66	3,12	2,05		1,03	0,03
entier, cru	66	1,06	0,70		0,35	0,01
entier, cuit	8		0,77			
en poudre	3	5,46				
de faisan, jaune, cru	2		4,86			
de dinde, jaune, cru	290	2,90				
Lai						
de vache entier USA commerce	3	0,09	0,06		0,01	0
USA producteur	1644	0,11				
USA graisse 3,34%	1636	0,09				
commercial étranger	206		0,16			
lait battu	2	0,07				
condensé reconstitué	8	0,11				
éaporé	16	0,18				
écrémé	4	tr.	tr.			
en poudre entier	4	1,08				
lait battu	3	0,40				
de mouton entier	41	0,14				
de femme	448	0,99	0,88	0,02	0,07	0,02
Beurre						
USA	4	1,58	1,58			
étranger	644	2,40	2,40			
Fromages divers	7	0,63				
Crème glacées						
chocolatées	2	1,06	0,37			
vanille	2	0,35	0,06			
Lait chocolaté	1		0,09		0,03	

Annexe 8. Teneur en vitamine E de préparations à base d'huile en mg/100 g. (154)

Teneur en vitamine E de préparations à base d'huile en mg/100 g						
aliments	nombre	Vitamine E totale	tocophérols			
			α	β	γ	δ
mayonnaise	4	58,00	20,74			
sauce française pour salade	2	30,00				
sauce italienne pour salade	4	47,50				
sauce pour sandwich	2	34,50				
sauce végétale ou soja	4	98,28	13,97	—	76,07	7,67
sauce tartare	2	51,50				

Annexe 9. Teneur en vitamine E des poissons en mg/100 g. (154)

Teneur en vitamine E des poissons en mg/100g						
aliments	nombre	Vitamine E totale	tocophérols			
			α	β	γ	δ
Filets						
de carpe cru	1		0,63			
cru avec peau		0,31				
de morue cru	10		0,23			
chair foncée crue	3		1,16			
chair blanche surgelée	1		0,24			
d'hiver gelée	20		0,36			
de haddock cru	2		0,39			
grillé	1	1,20	0,60			
d'elbot de l'atlantique cru	2		0,85			
bâtard cru	1		0,14			
de hareng cru	3		1,07			
chair claire au frigo 4 mois	10	2,00	2,00			
chair foncée au frigo 4 mois	4	2,30	2,30			
de lingue cru	1		0,30			
maquereau atlantique						
chair foncée cru	1		1,52			
en boîte	6	1,20				
maquereau japonais cru	1		0,36			
perche de mer	1		1,25			
saumon, steack grillé	1	1,81	1,35			
truite de rivière, sans peau, cru	1	0,20				
loup de mer	1		2,10			
Foie						
carpe crue	1		0,84			
morue crue	4		15,85			
morue en boîte	2		2,45			
haddock cru	2		6,25			
haddock en boîte	4	17,50				
elbot bâtard cru	1		0,34			
hareng cru	1		3,10			
de maquereau						
de l'Atlantique cru	1		3,10			
de maquereau cru	1		1,21			
perche de mer cru	1		16,50			
truite arc en ciel cru	1		0,12			
thon cru	1		5,00			
de turbot cru	1		3,00			
de loup						
de l'Atlantique cru	2		19,50			

Annexe 10. Teneur en vitamine E des dérivés des légumineuses en mg/100 g. (154)

Teneur en vitamine E des dérivés des légumineuses en mg/100 g						
aliments	nombre	Vitamine E totale	tocophérols			
			α	β	γ	δ
Fèves						
grosses fèves crues	1		0,05	0	0,40	
grosses fèves farine	1		1,00	0	2,50	0
pois chiches	5	3,11				
haricots verts français crus	3		<0,10			
haricots verts américains						
frais	1	0,11	0,02		0,99	
secs	2	0,51				
en boîte	2	0,05	0,03			
réfrigérés, secs	1		6,25			
surgelés, crus	1	0,24	0,09			
surgelés, cuits	6	0,25	0,13			
fève de Lima sèche	1	7,68	tr.	—	7,15	0,53
fève Navy sèches	3	2,26	0,34		1,92	
fèves de soja sèches	4	20,43	0,85	—	10,97	8,61
lentilles sèches	1	1,27				
petits pois						
frais	13	2,71	0,13		2,58	
secs	8	2,27	0,09	0	2,09	0,09
en boîte	5	2,93				
surgelés, non cuits	4	0,54	0,12		0,52	0

Annexe 11. Teneur en vitamine E des légumes en mg/100 g. (154)

Teneur en vitamine E des légumes en mg/100 g						
aliments	nombre	Vitamine E totale	tocophérols			
			α	β	γ	δ
artichauts	4		0,19			
asperges fraîches crues	5	2,10	1,98	0,05	0,07	
asperges en boîte	2		0,38			
asperges surgelées	1	1,59	1,40	0,07	0,12	
betteraves racines crues	1		<0,03			
betteraves racines en boîte	1		0,03			
betteraves feuilles crues	4		1,50			
broccoli frais	1	0,64	0,46	—	0,18	
choux de Bruxelles frais cru	11	0,88	0,88			
choux de Bruxelles frais cuit	2	0,85	0,85			
chou vert cru	23	1,67	1,67	—	0	0
chou de Chine cru	1	0,13	0,12		0,01	
carottes crues	13	0,51	0,44	0,02	—	0,01
carottes cuites	1	0,46	0,42			
chou fleur frais	2	0,09	0,03	—	0,05	0,01
céleri, pied et feuilles blanchis crus	10	0,73	0,36		0,01	0,36
maïs doux en boîte	1	0,82	0,04	—	0,16	tr.
maïs doux surgelés	1	0,64	0,03	—	0,09	
cresson cru	5		0,70			
concombre	4	0,31	0,15		0,11	0,03
pissenlit	4		2,50			
aubergine	1		0,03			
ail	1		0,01			0,09
poireau cru	10		0,92			
laitue crue	17	0,75	0,40		0,35	
menthe, feuille crue	3		5,00			
champignon cru	6	0,29	0,08		0,09	0,12
bolets crus	1	0,60	0,04		0,11	0,08
chanterelle	1	0,08	0,03	0,02	0	0,03
morilles	1	0,83	0,05	0,12	0	0,46
orties, feuilles crues	21		14,50			0,18
oignons crus	8	0,31	0,12		0,01	0,18
oignons frits	2	5,40	0,56			
oignons cuits au four	2	6,30	0,69			
oignons blancs au vinaigre	1		0,19			
persil	15	2,53	1,74		0,18	0,61
cerfeuil cru	2		1,00			
poivre doux	2		0,68		0,01	
pommes de terre crues	5	0,07	0,06		tr.	
pommes de terre au four	1	0,06	0,03			
pommes de terre bouillies	1	0,06	0,04			
pommes de terre chips	2	7,31	4,27			
pommes de terre frites	2		0,19			
patates douces crues	4	4,60	4,56		0,03	0,01
courges crues	1		1,02	0,14		
radis, racines	4		—	tr.	tr.	
radis, feuilles	2	3,76	3,06		0,02	0,68
rhubarbe	3		0,20			
rutabaga cru	3		<0,03			
rutabaga cuit	1		0,15			
échalotte	1		0,21			
épinards frais crus	11	3,00	1,88	—	0,14	0,98
épinards en boîte	1	0,06	0,02			
cornichon	1		0,12			
thé, feuilles	1		25,90		0,07	1,02
navets, racines	2		<0,03			
navets feuilles	1	2,30	2,24		0,06	
cresson d'eau	6		1,00			

Annexe 12. Teneur en vitamine E des huiles en mg/100 g. (154)

Teneur en vitamine E des huiles, en mg/100 g						
aliments	nombre	Vitamine E totale	tocophérols			
			α	β	γ	δ
d'amandes	4	40,09	39,17	—	0,92	—
de noyau d'abricot	6	50,48	3,99	—	43,03	2,72
d'avocat	15	17,23	12,55	—	4,23	tr.
d'orge	11	150,29	25,77	5,59	5,05	tr.
de noix du Brésil	4	24,22	7,10	—	17,12	—
de ricin	6	67,40	1,91	25,04		38,64
de noyau de cerises	2	35,14	6,50	—	21,10	7,50
de noix de coco	13	3,58	0,35	0	0,17	0,35
de maïs,						
raffinée du commerce	46	83,17	14,29	0,38	64,60	2,75
vierge, commerciale	8	118,71	13,71	—	88,04	4,95
partiellement hydrogéné	2	47,43	17,30	—	—	—
de coton,						
raffinée	22	65,26	35,26	0	29,98	—
vierge	42	105,52	51,34	0	54,17	—
de noisette	14	47,24	47,24	—	—	—
de pépin de pamplemousse	1	26,50	26,50	—	—	—
de pépin de raisin	17	81,82	28,82	30,79		2,01
d'avoine	12	40,89	9,54	14,69		2,47
d'olive	31	12,64	11,92	0	0,72	—
de palme	1	390,00	390,00	—	—	—
de palme,						
raffinée	10	35,53	18,32	0	0	0
non hydrogénée	9	38,40	19,12	0	0	0
hydrogénée	1	9,70	5,58	0	0	0
vierge	15	58,74	16,72	0	0	0
de palmiste,						
raffinée	3	6,20	6,20	—	—	—
vierge	3	21,06	21,06	—	—	—
de noyau de pêche	1	15,00	13,35	—	1,65	—
d'arachide,						
raffinée	24	25,00	11,62	—	12,98	0,33
vierge	23	37,00	14,41	—	22,52	0,94
hydrogénée	4	22,89	10,04	0	12,85	0
de Pekan	2	23,34	0,89	—	22,45	—
de colza,						
raffinée	45	44,81	17,65	—	27,04	0,04
vierge	38	62,75	25,79	—	36,56	0,40
hydrogénée	2	50,10	16,24	—	33,86	—
de riz,						
balle	4	51,00	36,39	tr.	+	tr.
germe	2	171,87	103,12	—	34,39	18,41
de seigle	3	192,11	71,42	16,74	—	0
de carthame,						
raffinée	22	38,10	34,05	—	3,50	0,49
vierge	4	51,63	38,25	—	7,45	5,93
hydrogénée	2	23,20	18,80	—	—	—
de sésame,						
raffinée	5	29,07	1,38	0,37	25,24	2,08
vierge	5	74,60	28,82	0	45,66	tr.
de soja,						
raffinée	84	93,74	10,99	0	62,40	20,38
vierge	34	110,56	10,47	—	66,69	33,40
hydrogénée	3	103,00	9,58	—	66,27	27,15
de tournesol,						
raffinée	33	63,62	59,50	—	3,54	—
vierge	35	68,19	62,26	—	5,85	—
de graine de tomate	2	59,30	3,80	—	20,50	35,00
de noix	4	32,07	0,44	—	27,83	3,80
de germe de blé	22	254,58	149,44	81,19	—	—

Annexe 13. Doses d'emploi des dérivés de tocophérols en tant qu'additif alimentaire. (130)

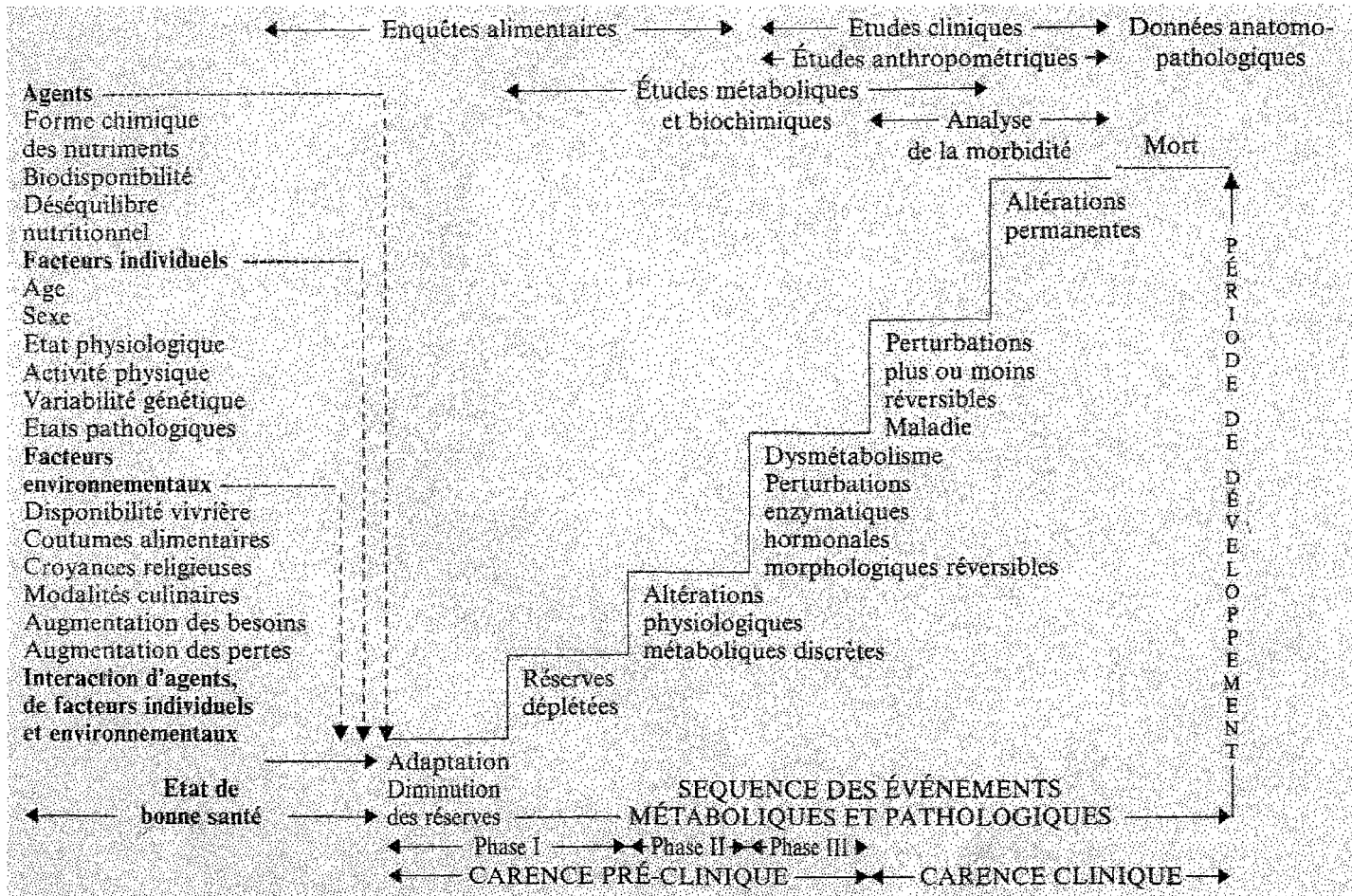
ADDITIFS	C.E.E.	PRODUITS	DOSE D'EMPLOI
EXTRAITS D'ORIGINE NATURELLE RICHES EN TOCOPHEROLS	E 306	<ul style="list-style-type: none"> - Arômes, extraits et concentrés d'arômes. - Huiles essentielles. - Matières grasses destinées à l'industrie alimentaire et vendues par quantités unitaires d'au moins 1 kg. - Matières grasses composées allégées. - Pâtes à tartiner allégées. - Pâtes à tartiner à teneur lipidique réduite. - Matières grasses composées. - Huiles destinées à l'industrie alimentaire et vendues par quantités unitaires d'au moins un kilo. - Margarines. - Margarines destinées à l'industrie alimentaire et vendues par quantités unitaires d'au moins un kilo. - Margarines allégées. - Demi-margarines. - Beurres. - Beurres allégés. - Demi-beurres. - Spécialités laitières à tartiner allégées. - Spécialités laitières à tartiner à teneur lipidique réduite. - Gommes à mâcher (gomme base). 	<p>200 mg/kg seul ou en mélange</p> <p>1 g/kg, seul ou en mélange.</p> <p>500 mg/kg, seul ou en mélange avec E 307</p> <p>300 mg/kg, seul ou en mélange avec E 307, E 308, E 309.</p> <p>200 mg/kg, seul ou en mélange avec E 307, E 308, E 309.</p> <p>idem</p> <p>500 mg/kg, seul ou en mélange avec E 307, E 308, E 309.</p> <p>500 mg/kg, seul ou en mélange avec E 307.</p> <p>idem</p> <p>idem</p> <p>300 mg/kg, seul ou en mélange avec E 307, E 308, E 309.</p> <p>idem</p> <p>500 mg/kg, seul ou en mélange avec E 307 (uniquement pour les matières grasses destinées aux industries alimentaires vendues par quantités unitaires d'au moins 1 kg).</p> <p>300 mg/kg, seul ou en mélange avec E 307, E 308, E 309.</p> <p>idem</p> <p>200 mg/kg, seul ou en mélange avec E 307, E 308, E 309.</p> <p>idem</p> <p>2500 mg/kg, seul ou en mélange.</p>

Annexe 13 (suite). Doses d'emploi des dérivés de tocophérols en tant qu'additif alimentaire.
(130)

ADDITIFS	C.E.E.	PRODUITS	DOSE D'EMPLOI
ALPHA TOCOPHEROLS DE SYNTHÈSE	E 307	<ul style="list-style-type: none"> - Arômes, extraits et concentrés d'arômes. - Huiles essentielles. - Matières grasses destinées à l'industrie alimentaire et vendues par quantités unitaires d'au moins 1 kg. - Matières grasses composées allégées. - Pâtes à tartiner allégées. - Pâtes à tartiner à teneur lipidique réduite. - Matières grasses composées. - Huiles destinées à l'industrie alimentaire et vendues par quantités unitaires d'au moins un kilo. - Margarines. - Margarines destinées à l'industrie alimentaire et vendues par quantités unitaires d'au moins un kilo. - Margarines allégées. - Demi-margarines. - Beurres. - Beurres allégés. - Demi-beurres. - Spécialités laitières à tartiner allégées. - Spécialités laitières à tartiner à teneur lipidique réduite. - Gommés à mâcher (gomme base). 	<p>200 mg/kg seul ou en mélange</p> <p>1 g/kg, seul ou en mélange.</p> <p>500 mg/kg, seul ou en mélange avec E 306</p> <p>300 mg/kg, seul ou en mélange avec E 306, E 308, E 309.</p> <p>200 mg/kg, seul ou en mélange avec E 306, E 308, E 309.</p> <p>idem</p> <p>500 mg/kg, seul ou en mélange avec E 306, E 308, E 309.</p> <p>500 mg/kg, seul ou en mélange avec E 306.</p> <p>idem</p> <p>idem</p> <p>300 mg/kg, seul ou en mélange avec E 306, E 308, E 309.</p> <p>idem</p> <p>500 mg/kg, seul ou en mélange avec E 306 (uniquement pour les matières grasses destinées aux industries alimentaires vendues par quantités unitaires d'au moins 1 kg).</p> <p>300 mg/kg, seul ou en mélange avec E 306, E 308, E 309.</p> <p>idem</p> <p>200 mg/kg, seul ou en mélange avec E 306, E 308, E 309.</p> <p>idem</p> <p>2500 mg/kg, seul ou en mélange avec E 306, E 308, E 309.</p>

Annexe 13 (suite). Doses d'emploi des dérivés de tocophérols en tant qu'additif alimentaire.
(130)

ADDITIFS	C.E.E.	PRODUITS	DOSE D'EMPLOI
GAMMA TOCOPHEROLS DE SYNTHESE	E 308	- Arômes, extraits et concentrés d'arômes.	200 mg/kg seul ou en mélange
		- Huiles essentielles.	1 g/kg, seul ou en mélange.
		- Matières grasses composées allégées.	300 mg/kg, seul ou en mélange avec E 306, E 307, E 309.
		- Pâtes à tartiner allégées.	200 mg/kg, seul ou en mélange avec E 306, E 307, E 309.
		- Pâtes à tartiner à teneur lipidique réduite.	idem
		- Matières grasses composées.	500 mg/kg, seul ou en mélange avec E 306, E 307, E 309.
		- Margarines allégées.	300 mg/kg, seul ou en mélange avec E 306, E 307, E 309.
		- Demi-margarines.	idem
		- Beurres allégés.	idem
		- Demi-beurres.	idem
		- Spécialités laitières à tartiner allégées.	200 mg/kg, seul ou en mélange avec E 306, E 307, E 309.
		- Spécialités laitières à tartiner à teneur lipidique réduite.	idem
		- Gommages à mâcher (gomme base).	2500 mg/kg, seul ou en mélange avec E 306, E 307, E 309.
		DELTA TOCOPHEROLS DE SYNTHESE	E 309
- Huiles essentielles.	1 g/kg, seul ou en mélange.		
- Matières grasses composées allégées.	300 mg/kg, seul ou en mélange avec E 306, E 307, E 308.		
- Pâtes à tartiner allégées.	200 mg/kg, seul ou en mélange avec E 306, E 307, E 308.		
- Pâtes à tartiner à teneur lipidique réduite.	idem		
- Matières grasses composées.	500 mg/kg, seul ou en mélange avec E 306, E 307, E 308.		
- Margarines allégées.	300 mg/kg, seul ou en mélange avec E 306, E 307, E 308.		
- Demi-margarines.	idem		
- Beurres allégés.	idem		
- Demi-beurres.	idem		
- Spécialités laitières à tartiner allégées.	200 mg/kg, seul ou en mélange avec E 306, E 307, E 308.		
- Spécialités laitières à tartiner à teneur lipidique réduite.	idem		
- Gommages à mâcher (gomme base).	2500 mg/kg, seul ou en mélange avec E 306, E 307, E 308.		



Annexe 14. Les différentes étapes conduisant à l'installation d'une carence vitaminiqque. (104)

ABBREVIATIONS

ABBREVIATIONS

ADN :	Acide Désoxy riboNucléique
ADP :	Adénosine DiPhosphate
AGPI :	Acides Gras PolyInsaturés
AHA :	American Heart Association
AMPC :	Adénine MonoPhosphate Cyclique
ANC :	Apports Nutritionnels Conseillés
Apo :	Apolipoprotéine
AQR :	Apports Quotidiens Recommandés
ARIC :	Atherosclerosis Risk In Communities Study
ATBC:	Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study
BHA :	Butyl Hydroxy Anisol
BHT :	Butyl Hydroxy Toluène
CHAOS :	Cambridge Heart Antioxidant Study
CI :	Confidence Interval
CLAS :	Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study
CLHP :	Chromatographie Liquide Haute Performance
CNERNA :	Centre National d'Etudes et de Recherches sur la Nutrition et l'Alimentation
CoQ10 :	Coenzyme Q10 ou ubiquinone-10
CoQ10H2 :	Forme réduite du coenzyme Q10 ou ubiquinol-10
CRP :	C-Réactive Protéine
DJR :	Dose Journalière Recommandée
DL 50 :	Dose Létale à 50%
EDNO :	Endothelium-derived Nitric Oxid
ESR :	EndoSonographie Rectale
EVA :	Etude sur le Vieillissement Artériel
GISSI :	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico
GR :	Globules Rouges
GSH :	Glutathion réduit
GSSG :	Glutathion oxydé
HDL :	High Density Lipoprotein
HOPE :	Heart Outcomes Prevention Evaluation Study
HPS :	Heart Protection Study
HTGL :	Hepatic Triglyceride Lipase
ICAM-1	Inflammatory Cell Adhesion Molecule
IDL :	Intermediate Density Lipoprotein
IL :	Interleukine
LDL :	Low Density Lipoprotein
LPL :	LipoProtéin Lipase
Lyso-PC :	Lyso-PhosphatidylCholine
MCP-1 :	Monocyte Chemotactic Protein-1
MDA :	MalonDiAldéhyde
MTP :	Microsomal Transfer Protein
NADPH :	Nicotinamide Adénine Dinucléotide PHosphate
NHANES :	National Health And Nutrition Examination Survery
NO :	Nitric Oxid
NOS :	Nitric Oxid Synthetase
NRC :	National Research Council

OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PAI-1 :	Plasminogen Activator Inhibitor 1
PC :	PhosphatidylCholine
PDGF :	Platelet Derived Growth FACTOR
PDI :	Protein Disulphide Isomerase
PG :	ProstaGlandine
PGI2 :	Prostacycline
PKC :	Protéine kinase C
RDA :	Recommended Dietary Allowances
RE :	Réticulum Endoplasmique
RL :	Radical Libre
RMN :	Résonnance Magnétique Nucléaire
SGOT :	Transaminase Glutamo-Oxalo-Acétique
SIDA :	Syndrome Immuno Dépressif Acquis
SOD :	SuperOxyde Dismutase
SPACE :	Secondary Prevention with Antioxidants of Cardiovascular disease in Endstage renal disease
SU.VI.MAX :	Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants
TBP :	Tocopherol Binding Protein
TMP :	Tocopherol Mediated Peroxidation
TNF α :	Tumor Necrosis Factor macrophage
VCAM-1 :	Vascular Cell Adhesion Molecule 1
VLDL :	Very Low Density Lipoprotein
WACS :	Women's Atherosclerosis Cardiovascular Study
WHS :	Women's Health Study



Serment

des

Apothicaire

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

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

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



