



**HAL**  
open science

# La vitamine E : ses effets préventifs vis à vis des cancers et des maladies cardiovasculaires

Nadine Busi Szmrzik

► **To cite this version:**

Nadine Busi Szmrzik. La vitamine E : ses effets préventifs vis à vis des cancers et des maladies cardiovasculaires. Sciences pharmaceutiques. 1993. dumas-02882339

**HAL Id: dumas-02882339**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02882339>**

Submitted on 26 Jun 2020

**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.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

1er exemplaire

UNIVERSITE Joseph FOURIER

GRENOBLE I - Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE : 1993

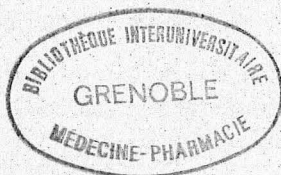
N° D'ORDRE 7009

**LA VITAMINE E  
SES EFFETS PREVENTIFS VIS A VIS DES CANCERS  
ET DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES**

**THESE**

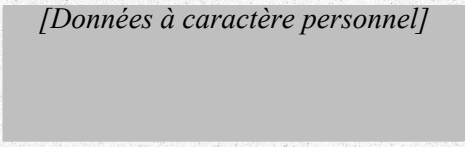
Présentée à l'Université Joseph Fourier GRENOBLE I  
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

Par



Mme : BUSI Nadine épouse SZMRZSIK

*[Données à caractère personnel]*



Cette thèse sera soutenue publiquement le 29 mars 1993

Devant Mme le Professeur Josette ALARY, Président du jury

et

Mr le professeur <sup>Jacques</sup> ~~Jean~~ ROCHAT

Mme Annick GERIN, pharmacien.



115 011679 4

UNIVERSITE Joseph FOURIER

GRENOBLE I - Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE : 1993

N° D'ORDRE

**LA VITAMINE E  
SES EFFETS PREVENTIFS VIS A VIS DES CANCERS  
ET DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES**

**THESE**

Présentée à l'Université Joseph Fourier GRENOBLE I

pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

Par



Mme : BUSI Nadine épouse SZMRZSIK

*[Données à caractère personnel]*

Cette thèse sera soutenue publiquement le 29 mars 1993

Devant Mme le Professeur Josette ALARY, Président du jury

et

Mr le professeur Jean ROCHAT

Mme Annick GERIN, pharmacien.

## REMERCIEMENTS

Je remercie le professeur Mme J. ALARY pour tous ses conseils éclairés et pour m'avoir guidée pendant la rédaction de cette thèse.

Je remercie également le doyen J. ROCHAT ainsi que Mme A. GERIN qui ont gentiment accepté de juger mon travail.

Mes remerciements vont aussi à mon mari et à ma famille pour leur soutien et leur aide tout au long de mes études. Qu'ils soient assurés de toute ma tendresse et mon amour.

Je remercie les laboratoires PHARMA 2000 et les laboratoires ROCHE pour avoir participé à la documentation de ma thèse.

A Augusta

## SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	3
INTRODUCTION .....	8
GENERALITES.....	10
I. Historique .....	11
II. Structure chimique .....	14
1. Structure chimique.....	14
2. Isomères.....	15
3. Caractères physico-chimiques .....	16
3.1. La vitamine E.....	16
3.2. L'acétate de tocophérol.....	17
4. Relations structure / activité.....	17
5. Synthèses de la vitamine E.....	19
5.1. Synthèse selon Karrer.....	19
5.2. Synthèse selon John.....	22
III. Les sources de vitamine E.....	24
1. Les sources alimentaires .....	24
1.1. Teneur en vitamine E des aliments.....	24
1.2. Les sources principales.....	24
1.3. Effet du raffinage et de la conservation sur la teneur en vitamine E des aliments .....	26
1.4. Addition de vitamine E aux aliments .....	27
2. Les Spécialités .....	32
1.1. Spécialités contenant comme principe actif de la vitamine E .....	32
1.2. Spécialités contenant comme excipient de la vitamine E .....	35
IV. Unités internationales et apports conseillés .....	36
1. Unités internationales .....	36
2. Apports nutritionnels conseillés.....	37

2.1. Selon l'âge.....	37
2.2. Selon l'apport alimentaire en PUFA .....	39
V. Rôles biochimiques.....	41
1. Effet antioxydant.....	41
1.1. La peroxydation lipidique .....	41
1.2. Effet antioxydant de la vitamine E .....	44
1.3. Devenir du radical tocophéroxyl.....	45
2. Relation avec l'acide ascorbique et le glutathion.....	46
2.1. Relation avec l'acide ascorbique .....	46
2.2. Relation glutathion, sélénium, acides aminés soufrés et vitamine E... ..	47
3. Rôles dérivant des interactions physico-chimiques de la vitamine E avec les constituants des membranes biologiques .....	49
3.1. Localisation.....	49
3.2. Protection des membranes biologiques.....	52
4. Interférences avec le métabolisme de l'acide arachidonique .....	53
4.1. Rappel sur le métabolisme de l'acide arachidonique .....	53
4.2. Actions de la vitamine E sur le métabolisme de l'acide arachidonique .....	55
5. Anciennes théories sur le mode d'action de la vitamine E.....	59
5.1. Hypothèse de la chaîne respiratoire .....	59
5.2. Hypothèse de la régulation génétique .....	59
6. Autres modes d'actions proposés.....	60
6.1. Action sur le système nerveux sympathique.....	60
6.2. Intervention du calcium.....	60
6.3. Hypothèse des récepteurs sensibles à l'hypoxie .....	61
6.3.1. Hypoxie et vitamine E.....	61
6.3.2. Récepteurs à la vitamine E .....	62
7. Action sur différents systèmes enzymatiques.....	62

8. Vitamine E et globule rouge.....	63
9. Relation avec la vitamine A.....	63
10. Relation avec le coenzyme Q.....	64
11. Métabolisme du fer.....	65
VI. Toxicité de la vitamine E.....	67
VITAMINE E, ATHEROSCLEROSE ET CANCEROGENESE.....	69
INTRODUCTION.....	70
I. Vitamine E et risque cardio-vasculaire.....	71
1. Athérosclérose : rappels.....	71
1.1. Définition.....	71
1.2. Formation de l'athérome.....	73
1.2.1. Les stries lipidiques.....	73
1.2.2. Les plaques fibreuses.....	73
1.2.3. Les plaques athéroscléreuses compliquées.....	74
1.3. Les facteurs de risque de l'athérosclérose.....	75
1.3.1. Le cholestérol et les lipoprotéines plasmatiques.....	75
1.3.2. L'hypertension artérielle.....	77
1.3.3. Le tabac.....	77
1.3.4. Autres facteurs de risque.....	77
2. Actions de la vitamine E sur l'athérosclérose.....	78
2.1. Pathogénie de l'athérosclérose : hypothèse de l'oxydation des LDL ...	78
2.2. La vitamine E diminue l'oxydation des LDL.....	80
2.3. Vitamine E et plaquettes.....	81
2.4. Effet de la vitamine E sur le cholestérol plasmatique et les lipoprotéines.....	83
3. Corrélation inverse entre taux plasmatique de vitamine E et risque cardio- vasculaire.....	87
4. Utilisation de la vitamine E en thérapeutique.....	91



4.1. Dans l'angine de poitrine.....	92
4.2. Dans la claudication intermittente .....	92
4.3. Dans l'ischémie transitoire .....	94
5. Conclusion.....	96
II. Vitamine E et cancérogenèse .....	97
1. Généralités .....	97
2. modes d'action possibles de la vitamine E dans la prévention du cancer .....	98
2.1. Modifications des voies métaboliques des hydrocarbures aromatiques polycycliques.....	99
2.1.1. Modification des activités des enzymes impliquées dans le métabolisme oxydatif des xénobiotiques.....	99
2.1.2. Accroissement des activités des enzymes du foie et des tissus périphériques qui inactivent et réactivent les métabolites électrophiles de nombreux xénobiotiques .....	99
2.2. Réduction de l'activité mutagénique.....	100
2.3. Réaction avec des radicaux libres génotoxiques.....	102
2.4. Accroissement des défenses immunitaires.....	103
2.5. Protection de l'intégrité de la membrane cellulaire .....	103
3. Résultats des études expérimentales et épidémiologiques.....	104
3.1. Etudes in vitro.....	104
3.1.1. Mutagenèse .....	104
3.1.2. Transformation cellulaire.....	104
3.1.3. Croissance des cellules cancéreuses .....	105
3.1.4. Altérations de l'ADN ou liaisons à l'ADN.....	105
3.2. Etudes in vivo.....	106
3.2.1. Cancer gastrique.....	106
3.2.2. Cancer mammaire .....	107
3.2.3. Cancer du colon.....	108

3.2.4. Cancer de la vessie.....	108
3.2.5. Cancer pulmonaire.....	109
3.2.6. Cancer du foie .....	109
3.2.7. Cancer de la sphère orale .....	109
3.2.8. Cancer de la peau.....	110
3.2.9. Cancer du conduit auriculaire.....	110
3.2.10. Sarcomes.....	110
3.3. Etudes cliniques et épidémiologiques.....	112
3.3.1. Cancer de l'oesophage.....	112
3.3.2. Cancer du sein.....	112
3.3.3. Cancer du col de l'utérus.....	114
3.3.4. Cancer du poumon.....	115
3.3.5. Cancer de la prostate .....	115
3.3.6. Polypes colorectaux.....	116
3.3.7. Résultats de différentes études épidémiologiques	
prospectives .....	116
4. Conclusion.....	120
CONCLUSION .....	121
ANNEXES.....	123
BIBLIOGRAPHIE .....	134

# INTRODUCTION

Plus de 60 ans après sa découverte, la vitamine E reste la moins connue des vitamines liposolubles et fait toujours l'objet de nombreuses recherches et publications en biochimie, pharmacologie, épidémiologie, en clinique et en nutrition. Cette méconnaissance peut s'expliquer par différents points. Tout d'abord, la carence vitaminique obtenue chez l'animal par des régimes appauvris en vitamine E est pratiquement impossible à observer chez l'homme à cause de stocks tissulaires importants. Dans le cas de carence (lors de nutrition parentérale prolongée, ou de malabsorption), celle-ci est souvent multiple et il est difficile de déterminer quels symptômes sont attribuables uniquement au déficit en vitamine E. Deuxièmement, bien que le rôle antioxydant, piègeur de radicaux libres de l' $\alpha$ -tocophérol soit reconnu par tous à l'heure actuelle, il ne suffit pas pour expliquer l'ensemble des effets de la vitamine E sur les fonctions biologiques. Aussi d'autres voies de recherche se développent concernant ses effets stabilisateurs de membranes et modulateurs du métabolisme de l'acide arachidonique. Enfin son utilité dans la prévention ou le traitement de nombreuses maladies n'est pas encore clairement démontrée, pour des problèmes d'ordre méthodologique.

Après un bref rappel historique, nous allons aborder la chimie de cette vitamine ainsi que ses sources naturelles. Nous développerons ensuite ses fonctions biochimiques et tenterons de faire une mise au point sur les travaux concernant l'intérêt de cette molécule dans la prévention de l'athérogenèse et de la cancérogenèse.

# GENERALITES

## I. Historique

La vitamine E garda longtemps l'image d'un facteur favorisant la fécondité ou améliorant la virilité et retardant le vieillissement. Cette image contribua à l'entourer d'un certain scepticisme dans la communauté médicale (elle fut nommée "shady lady vitamin").

C'est en 1922 que EVANS et BISHOP montrent qu'un facteur liposoluble présent dans la salade et les germes de blé permet la reproduction chez les rats nourris avec un régime artificiel supplémenté en vitamines A, B, C et D, seules connues à l'époque. Son absence de l'alimentation entraîne la résorption et la mort foetale chez le rat. Ce facteur a été désigné par la lettre E, la suivante de la série, par SURE et EVANS en 1925. Les premiers travaux entrepris ont porté sur les anomalies dans les systèmes de reproduction associées à un déficit en vitamine E et cette vitamine est devenue rapidement la vitamine "anti-stérilité". (9) (10) (61) (85)

Des travaux postérieurs ont montré que le déficit en vitamine E s'accompagne de signes plus généraux : apparition d'encéphalomalacie dans le cerveau en maturation des poussins, dystrophies musculaires avec nécroses extensives des muscles squelettiques chez le lapin et le cobaye.

En 1936, EVANS, EMERSON et EMERSON ont rapporté 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 ont proposé le nom d' $\alpha$ -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 ont montré la présence dans les huiles végétales de deux autres phénols ayant une activité moindre : les  $\beta$ - et  $\gamma$ -tocophérols.

En 1938, KARRER à Zurich et FERNHOLZ aux USA ont découvert la formule structurale de la vitamine E, ce qui a permis sa synthèse la même année par les Laboratoires Hoffmann-La Roche.

En 1960 fut mis en place le "Elgin project " qui avait pour but d'étudier les symptômes de la carence en vitamine E chez l'homme. Des adultes volontaires furent nourris avec un régime déficitaire en tocophérol pendant plus de trois ans. Bien que le taux de vitamine dans le sang fut réduit d'environ 50%, les seuls symptômes observés furent une augmentation de la susceptibilité à l'hémolyse par peroxydation et une légère diminution de la demi-vie des globules rouges. Ceci est en opposition avec les signes importants et d'apparition assez rapide observés lors des études de carence chez l'animal. De plus, le traitement par la vitamine E des pathologies chez l'homme qui ressemblent aux maladies dues au déficit chez l'animal a été désappointant notamment dans les cas de dystrophies musculaires, ou de stérilité. (6)

Par la suite, différentes études ont permis d'améliorer la compréhension du mécanisme d'action des tocophérols dans les processus cellulaires et notamment leur propriété antioxydante (HOUCHIN, 1942). La découverte par HAYAISHI en 1974 de l'O<sub>2</sub> suractivé (= ion superoxyde) a permis de progresser dans la compréhension du mode d'action des antioxydants cellulaires. Nous pouvons également citer un ensemble de résultats concernant l'expérimentation animale : (61)

- réversibilité de l'encéphalomalacie chez les animaux traités par la vitamine E, action partagée avec des antioxydants synthétiques (DAM et coll.1945).

- inactivation de la vitamine E par les acides gras (MACKENZIE et coll.1941, SHIMOTORI et coll.1940).

- capacité du sélénium d'exercer des actions similaires à la vitamine E chez les animaux carencés (SCHWARZ et coll. 1957).

- la diathèse exsudative chez le poulet est liée à la peroxydation lipidique (DAM et coll. 1957).

- des rats, des lapins et des ruminants déficitaires en vitamine E présentent une myopathie nécrosante au niveau du muscle cardiaque (DESSAU et coll. 1954, MARTIN et coll. 1947, HOUCHIN et coll.1944).

- augmentation de la susceptibilité des érythrocytes à l'hémolyse dans les déficits en vitamine E (GYORGY et coll. 1949).

- mise en évidence également de lésions hépatiques (ADAMSTONE 1941, POPPER et coll. 1944, MENSCHIK et coll. 1949), d'accumulation de lipopigment (LILLIE et coll. 1941) dans les états de carence.

- l'addition de vitamine E à la nourriture de lapins stimule leur fonction immunitaire (SEGAGNI 1955).

Malgré de nombreuses études cliniques et d'abondantes expériences depuis plus de 60 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.

A l'heure actuelle la vitamine E est testée dans des domaines aussi divers que la cancérologie, la rhumatologie, la dermatologie, l'ophtalmologie, la cardiologie etc...



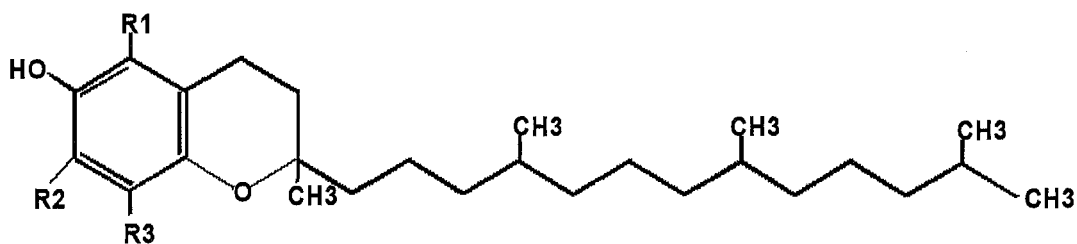
## II. Structure chimique

### 1. STRUCTURE CHIMIQUE

Actuellement 8 composés principaux, généralement des huiles et qui possèdent une action vitamine E-like, ont été identifiés à partir de végétaux. Les tocophérols diffèrent seulement par le nombre et la position de groupements méthyle sur le noyau aromatique et ainsi peuvent être considérés comme des dérivés du 2 méthyl-6-chromanol, qui est méthylé en C-5, C-7 et C-8 et sur lequel est attachée en 2 une chaîne isoprénoïde à 16 carbones.

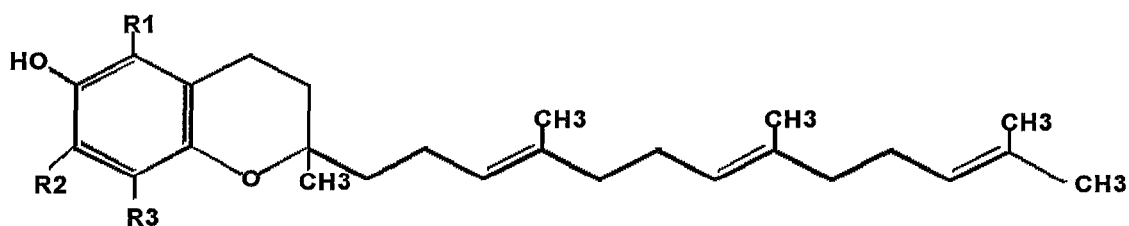
Ces composés peuvent être divisés en deux types, les tocols et les tocotriénols. Les deux types possèdent la structure du 6-chromanol et une chaîne latérale de type phytol mais les triénols ont un degré d'insaturation dans la chaîne avec des doubles liaisons en position 3', 7' et 11'. On différencie plusieurs tocols et triénols selon la présence ou l'absence de groupements méthyle en position C-5, C-7 et C-8 sur le noyau chromane et ils sont appelés respectivement  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -tocophérol ou tocotriénol (cf. Tableaux I et II). (6) (9) (10) (51) (53) (61) (85)

Tableau I : Structure des tocophérols naturels



nom trivial	R1	R2	R3	nom chimique
tocol	H	H	H	2-méthyl-2- (4,8,12-triméthyltridecyl)chroman-6-ol
$\alpha$ -tocophérol	CH3	CH3	CH3	5,7,8-triméthyltolcol
$\beta$ -tocophérol	CH3	H	CH3	5,8-diméthyltolcol
$\gamma$ -tocophérol	H	CH3	CH3	7,8-diméthyltolcol
$\delta$ -tocophérol	H	H	CH3	8-méthyltolcol

Tableau II : Structures des tocotriénols naturels



nom trivial	R1	R2	R3	nom chimique
tocotriénol	H	H	H	2-méthyl-2- (4,8,12-triméthyltrideca-3,7,11-trienyl) chroman-6-ol
ζ1 ou ζ2-tocophérol	CH3	CH3	CH3	5,7,8-triméthyltocotriénol ou α-tocotriénol ou tocochromanol-3
ε-tocophérol	CH3	H	CH3	5,8-diméthyltocotriénol ou β-tocotriénol
η-tocophérol	H	CH3	CH3	7,8-diméthyltocotriénol ou γ-tocotriénol ou plastochromanol-3
	H	H	CH3	8-méthyltocotriénol ou δ-tocotriénol

## 2. ISOMERES

Le tocophérol comporte 3 carbones asymétriques au niveau du C-2 du noyau chromane et des carbones C-4' et C-8' de la chaîne latérale. L'α-tocophérol, le composé le plus actif et le plus répandu du groupe a la configuration 2R, 4'R, 8'R, comme les types β et γ.

Les tocotriénols possèdent un centre d'asymétrie en C-2 avec des sites d'isomères géométriques en C-3' et C-7'.

Les tocotriénols naturels ont une configuration (2R)-3'-trans-7'-trans, ainsi tous les tocophérols naturels et tocotriénols ont la configuration R pour le C-2 du noyau chromane. (6) (9) (51) (61) (85)

### **3. CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES**

#### **3.1. La vitamine E**

**3,4-Dihydro-2,5,7,8-tetraméthyl-2- (4,8,12-triméthyltridécy)-2H-1-benzopyran-6-ol**

ou

**2,5,7,8-tetraméthyl-2- (4',8',12')-triméthyltridécy)-6-chromanol ou  $\alpha$ -tocophérol**

ou

**5,7,8-triméthyltolcol.**

La forme dl se présente sous la forme d'un liquide huileux légèrement visqueux, jaune pâle :

- pratiquement insoluble dans l'eau
  
- soluble dans les huiles, les graisses, l'acétone, l'alcool, le chloroforme, l'éther et les autres solvants des graisses
  
- stable à la chaleur et aux alcalis en l'absence d'oxygène, non affecté par les acides jusqu'à 100 °C
  
- lentement oxydé par l'oxygène atmosphérique, rapidement par les sels ferriques et d'argent
  
- se dégrade rapidement par une exposition à la lumière en prenant une coloration brune.

Le d  $\alpha$ -tocophérol est le composé naturel le plus répandu et le plus actif mais en présence d'oxygène et malgré les propriétés antioxydantes dont il tire bénéfice, il s'oxyde en formant des quinones, des di et trimères. L'acylation de l'hydroxyle en position 6 améliore cette stabilité et la plupart des vitamines commerciales sont sous forme d'esters : acétate ou succinate. (18) (103)

### 3.2. L'acétate de tocophérol

L'acétate (dl ou all RAC  $\alpha$ -tocophérylacétate) a 8 stéréo-isomères possibles sous 4 formes racémiques. Ce mélange commercialisé a la même activité biologique que le 2 ambo- $\alpha$ -tocophérol.

**3,4-Dihydro-2,5,7,8-tetraméthyl-2- (4,8,12-triméthyltridecyl)-2H-1-benzopyran-6-ol acétate**

ou

**2,5,7,8-tetraméthyl-2- (4,8,12-triméthyltridecyl)-6-chromanol acétate ou  $\alpha$ -tocophérol acétate**

ou

**$\alpha$ -tocophéryl acétate.**

La forme dl se présente sous la forme d'un liquide visqueux, jaune pâle :

- pratiquement insoluble dans l'eau
- nettement moins soluble dans l'alcool que l' $\alpha$ -tocophérol
- soluble dans l'acétone, le chloroforme, l'éther et les huiles
- pratiquement inaffecté par les influences oxydantes de l'air, la lumière et les UV.

Il est utilisé comme antioxydant dans les huiles et les graisses, généralement à des concentrations de 0.001 à 0.05%. Son efficacité peut être augmentée par l'addition d'antioxydants agissant en synergie, et solubles dans les huiles comme la lécithine. (18) (103)

## 4. RELATIONS STRUCTURE / ACTIVITE

L' $\alpha$ -tocophérol est le plus actif des tocophérols sur le plan des techniques d'essais biologiques qui utilisent la résorption/gestation chez le rat, l'encéphalomalacie, les dystrophies musculaires et l'hémolyse érythrocytaire. L' $\alpha$ -tocophérol est entièrement méthylé sur le noyau

benzénique et la perte des groupements méthyles comme dans les  $\beta$ ,  $\gamma$ , et  $\delta$ -tocophérols, diminue significativement l'activité biologique. Le tocol n'a aucune activité.

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. Le remplacement de l'hydroxyle par un radical amino, comme dans l' $\alpha$ -tocophéramine ne diminue pas non plus son activité biologique.

Le raccourcissement ou l'élimination de la chaîne isoprénoïde entraîne une importante réduction de l'activité ou l'absence d'activité. Dans cette même chaîne latérale une série de 3 unités isoprénoïdes semble être nécessaire pour une activité biologique maximale.

Des analogues de la vitamine E avec une chaîne 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.

Dans le domaine de la résorption foetale chez le rat et les tests d'hémolyse, l' $\alpha$ -tocotriénol a respectivement 29% et entre 17 et 25% de l'activité de la vitamine E. Les tocotriénols ont une activité qui dépend de la présence des groupes méthyles sur le noyau benzénique. Ainsi le 5,8-diméthyltocotriénol montre une activité négligeable comparée au 5,7,8-triméthyltocotriénol. L'insaturation de la chaîne latérale diminue l'activité.

Des études plus récentes utilisant la résorption/gestation chez le rat ont étudié les 8 stéréoisomères de l' $\alpha$ -tocophérol et ont montré pour une activité du RRR de 100%, que le RRS a une activité de 90%, le RSS de 73%, le SSS de 60%, le RSR de 57%, le SRS de 37%, le SSR de 31% et le SSS de 21%. L'activité du SSS suggère que le carbone en 4' est important pour l'activité biologique. (61)

## 5. SYNTHÈSES DE LA VITAMINE E

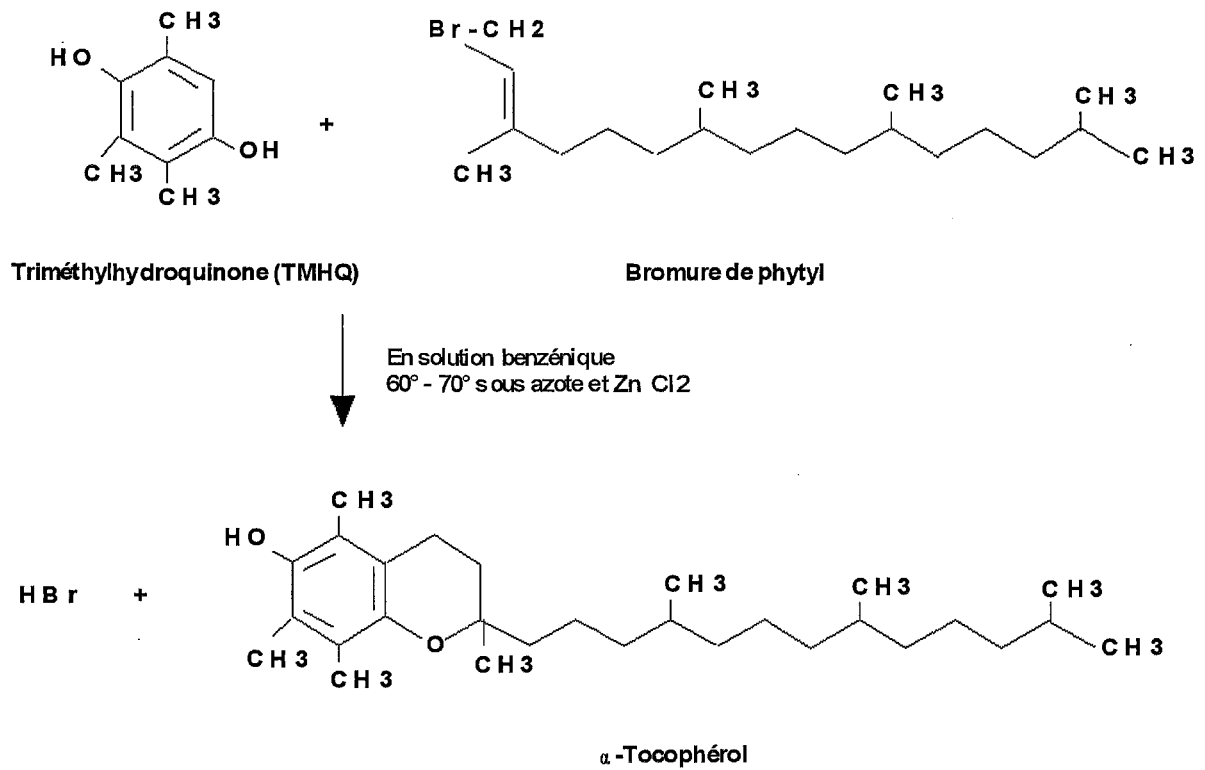
Les préparations commerciales disponibles sont de deux types :

- le mélange équi-moléculaire des 8 diastéréoisomères appelé all-rac- $\alpha$ -tocophérol fourni par les laboratoires Hoffmann-La Roche, Rhone-Poulenc (AEC), BASF, et Eisai.
- le composé identique à la vitamine E naturelle : (RRR)- $\alpha$ -tocophérol, produit par Estman Kodak et Henkel.

A cause de la réactivité du phénol libre, l' $\alpha$ -tocophérol est généralement vendu sous forme d'acétate. (103)

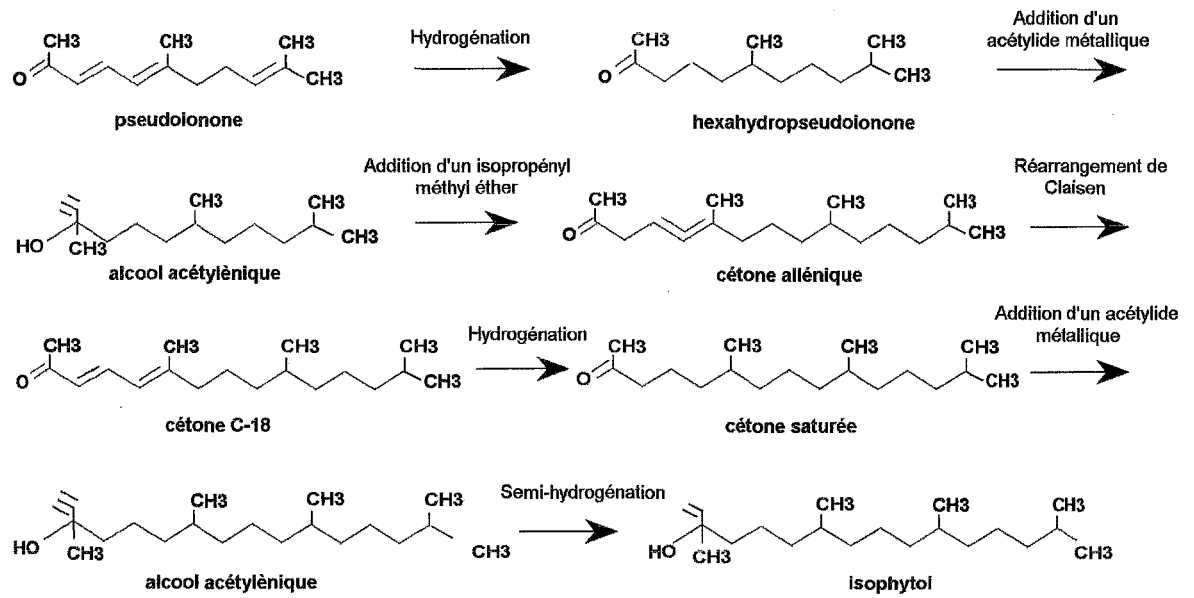
### 5.1. Synthèse selon Karrer

La réaction clef dans la synthèse de l'all-rac- $\alpha$ -tocophérol est la condensation de la triméthylhydroquinone (TMHQ) avec l'isophytol, en solution benzénique, en présence de chlorure de zinc. L' $\alpha$ -tocophérol brut obtenu est directement acétylé en son acétate qui peut être purifié par distillation (cf. Figure I). (51) (10) (103)

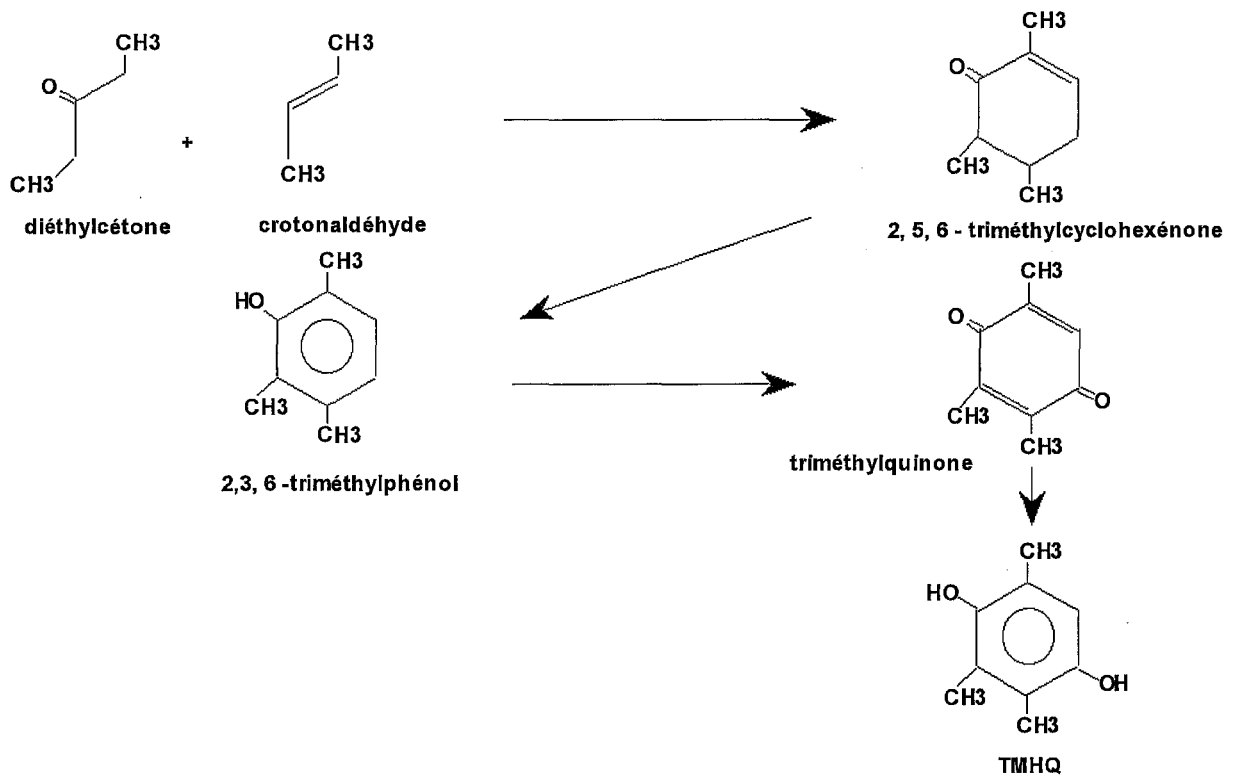


**Figure I : synthèse de l' $\alpha$ -tocophérol selon Karrer**

L'isophytol est obtenu à partir de la pseudoionone et la TMHQ par méthylations successives du phénol ou à partir de précurseurs aliphatiques (cf. Figures II et III). (51)



**Figure II : Synthèse de l'isophytol**



**Figure III : Synthèse du TMHQ**



## 5.2. Synthèse selon John

Elle démarre par le pseudocumène qui par différentes réactions est transformé en hydroquinone, qui sera à son tour condensée avec le phytol (cf. Figure IV). (10)

Bien que la synthèse totale du (RRR)- $\alpha$ -tocophérol soit connue, toute la production commerciale est fabriquée à partir de distillats obtenus durant la désodorisation des huiles végétales. Ce distillat, selon la source est un mélange variable de  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - et  $\delta$ -tocophérols. Un procédé de méthylation en deux étapes est utilisé pour convertir ce mélange en (RRR)- $\alpha$ -tocophérol. (51)

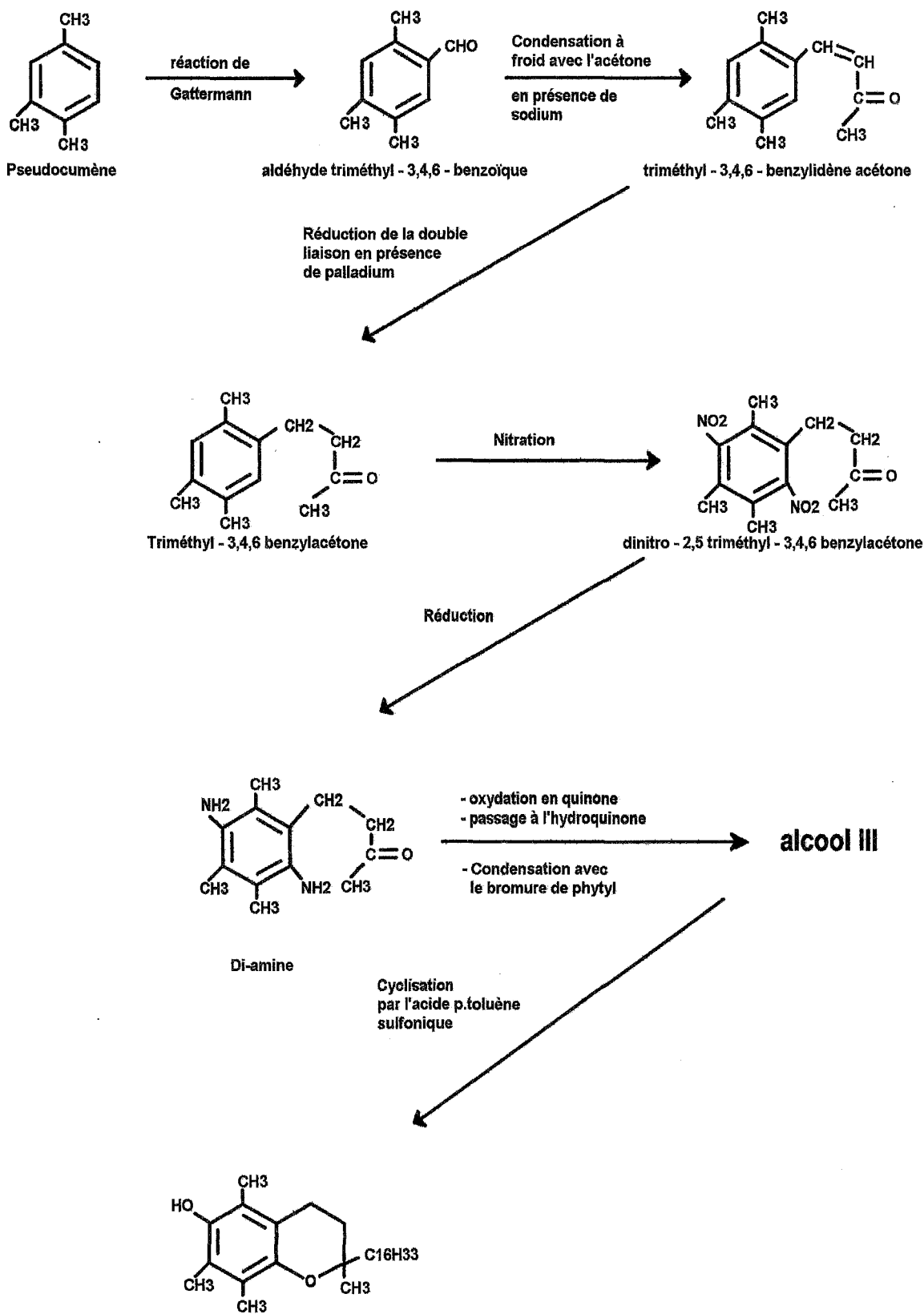


Figure IV : synthèse de l' $\alpha$ -tocophérol selon John

### III. Les sources de vitamine E

#### 1. LES SOURCES ALIMENTAIRES

##### 1.1. Teneur en vitamine E des aliments

Les tables de teneur en vitamine E dans les différents aliments ne peuvent être considérées comme valables qu'à partir de 1965, date à partir de laquelle furent mises au point des méthodes de chromatographies permettant de doser de manière fiable la vitamine E et ses différentes fractions. Même dans ces conditions les teneurs en vitamine E sont encore incertaines car selon l'Association of Vitamin Chemists (1966), la plupart des aliments doivent subir des traitements complexes pour extraire la vitamine E, pour éliminer les substances pouvant interférer dans le dosage et pour séparer les tocophérols des tocotriénols. En outre Bunnell (1971) a insisté sur la nécessité d'éliminer des substances pouvant interférer avec le dosage telles que la vitamine A, les caroténoïdes, des quantités trop importantes de stérols, des substances réductrices ou des antioxydants introduits dans certains aliments comme le BHA (butyl hydroxyanisole) ou le BHT (butyl hydroxytoluène).

Dans les tableaux des annexes n°1 à n°13 sont regroupées les teneurs des principaux aliments d'après MC LAUGHLIN et WEIHRAUCH (1979). La valeur de ces tables est à relativiser dans la mesure où elles 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 la teneur indiquée provient d'une seule analyse. Ainsi les écarts par rapport à la moyenne peuvent être considérables. Par exemple l'huile d'olive peut en être totalement dépourvue comme elle peut en contenir 24 mg/100 g (cf. Annexe n°13). (69)

##### 1.2. Les sources principales

Les tocophérols sont largement répandus dans les produits naturels d'origine végétale ou animale, mais l'activité vitaminique E est essentiellement fonction de la proportion plus ou moins

grande d' $\alpha$ -tocophérol, l'activité vitaminique respective des  $\beta$ ,  $\gamma$  et  $\delta$ -tocophérols n'est que d'environ 30, 15 et 1% de celle de l' $\alpha$ -tocophérol.

Les sources naturelles les plus importantes d' $\alpha$ -tocophérol sont les germes de céréales (essentiellement les germes de blé), les légumes verts (salades, choux, épinards) et la plupart des graines oléagineuses et les huiles qui en sont issues. Les huiles de soja sont, en dehors des huiles de germes de blé ou de maïs, considérées comme les produits diététiques les plus riches en tocophérol (200 mg/100 g). Dans les produits d'origine animale les concentrations sont moins importantes. On en trouve surtout dans le foie, les oeufs et les produits laitiers. (9) (10) (51) (61) (69)

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. Ainsi des apports importants de vitamine E sont possibles quand les graisses alimentaires provenant d'huiles végétales sont abondantes. 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. Cela signifie que l'apport en vitamine E est déterminé principalement par des facteurs géographiques (selon les types de cultures traditionnellement développées) mais aussi par des facteurs économiques puisque les huiles végétales sont un produit alimentaire habituellement coûteux dans les pays sous-développés. Ainsi JOHN et coll. en 1966 ont calculé qu'au Bangladesh où la nourriture de base en milieu rural est constitué de 400 à 500 g de riz par jour, l'apport d' $\alpha$ -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 dans l'alimentation provient des céréales. 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. Ceci est dû au contenu important en vitamine E de la viande et de l'huile de phoque (WO et DRAPER 1975). (6)

### 1.3. Effet du raffinage et de la conservation sur la teneur en vitamine E des aliments

La plupart des aliments à forte teneur en vitamine E sont des huiles végétales. La plus grande partie commercialisée est raffinée ce qui assure une meilleure conservation mais cette opération a aussi pour effet de diminuer la teneur en vitamine E et de modifier le rapport qui existe entre les différentes fractions de tocophérols. Le raffinage des huiles comprend différentes étapes : la démucilagination, la neutralisation, la désacidification, la décoloration et la désodorisation. C'est à la désodorisation que les pertes en tocophérols sont les plus importantes. La désodorisation 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° sous 2 à 17 mm de Hg de vide en présence d'acide citrique pendant 4 à 8 h. 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 désodorisation". Les pertes sont de l'ordre de 5%. Le tableau III ci-après montre que la part de la 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 (cf. Tableau III). (51) (69) (76)

HARRIS en 1962 a montré que la cuisson et le stockage entraînaient également des pertes significatives de la vitamine. La cuisson convenable des légumes ne cause pas de perte d' $\alpha$ -tocophérol mais les parties de la plante qui contiennent le plus de vitamine E sont fréquemment rejetées car immangeables. Les légumes surgelés ou frais ont 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. (18) (51)

Les huiles sont les meilleures sources de vitamine E, mais, selon BUNNEL, KEATING, QUAREJIMO 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). 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%.

(76)

Tableau III :Effet du raffinage sur la teneur en vitamine E

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

#### 1.4. Addition de vitamine E aux aliments

Plusieurs formes commerciales d'acétate d' $\alpha$ -tocophérol sont utilisables pour la conservation des aliments. Des formes dispersibles dans l'eau sont disponibles pour l'utilisation dans des mélanges secs et des aliments aqueux.

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 (butyl hydroxytoluène) et le BHA (butyl hydroxyanisole). Les tocophérols sont utilisés dans les produits qui ne contiennent pas de taux significatif de tocophérol naturel, les oeufs, le lard et les huiles de citrus. L' $\alpha$ -tocophérol est généralement additionné à raison de 0.02% par rapport au poids de la phase lipidique (51). En France, 4 types de tocophérols sont utilisés comme additifs dans l'alimentation. Le Journal officiel du 10 décembre 1991 (58) précise les conditions d'utilisation des 4 dérivés de la vitamine E utilisés comme antioxygènes (cf Tableau IV).

Tableau IV Doses d'emploi des dérivés de tocophérols en tant qu'additif alimentaire.

ADDITIFS	C.E.E.	PRODUITS	DOSE D'EMPLOI
EXTRAITS D'ORIGINE NATURELLE RICHES EN TOCOPHEROLS	E 306	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Arômes, extraits et concentrés d'arômes.</li> <li>- Huiles essentielles.</li> <li>- Matières grasses destinées à l'industrie alimentaire et vendues par quantités unitaires d'au moins 1 kg.</li> <li>- Matières grasses composées allégées.</li> <li>- Pâtes à tartiner allégées.</li> <li>- Pâtes à tartiner à teneur lipidique réduite.</li> <li>-Matières grasses composées.</li> <li>- Huiles destinées à l'industrie alimentaire et vendues par quantités unitaires d'au moins un kilo.</li> <li>- Margarines.</li> <li>- Margarines destinées à l'industrie alimentaire et vendues par quantités unitaires d'au moins un kilo.</li> <li>- Margarines allégées.</li> <li>- Demi-margarines.</li> <li>- Beurres.</li> <li>- Beurres allégés.</li> <li>- Demi-beurres.</li> <li>- Spécialités laitières à tartiner allégées.</li> <li>- Spécialités laitières à tartiner à teneur lipidique réduite.</li> <li>- Gommages à mâcher (gomme base).</li> </ul>	<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>



Tableau IV (suite) Doses d'emploi des dérivés de tocophérols en tant qu'additif alimentaire.

ADDITIFS	C.E.E.	PRODUITS	DOSE D'EMPLOI
ALPHA TOCOPHEROLS DE SYNTHESE	E 307	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Arômes, extraits et concentrés d'arômes.</li> <li>- Huiles essentielles.</li> <li>- Matières grasses destinées à l'industrie alimentaire et vendues par quantités unitaires d'au moins 1 kg.</li> <li>- Matières grasses composées allégées.</li> <li>- Pâtes à tartiner allégées.</li> <li>- Pâtes à tartiner à teneur lipidique réduite.</li> <li>-Matières grasses composées.</li> <li>- Huiles destinées à l'industrie alimentaire et vendues par quantités unitaires d'au moins un kilo.</li> <li>- Margarines.</li> <li>- Margarines destinées à l'industrie alimentaire et vendues par quantités unitaires d'au moins un kilo.</li> <li>- Margarines allégées.</li> <li>- Demi-margarines.</li> <li>- Beurres.</li> <li>- Beurres allégés.</li> <li>- Demi-beurres.</li> <li>- Spécialités laitières à tartiner allégées.</li> <li>- Spécialités laitières à tartiner à teneur lipidique réduite.</li> <li>- Gommages à mâcher (gomme base).</li> </ul>	<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>

Tableau IV (suite) Doses d'emploi des dérivés de tocophérols en tant qu'additif alimentaire.

ADDITIFS	C.E.E.	PRODUITS	DOSE D'EMPLOI
GAMMA TOCOPHEROLS DE SYNTHÈSE	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 SYNTHÈSE	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.		

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 (59) précise que la dose maximale d'emploi pour les E 306 (extraits d'origine naturelle riches en tocophérols), E 307 (alpha-tocophérol de synthèse), E 308 (gamma-tocophérol de synthèse) et E 309 (delta-tocophérol de synthèse), utilisés seuls ou en mélange, est de 0.01 p. 100 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 trois mois.

## **2. LES SPECIALITES**

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

### **1.1. Spécialités contenant comme principe actif de la vitamine E**

La vitamine E existe en tant que PA sous 4 formes possibles : le palmitate de tocophérol, le succinate de tocophérol, l'acétate de tocophérol, l'alpha-tocophérol.

Elle est souvent associée à d'autres PA tels que des vitamines (ex : PLENYL, UVESTEROL ADEC, ALVITYL), des vasculoprotecteurs (ex : OPHTADIL, TRISOLVIT, DIFRAREL E, VELITEN, VASCUMINE...), des hormones (ex : VIT E PROGESTERONE FORTE, TOCOGESTAN), et dans des produits destinés à des alimentations particulières (ex : ALFARE, NUTRAMIGEN...). Ses principales indications sont alors :

- la prévention ou la correction des troubles en rapport avec un régime carencé.
- l'insuffisance veineuse et la protection vasculaire en ophtalmologie.

- la prévention des avortements à répétition et des menaces d'avortement par insuffisance lutéale, les pathologies mammaires bénignes.

- l'alimentation lors des malabsorptions (nutrition thérapeutique du nourrisson et de l'enfant dans les cas suivants : diarrhées prolongées ou récidivantes - chez le nourrisson de moins de 3 mois intolérances aux protéines - fibrose kystique du pancréas - syndromes de la post chirurgie intestinale).

En tant que PA seul, elle est indiquée à forte dose (500 mg par jour) dans les hypercholestérolémies modérées en complément du régime hypocholestérolémiant, et dans le traitement curatif et la prophylaxie des éventuelles carences pouvant survenir dans les malabsorptions digestives (ex : TOCO 500, EPHYNAL, TOCOMINE). (27)

Liste des spécialités contenant comme principe actif de la vitamine E :

Le principe actif palmitate de tocophérol a pour spécialité :

- 1 TOCOGESTAN solution injectable

Le principe actif succinate de tocophérol a pour spécialités :

- 1 OPHTADIL solution buvable ampoules
- 2 TRISOLVIT solution buvable ampoules

Le principe actif alpha tocophérol a pour spécialités :

- 1 ALFARE poudre orale
- 2 ALVITYL comprimés enrobés
- 3 BIO-SELENIUM capsules
- 4 CARENCYL capsules
- 5 CERNEVIT poudre lyophilisé et solution injectable
- 6 DIFRAREL E comprimés enrobés
- 7 GLUCIVIT comprimés
- 8 HYDROSOL POLYVITAMINE B.O.N solution buvable
- 9 HYDROSOL POLYVITAMINE B.O.N solution injectable
- 10 HYDROSOL POLYVITAMINE B.O.N capsules

- 11 HYDROSOL POLYVITAMINE ROCHE solution buvable
- 12 HYDROSOL POLYVITAMINE ROCHE solution injectable
- 13 LOFENALAC MEAD JOHNSON poudre orale
- 14 NUTRAMIGEN poudre orale
- 15 NUTRIGENE comprimés enrobés
- 16 PELARGON lait poudre
- 17 PEPTI JUNIOR poudre
- 18 PKU DIAT poudre
- 19 PLENYL comprimés
- 20 PLENYL comprimés effervescents
- 21 TIPEPTID poudre sachets
- 22 UVESTEROL VITAMINE A D E C solution buvable gouttes
- 23 VELITEN comprimés
- 24 VIT E PROGESTERONE FORTE solution injectable
- 25 VITALIPIDE ADULTE émulsion injectable
- 26 VITALIPIDE ENFANT émulsion injectable

Le principe actif acétate de tocophérol a pour spécialités :

- 1 ALVITYL sirop
- 2 CICATRYL pommade sachet monodose
- 3 CIRCULARINE comprimés
- 4 CIRKAN PREDNACINOLONE suppositoires
- 5 ENURETINE VIT E A L'ISOPROPAMIDE comprimés
- 6 EPHYNAL 100mg/2ml solution injectable
- 7 EPHYNAL ROCHE 100mg comprimés enrobés
- 8 HERMES comprimés effervescents
- 9 HYDROSOL POLYVIT LABAZ solution buvable (ne se fait plus)
- 10 LITRISON comprimés
- 11 MAXAMAID poudre orale
- 12 RHEOBRAL gélules
- 13 SURVITINE capsules
- 14 TOCO 500mg capsules
- 15 TOCOMINE 100mg comprimés enrobés
- 16 TOCOREL comprimés effervescents (ne se fait plus)
- 17 VASCUMINE gélules
- 18 VISOPTAN comprimés

### 1.2. Spécialités contenant comme excipient de la vitamine E

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

Sa solubilité dans les huiles et les corps gras permet son utilisation comme conservateur antioxygène dans les crèmes (ex : EFFEDERM), les suppositoires (ex : SUPPOSITOIRES VITAMINE A PP RUTINE S) et les solutions huileuses (ex : CERULYSE). Cependant sa stabilité relativement faible à la lumière lui font préférer d'autres excipients ce qui explique le faible nombre de spécialités contenant de la vitamine E comme antioxydants.

#### Liste des spécialités contenant comme excipient de la vitamine E :

L'excipient acétate de tocophérol a pour spécialités :

- 1 CERULYSE 5% solution auriculaire
- 2 DEFLAMOL A3 pommade
- 3 ERYTEAL pommade
- 4 SUPPOSITOIRES VITAMINE A PP RUTINE S
- 5 VERIDERM NEO MEDROL 0,25% crème (ne se fait plus)

L'excipient alpha tocophérol a pour spécialités :

- 1 EFFEDERM 0,07mg/0,14ml lotion
- 2 ESSAVENE capsules (ne se fait plus)
- 3 TIGASON 10mg gélules (ne se fait plus)
- 4 TIGASON 25mg gélules (ne se fait plus)
- 5 UN ALFA 0,001mg capsules
- 6 UN ALFA 0,00025mg capsules
- 7 UN ALFA 0,002mg/ml solution buvable gouttes

Les listes de spécialités contenant de la vitamine E en tant que PA ou excipient ont été obtenues par le serveur Thériaque (banque de données sur les médicaments).

## IV. Unités internationales et apports conseillés

### 1. UNITES INTERNATIONALES

Les unités internationales ont été créées pour quantifier certaines vitamines à l'époque où celles-ci n'avaient pas encore été isolées. 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. Il en est résulté souvent, pour chaque vitamine, une série d'unités différentes, en fonction de la méthode utilisée et de l'animal d'expérience. On a abouti 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 les 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. (9) (51) (69) (85)

Aujourd'hui l'Unité Internationale de vitamine E correspond à 1 mg d'acétate de dl- $\alpha$ -tocophérol.

1 UI = 1 mg acétate de dl- $\alpha$ -tocophérol

1 UI = 0.833 mg de succinate de d- $\alpha$ -tocophérol

1 UI = 0.909 mg de dl- $\alpha$ -tocophérol

1 UI = 0.735 mg acétate de d- $\alpha$ -tocophérol

1 UI = 0.671 mg de d- $\alpha$ -tocophérol

1 UI = 1.75 mg de d- $\beta$ -tocophérol

1 UI = 7mg de d- $\gamma$ -tocophérol

## **2. APPORTS NUTRITIONNELS CONSEILLES**

Le RDA= Recommended Dietary Allowance reste impossible à déterminer avec précision, à cause d'une part de la difficulté de décrire un tableau clinique de carence isolée en vitamine E et d'autre part car l'alimentation variée couvre largement les besoins quotidiens. Finalement le RDA retenu est basé sur la quantité de vitamine E normalement consommée par la population des U.S.A chez laquelle on a trouvé des taux adéquats de tocophérol dans le sang et l'absence de symptômes de carence. Les besoins en vitamine E varient avec l'âge et avec la quantité d'acides gras polyinsaturés contenus dans l'alimentation. (6) (51) (69) (85) (135)

### **2.1. Selon l'âge**

Le RDA chez l'adulte était fixé à 13 à 20 mg/jour d' $\alpha$ -tocophérol dans les années 60, à environ 10 mg/jour en 1974 et maintenu à ce niveau en 1980.

Actuellement il est de 3 à 15 mg/jour selon l'âge et selon les conditions physiologiques (les besoins augmentent durant la grossesse et l'allaitement, comme pour l'ensemble des nutriments).

(85)



Dans le tableau V sont groupés les apports conseillés par différents organismes selon l'âge.

Tableau V : Apports conseillés en vitamine E

AGE	VITAMINE E EN MG d' $\alpha$ -tocophérol	
	France 1981 (CNERMA)	USA 1980 (NRC)
6 à 12 mois	3 à 4	4
1 à 3 ans	5 à 7	5
4 à 9 ans	10 à 15	6 à 7
10 à 12 ans	12 à 15	8
garçons 13 à 19 ans	12 à 15	8 à 10
filles 13 à 19 ans	12 à 15	8
adultes hommes	12 à 15	10 (23 à 50 ans)
adultes femmes	12 à 15	8 (23 à 50 ans)
femmes enceintes	15	10
femmes allaitant	15	11
personnes de plus de 50 ans		hommes : 10 femmes : 8

#### CAS PARTICULIER DES PREMATURES

Chez eux l'absorption de la vitamine E est diminuée et cette déficience est aggravée par l'adjonction au lait de prématuré de matières grasses riches en fer et en acides gras polyinsaturés. De plus les réserves en vitamine E sont pratiquement inexistantes à cette période de la vie (les taux sanguins chez le nouveau-né sont 3 à 5 fois inférieurs au taux sanguin maternel). La carence qui en suit aggraverait les lésions pulmonaires et cérébrales observées chez les prématurés placés en hyperoxygénation (notamment la bronchodysplasie pulmonaire et la fibroplasie rétrolentale). Selon

les recommandations de l'Association Américaine de Pédiatrie en 1977, un lait pour prématuré doit apporter 1 UI de vitamine E/g d'acide linoléique, mais avec un supplément d'au moins 5 UI/jour. (85)

## 2.2. Selon l'apport alimentaire en PUFA

Les besoins en vitamine E sont étroitement corrélés à la charge alimentaire en PUFA =Polyunsaturated Fatty Acid. S'il est clair que les PUFA augmentent les besoins en Vitamine E chez l'animal, cette relation est moins nette en nutrition humaine. Des études indiquent que chez l'homme, le statut adéquat en vitamine E peut être obtenu avec un régime alimentaire fournissant un rapport vitamine E en mg/PUFA en g de 0.4-0.5 à 0.6 selon les auteurs (ce rapport serait tout à fait respecté dans les pays développés où le régime alimentaire est équilibré). En fait la quantité absolue des deux composés importerait plus que leur rapport. (6)

Le mécanisme par lequel les PUFA augmenteraient les besoins en vitamine E se situerait à la fois au niveau de l'absorption et du stockage. Ainsi WITTING et HORWITT (135) en 1964 ont observé une augmentation de l'oxydation du tocophérol par peroxydation accélérée des acides gras, lors de dépôts augmentés de PUFA dans les tissus de rats. WEBER et WISS (6) en 1966 ont trouvé plus de tocophéryl quinone dans les graisses de rats nourris avec un régime riche en acide linoléique que chez les rats nourris avec des graisses saturées. En 1964, ils ont trouvé une excrétion fécale d' $\alpha$ -tocophérol marquée chez les rats nourris avec de l'huile de maïs par rapport à ceux nourris avec des graisses de coco et l' $\alpha$ -tocophérol des tissus était plus élevé chez les animaux ingérant des graisses saturées. De plus quand l' $\alpha$ -tocophérol marqué est donné intrapéritonéalement chez des rats nourris avec les deux types de graisses aucune différence n'est trouvée dans les tissus après deux jours. Les chercheurs ont conclu que les PUFA interfèrent avec l'absorption de l' $\alpha$ -tocophérol et provoquent sa destruction. Mais à l'opposé PEAKE et coll. (6) en 1972 ont trouvé une absorption similaire de l' $\alpha$ -tocophérol marqué (recueilli dans des collections de lymphes) quand il est donné soit dans une émulsion faite avec du lard, soit faite avec de l'huile de maïs. D'autres expériences montrent que les PUFA à des taux modérés n'interfèrent pas avec l'utilisation de tocophérol. BIERI et POUKKA (6) en 1970 observent que dans des régimes contenant 5 à 10% de graisses et avec des contenus croissant

d'acide linoléique (0 ; 0,23 ; 1,1 ; 2,75 %) les taux plasmatiques d' $\alpha$ -tocophérol augmentent avec l'augmentation des PUFA. Quand l'acide linoléique atteint 5,5% du régime, une diminution du tocophérol plasmatique est notée. JAGER (55) en 1972 a observé que l'acide linoléique à plus de 7 cal % n'entraîne pas d'augmentation des besoins en vitamine E, mais que la consommation d'acide linoléique à plus de 20 cal % entraîne une augmentation de 50% des besoins en vitamine E chez le rat et de 100% chez le caneton. Dans d'autres expériences où l'apport de tocophérol est très bas, des apports augmentés de PUFA alimentaires diminuent légèrement les taux plasmatiques d' $\alpha$ -tocophérol, et de façon non significative les concentrations dans les poumons et le coeur. Ainsi un rapport vitamine E/PUFA divisé par 4 a un effet mineur sur le taux de tocophérol tissulaire.

Face à de tels résultats, des études supplémentaires sur la relation entre vitamine E et PUFA sont nécessaires.

## V. Rôles biochimiques

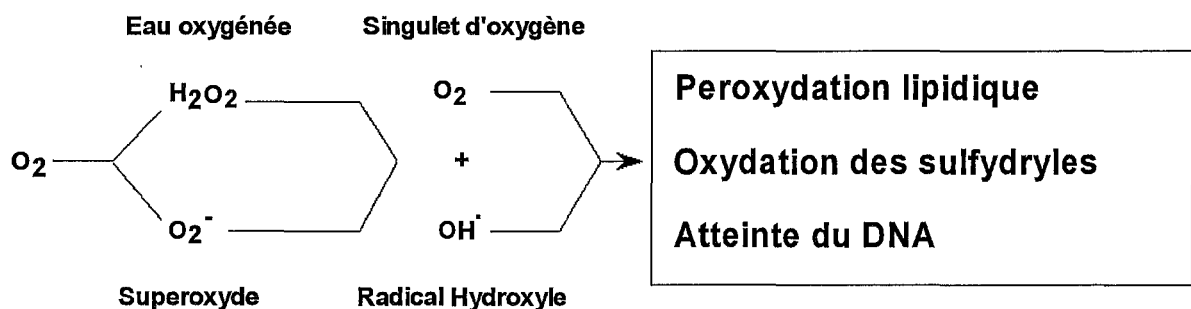
S'il est clairement démontré que la vitamine E joue un rôle primordial dans la protection des membranes cellulaires contre la peroxydation lipidique, sa participation dans le fonctionnement de différents systèmes enzymatiques reste à approfondir.

### 1. EFFET ANTIOXYDANT

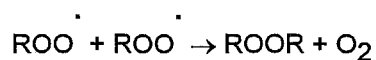
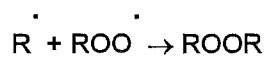
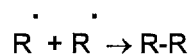
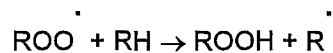
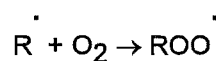
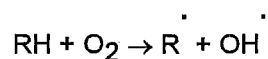
#### 1.1. La peroxydation lipidique

La survie des cellules est possible grâce à la conversion des nutriments en énergie, ce processus dépend de la réduction de l'oxygène en eau et s'accompagne de la production d'une petite quantité d'intermédiaires dérivés de l'oxygène qui incluent l'ion superoxyde ( $O_2^-$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), l'oxygène singulet ( $O_2$ ), le radical hydroxyle ( $OH^\cdot$ ). Si ces dérivés sont parfois utiles (bactéricidie, lymphotoxicité), ce sont généralement des réactifs toxiques capables de déstabiliser d'autres molécules dont les acides gras ou leur analogues lipidiques, qui entrent dans la composition des phospholipides membranaires ; d'où formation de peroxydes lipidiques à l'origine de réactions en chaîne non enzymatiques (cf. Figure V). (24) (61) (69) (85) (112) (129)

**Figure V : Effets des radicaux oxygénés in vivo (111)**



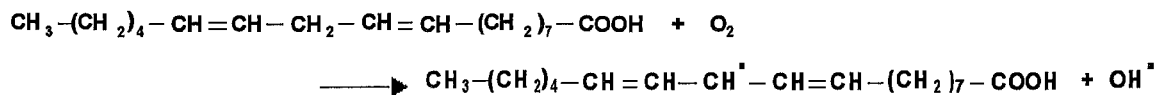
Ces réactions d'auto-oxydation peuvent être schématisées ainsi (85) :



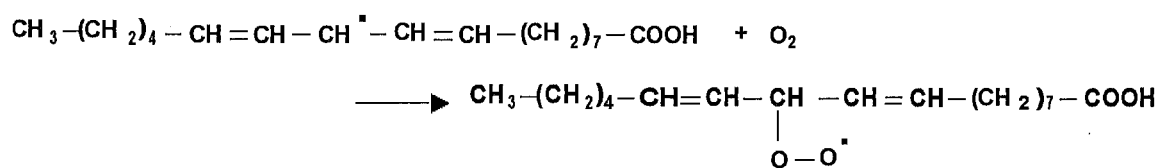
R = acide gras      H = hydrogène mobile (ex : en position allylique)

- Exemple de l'acide linoléique :

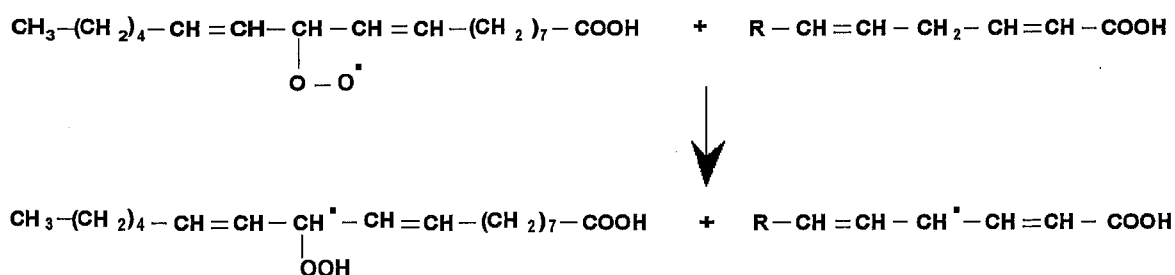
a) extraction d'un hydrogène en position allylique et formation d'un radical libre



b) formation d'un peroxyde

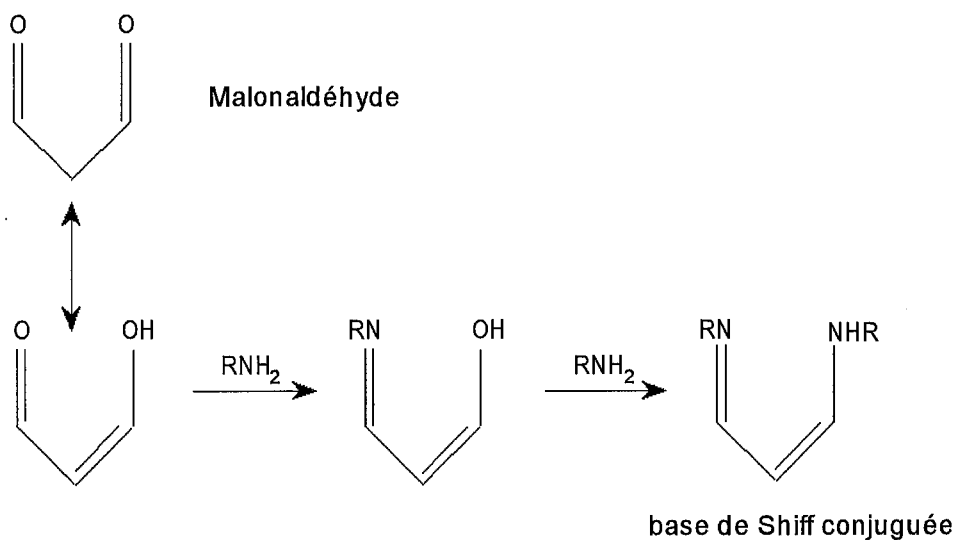


c) réaction avec un second acide gras pour former un endoperoxyde assez stable et un autre radical libre qui prolonge la réaction en chaîne



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

In vivo cette autooxydation est maintenue à son minimum. Elle est à l'origine de la production de différents carbonyles secondaires comme des radicaux malonaldéhydes qui réagissent avec les groupements aminés des phospholipide, des protéines, des acides nucléiques pour former des bases de Schiff sous forme de lipopigments indigestibles (cf. Figure VI). (24) (73) (85) (112) (139)

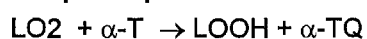
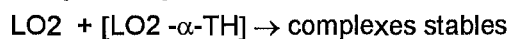
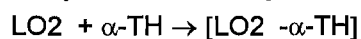
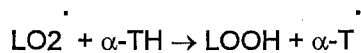


**Figure VI : Réaction du malonaldéhyde avec des produits contenant un groupement NH2**

## 1.2. Effet antioxydant de la vitamine E

La protection des cellules contre les effets néfastes des dérivés de l'oxygène est assurée par un ensemble de systèmes enzymatiques comprenant la superoxyde dismutase, la catalase, la glutathion peroxydase. (24) (69) (85) (112)

Ces enzymes sont situées dans le cytosol, à l'intérieur des mitochondries et dans des peroxysomes. La vitamine E, quant à elle, exerce son action antioxydante au niveau des membranes grâce à sa chaîne latérale isoprénoïde qui lui permet de s'intégrer dans la couche lipidique (11). Le mécanisme d'inhibition de la peroxydation des lipides par l' $\alpha$ -tocophérol n'est pas entièrement résolu. Cependant on s'accorde pour dire que la vitamine E se comporte comme un donneur d'hydrogène par l'intermédiaire de l'hydroxyle en position 6 sur le noyau chromane. Il y a formation ainsi d'hydroperoxydes ou de produits stables, l' $\alpha$ -tocophérol étant lui-même transformé en quinone ou en complexes avec les peroxydes lipidiques selon des réactions mal connues (cf. Figure VII).

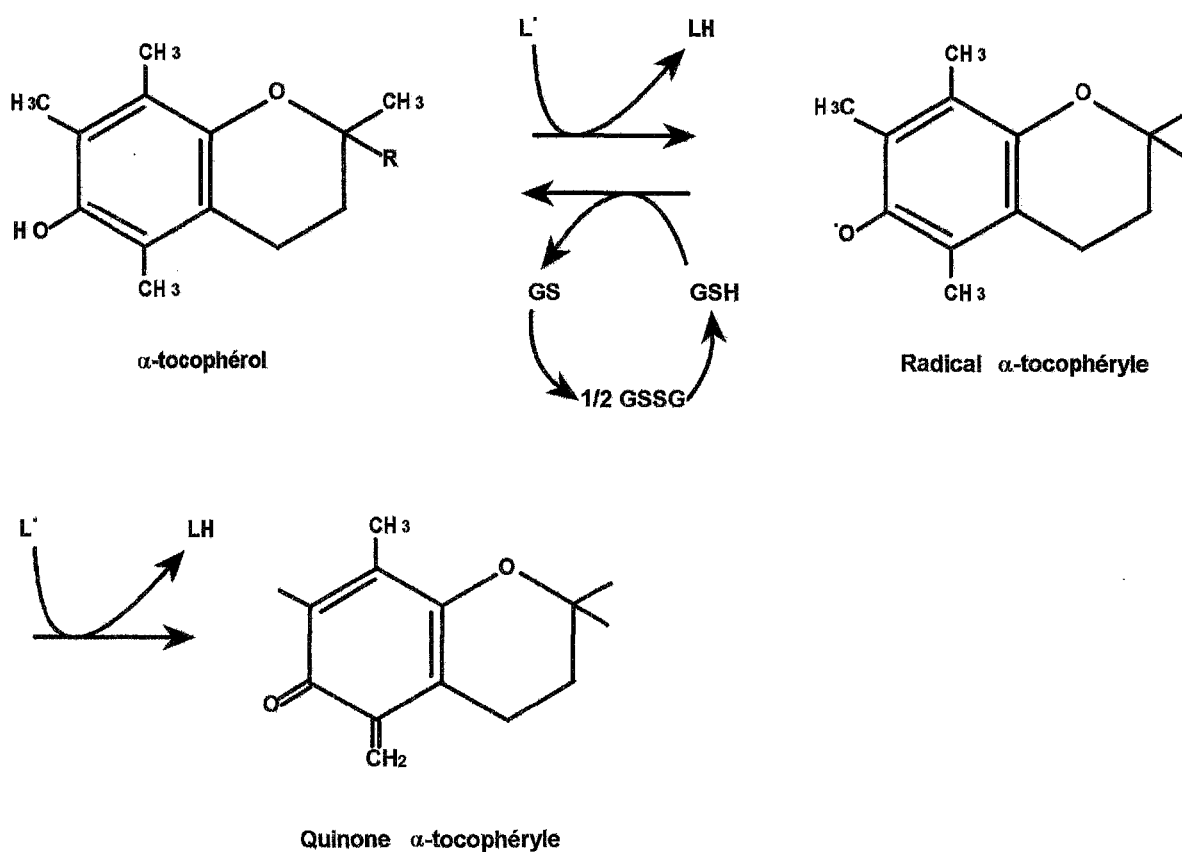


$\text{LO}_2^\cdot$  = peroxydes lipidiques

$\text{LOOH}$  = hydroperoxydes

$\alpha\text{-TH}$  =  $\alpha$ -tocophérol

$\alpha\text{-TQ}$  =  $\alpha$ -tocophérylquinone



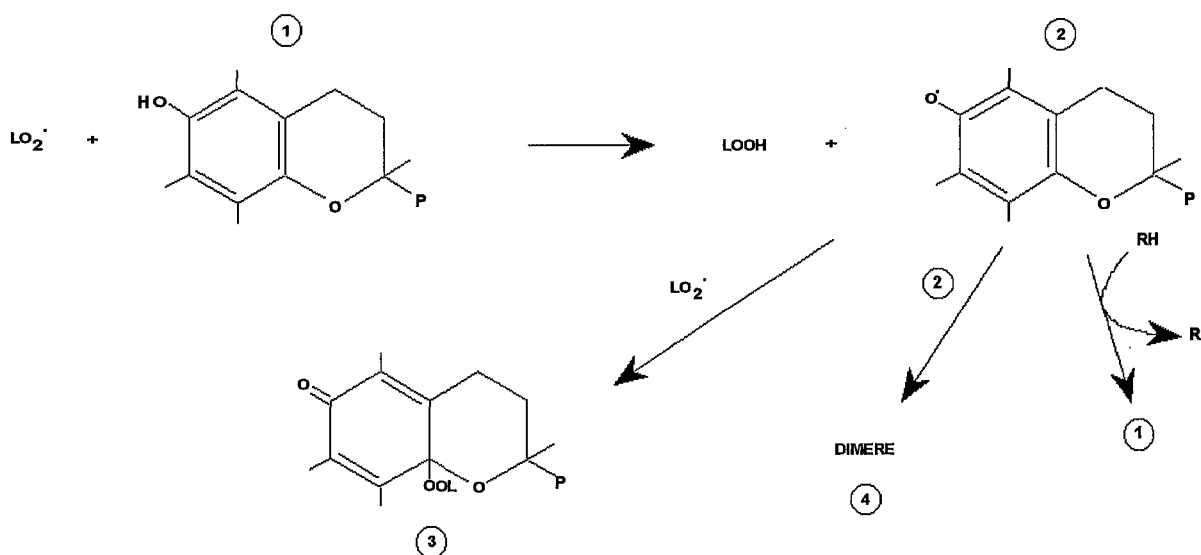
**Figure VII : Effet antioxydant de la vitamine E (111)**

Cette action s'exerce à la fois contre les radicaux oxygénés à l'extérieur de la membrane et contre les réactions en chaîne des radicaux peroxydes des lipides à l'intérieur des membranes. (89)

### 1.3. Devenir du radical tocophéroxyl

Le radical tocophéroxyl ② qui résulte peut trouver un autre radical peroxyde pour donner un composé stable ③ ou peut réagir avec un autre radical tocophéroxyl ② pour donner un dimère ④ ou peut être réduit par exemple avec l'acide ascorbique pour régénérer le tocophérol initial ① (cf. Figure VIII). (86) (89)





**Figure VIII : Devenir du radical tocophéroxy (117)**

## **2. RELATION AVEC L'ACIDE ASCORBIQUE ET LE GLUTATHION**

### **2.1. Relation avec l'acide ascorbique**

La vitamine C fait partie des antioxydants hydrosolubles avec l'acide urique, la cystéine et le glutathion.

Selon la théorie de TAPPEL, le radical tocophéroxy serait réduit par l'acide ascorbique ce qui permettrait la régénération de la vitamine E. On a observé en effet l'inhibition coopérative des oxydations par ces deux composés. La vitamine C n'est pas lipophile comme la vitamine E et ne peut capter les radicaux libres à l'intérieur de la membrane lipidique (d'où le rôle primordial de l' $\alpha$ -tocophérol comme antioxydant majeur de la peroxydation lipidique). L'interaction entre l'acide ascorbique et l' $\alpha$ -tocophérol se ferait à la surface des membranes. (68) (81) (86) (88) (89) (112) (126)

Le radical peroxyde de la vitamine C serait réduit à son tour enzymatiquement par des systèmes dépendants du NADPH ou du NADH.

Remarque : d'autres composés comme la cystéine ou le glutathion peuvent réduire le radical tocophéroxyl et régénérer la vitamine E mais à une vitesse plus lente que la vitamine C.

## 2.2. Relation glutathion, sélénium, acides aminés soufrés et vitamine E

En 1957, SCHWARZ et FOLTZ découvrent que l'on peut 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. Le sélénium ne peut cependant prévenir toutes les manifestations de la carence en vitamine E et inversement même en présence d'un apport adéquat de vitamine E, le sélénium reste indispensable. (44) (112)

Le sélénium intervient en tant que partie intégrante de la glutathion peroxydase dont le rôle est de protéger les AG polydésaturés des membranes cellulaires et des membranes des organelles cytosoliques des peroxydes engendrés par voie métaboliques au sein des cellules. EPP et coll. (1983) ont démontré par cristallographie par diffraction des rayons X que l'enzyme est un tétramère qui contient dans chacune de ses sous unités un radical sélénocystéine localisé sur un N terminal d'une  $\alpha$  hélice loin des terminus de la chaîne peptidique. La forme hydratée, un acide séléinique R-Se-OOH existerait dans l'enzyme oxydée. Cette enzyme formerait des dimères qui serviraient de catalyseur. (70)

La coopération entre la vitamine E et la glutathion peroxydase peut être conçue selon la

Figure IX :

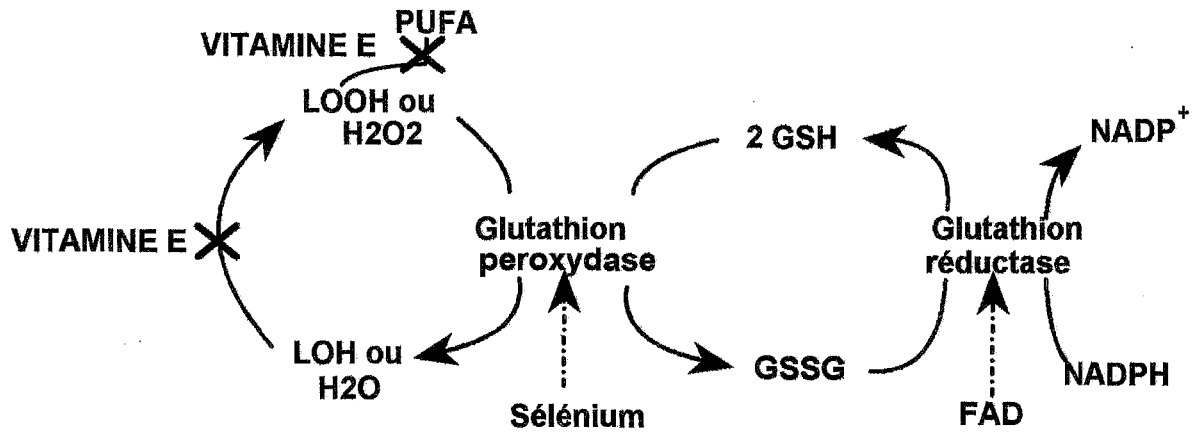


Figure IX : Relation entre vitamine E et glutathion (90)

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.

Cependant s'il est bien admis que le sélénium intervient comme partie intégrée de la glutathion peroxydase qui convertit les peroxydes des acides gras en leur alcool correspondant dans la double couche phospholipidique de la membrane cellulaire, 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. (70)

Deuxièmement SCHOLZ (70) (110) 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 deux façons. D'une part par la régénération glutathion dépendante de la vitamine E à partir de sa forme oxydée (ce qui permet le blocage de la propagation des radicaux libres en piégeant les radicaux peroxydes lipidiques), d'autre part par la réduction des hydroperoxydes des acides gras par une glutathion peroxydase microsomale indépendante du sélénium. Ces deux 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.

Troisièmement BURK (70) 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.

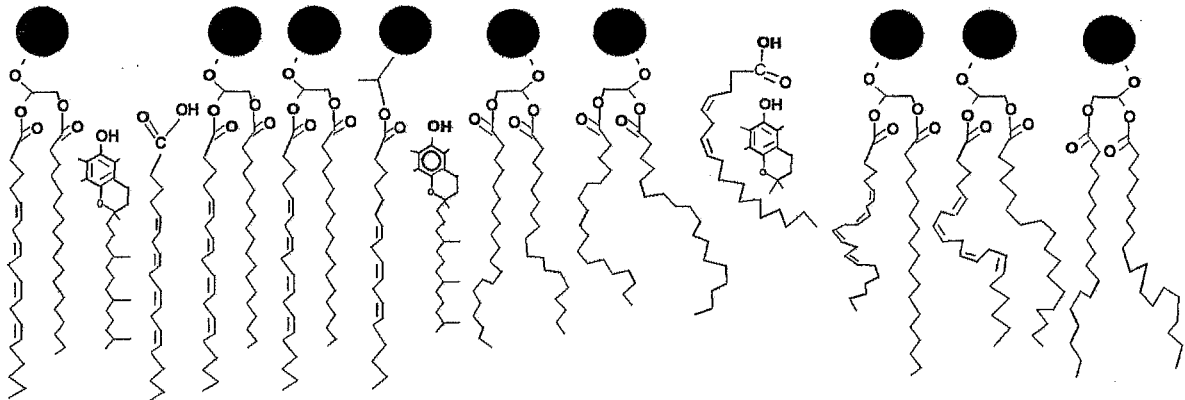
Enfin BURK et GREGORY (70) ont récemment décrit une sélénoprotéine dans le foie et le plasma de rat qui est distincte de la glutathion peroxydase.

### **3. ROLES DERIVANT DES INTERACTIONS PHYSICO-CHIMIQUES DE LA VITAMINE E AVEC LES CONSTITUANTS DES MEMBRANES BIOLOGIQUES**

#### **3.1. Localisation**

L'utilisation de techniques fines d'analyse (spectroscopie ESR, RMN...) ainsi que de modèles de membranes (liposomes, fantômes de globules rouges), a permis de démontrer l'importance de la structure de la vitamine E dans ses effets biologiques. Les tocophérols sont des

composés indispensables de la bicouche lipidique des membranes biologiques ; une diminution de leur quantité entraîne des altérations structurelles et fonctionnelles des membranes. (60)



**Figure X : Représentation des complexes  $\alpha$ -tocophérol et PMC avec des acides gras dans la bi-couche lipidique (138)**

PMC=2, 2, 5, 7, 8-pentaméthyl-6-hydroxychromane

L' $\alpha$ -tocophérol participe grâce à sa chaîne latérale phytyle à la stabilisation de la structure des membranes biologiques (cf. Figure X). Cet effet physico-chimique se produit à la fois à l'interface lipide/eau de la membrane et au niveau des chaînes acylées des phospholipides. L'hydroxyle phénolique de l' $\alpha$ -tocophérol serait situé dans la région interfaciale lipide/eau où il établirait des liaisons hydrogène avec la partie polaire des phospholipides permettant ainsi à la chaîne phytyle d'être positionnée de façon à ce que les liaisons de Van der Waals avec les chaînes acyle des phospholipides soient maximales. L'acétate de tocophérol qui n'a pas ce groupe OH libre n'entraîne pas les mêmes perturbations au niveau de la structure membranaire. (42) (60) (61) (85) (122) (125)

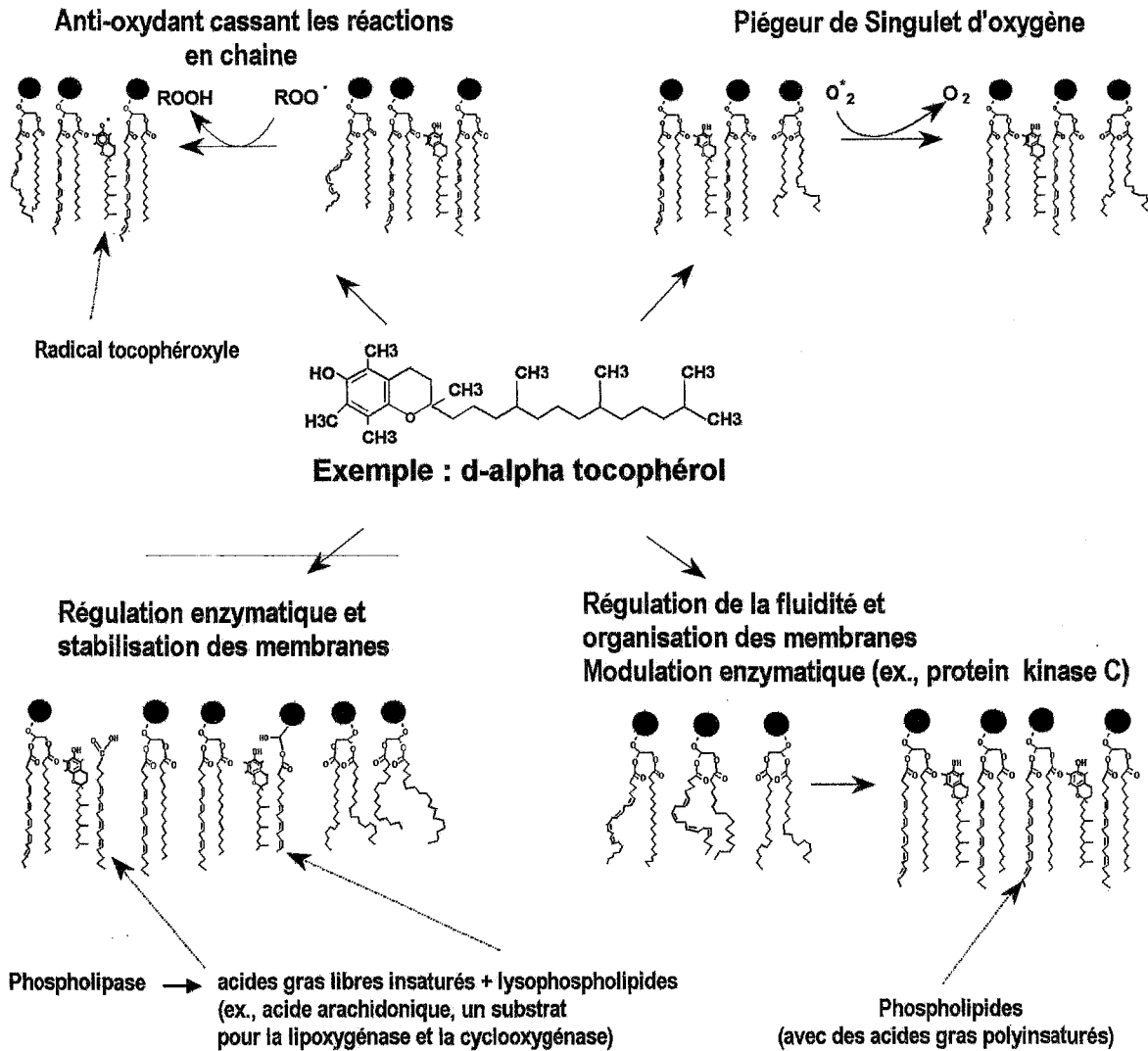
De plus, la chaîne phytyl est nécessaire pour l'incorporation et le maintien de la vitamine E dans les biomembranes (elle agit en quelque sorte comme une ancre), elle diminue aussi sa mobilité dans la double couche phospholipidique.

D'après DIPLOCK et LUCY, l' $\alpha$ -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 (notamment au niveau de poches Z de résidus arachidonyl des phospholipides membranaires). (125)

DIPLOCK a étudié l'interaction de la vitamine E et des constituants des membranes cellulaires sur des cultures de fibroblastes de souris. Il a déterminé l'effet de l'addition de lipides spécifiques sur la croissance et sur la perméabilité membranaire au 2-deoxyglucose. La croissance optimale des cellules et le transport du glucose dépendent de la présence à la fois de vitamine E, d'acide linoléique et de cholestérol dans le milieu de culture. De plus l'antioxydant synthétique BHT est sans aucun effet sur ces deux paramètres, ce qui indique que l'activité de la vitamine E n'est pas liée, ici, à ses propriétés antioxydantes. Ces résultats suggèrent que l'intégrité et la capacité fonctionnelle de la membrane plasmique dépendent d'une interaction structurale spécifique entre l' $\alpha$ -tocophérol, le cholestérol, l'acide linoléique et ses dérivés. En utilisant le même système de culture tissulaire, DIPLOCK et GIASUDDIN ont étudié l'effet de la vitamine E sur les profils d'acides gras des phospholipides des membranes de fibroblastes. La vitamine E n'aurait pas d'effet sur la conversion de l'acide linoléique en d'autres acides gras insaturés mais par contre elle augmente l'incorporation des résidus arachidoniques dans les phospholipides membranaires ainsi que l'entrée du cholestérol dans les cellules. (24)

Il existerait ainsi un effet spécifique de l' $\alpha$ -tocophérol au niveau de l'architecture des membranes qui ne découle pas de sa fonction antioxydante mais de son action stéréospécifique sur le profil des phospholipides insaturés et du cholestérol (cf. Figure XI). (24)

### 3.2. Protection des membranes biologiques



**Figure XI : Effet de la vitamine E sur la réponse biologique**

La vitamine E exercerait une action protectrice contre l'effet délétère des phospholipases surtout la phospholipase A et contre les produits de l'hydrolyse des phospholipides par la phospholipase A c'est à dire les acides gras libres et les lysophospholipides (cf. Figure XI). 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. (9) (29)

Cet effet protecteur serait dû soit à l'interaction directe de l' $\alpha$ -tocophérol avec l'ATPase  $\text{Ca}^{2+}$ -dépendante, soit à ses interactions avec les acides gras libres. En ce qui concerne ce dernier effet, il s'exercerait par formation, d'une part, de liaison hydrogène entre le groupe hydroxyle de l' $\alpha$ -tocophérol et le CO de l'acide gras ou du lysophospholipide et, d'autre part, par des interactions entre les chaînes acyles des acides gras ou des lysophospholipides et les groupes méthyles du noyau chromanol de l' $\alpha$ -tocophérol. La chaîne phytyl n'interviendrait pas dans ces interactions.

Ainsi la vitamine E supprimerait un certain nombre de perturbations au niveau membranaire induites par les produits de l'hydrolyse des phospholipides, telles que l'augmentation de la perméabilité membranaire, l'inhibition de l'activité de certaines protéines par la phospholipase A2 et les lysophospholipides (exemple : la monooxygénase cytochrome P450 dépendant). (60)

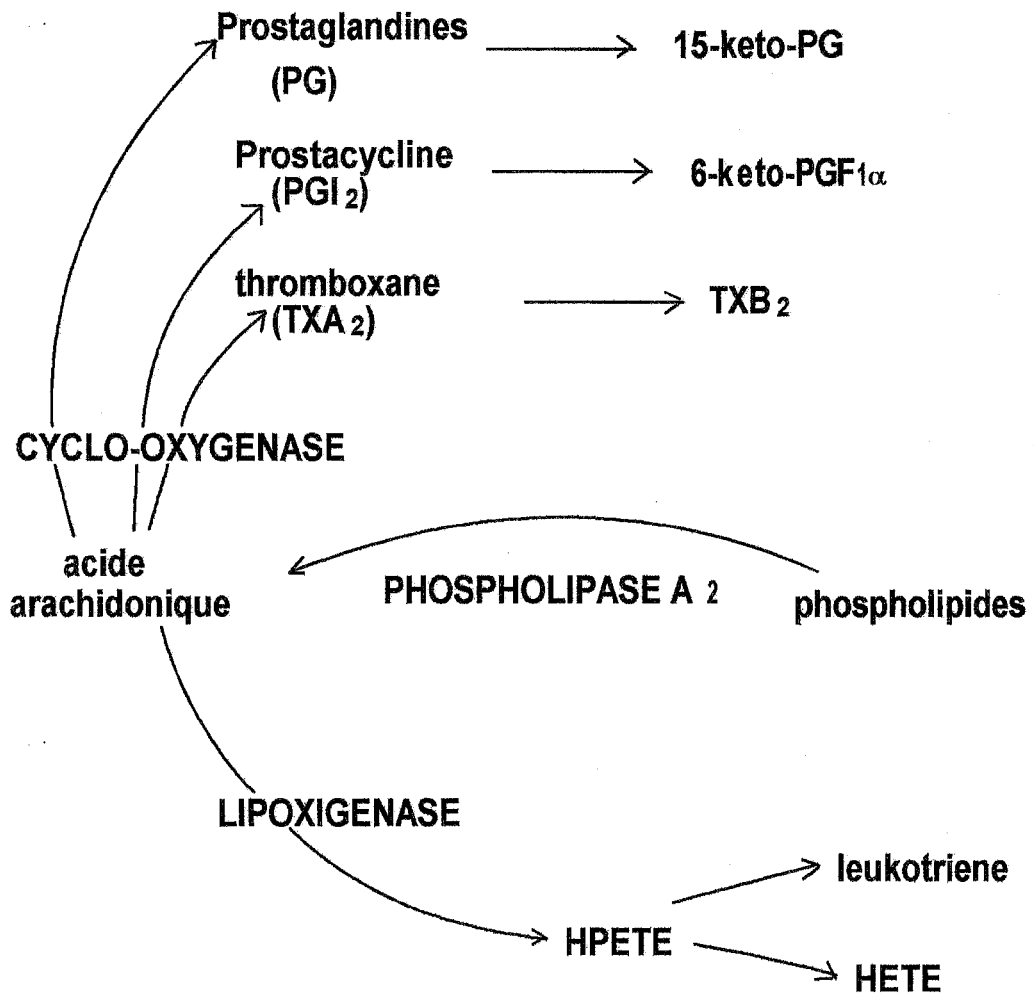
## **4. INTERFERENCES AVEC LE METABOLISME DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE**

### **4.1. Rappel sur le métabolisme de l'acide arachidonique**

L'acide arachidonique (acide 5,8,11,14-eicosatétraénoïque) est un acide gras polyinsaturé présent dans les phospholipides des tissus des mammifères. C'est un précurseur biosynthétique de plusieurs familles de composés qui exercent différents effets biologiques. Il provient des lipides de l'alimentation ou de la désaturation et de l'élongation de l'acide linoléique. Il est transporté lié à une protéine et stocké dans les phospholipides des membranes cellulaires dans tous les tissus. A partir de là, il peut être transformé en hormones tissulaires biologiquement actives, des eicosanoïdes, en réponse à des stimuli adaptés. La libération de l'acide arachidonique, par la phospholipase, à partir de ses stocks à l'intérieur des membranes phospholipidiques, est un processus calcium-dépendant, qui semble être limité par la quantité de substrat disponible pour la synthèse des eicosanoïdes. Il sera ensuite métabolisé soit par la voie de la lipoxycgénase soit par la voie de la cyclooxygénase.



La voie de la cyclooxygénase produit des prostaglandines (PG), des thromboxanes (TX), et des prostacyclines (PGI) tandis que la voie de la lipoxigénase aboutit à la formation de leucotriènes (LT) et de lipoxines (cf. Figure XII). Les PG ont un large spectre d'activité pharmacologique. PGI<sub>2</sub> et TXA<sub>2</sub> ont des effets opposés : la prostacycline est un puissant vasodilatateur, avec une activité antiagrégante plaquettaire, tandis que le thromboxane est vasoconstricteur et activateur de l'agrégation plaquettaire. (61)



**Figure XII : Voies métaboliques de l'acide arachidonique**

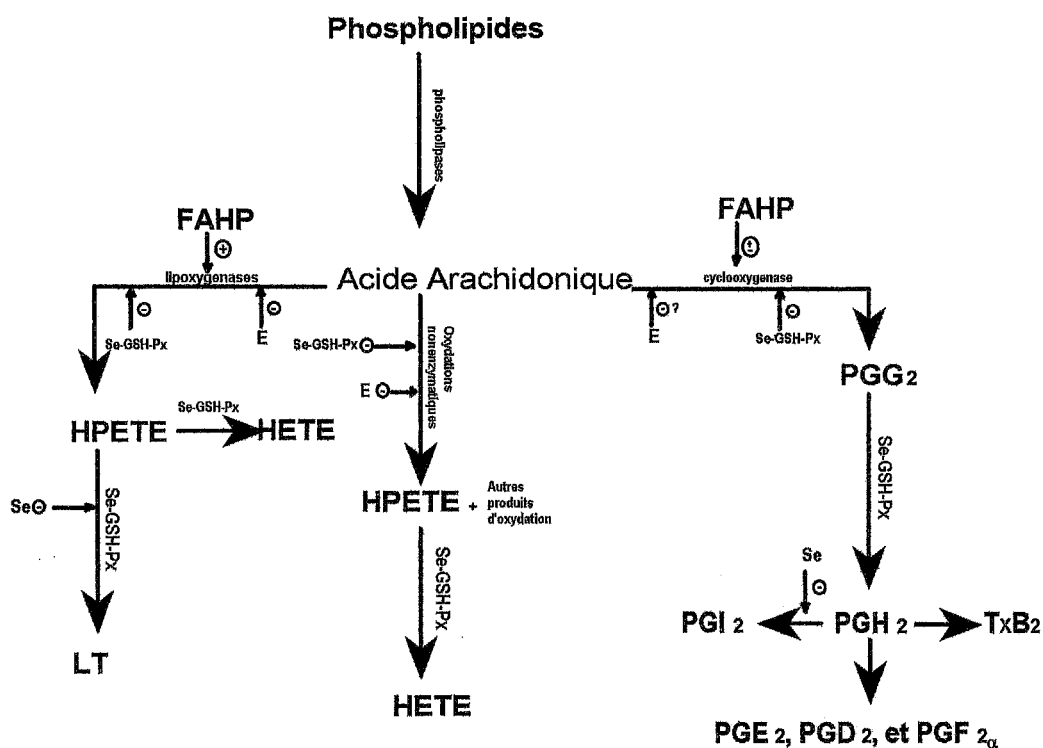
Un certain nombre de facteurs peuvent réguler la concentration de ces eicosanoides notamment dans certaines conditions pathologiques telles que l'athérosclérose, l'arthrite, l'asthme ou les réactions anaphylactiques. C'est le cas des hydroperoxydes d'acides gras (FAHP) qui sont

nécessaires à l'activation de la cyclooxygénase et de la lipoxygénase à la concentration de 1  $\mu\text{M}$  mais qui les inhibent pour des concentrations supérieures à 10  $\mu\text{M}$ . Ce rôle modulateur des FAHP dans la cascade de l'acide arachidonique est important à prendre en considération puisqu'il refléterait l'implication de la peroxydation lipidique (une des sources possible de formation des FAHP) dans de nombreux processus pathologiques ou non. (104)

#### 4.2. Actions de la vitamine E sur le métabolisme de l'acide arachidonique

Actuellement il est bien reconnu que la vitamine E et le sélénium fonctionnent de façon synergique pour constituer un important mécanisme de défense antioxydant contre la peroxydation lipidique des membranes cellulaires médiée par les radicaux libres. Le sélénium est impliqué dans la défense antioxydante des cellules en tant que composé essentiel de la glutathion peroxydase sélénium dépendant (Se-GSH-Px), qui réduit les hydroperoxydes semi stables en alcools moins réactifs. La vitamine E quant à elle fonctionne à l'intérieur même des membranes cellulaires pour piéger les radicaux libres qui favorisent les réactions en chaîne peroxydatives.

En addition à leur rôle de défense générale antioxydante, la vitamine E et la Se-GSH-Px pourraient jouer un rôle plus spécifique de modulation de l'oxydation enzymatique de l'acide arachidonique par les voies de la lipoxygénase et de la cyclooxygénase. (104)



E, vitamine E ; Se, sélénium ; Se-GSH-Px, Glutathion peroxydase sélénium dépendante ;  $\ominus$ , inhibition ;  $\oplus$ , activation ;  $\ominus ?$ , rapports controversés ;  $\oplus \ominus$ , activation à basse concentration et inhibition à haute concentration.

**Figure XIII : effets de la vitamine E du sélénium et de la glutathion peroxydase sur le métabolisme de l'acide arachidonique (106)**

Cette hypothèse provient des similitudes qui existent entre l'oxydation enzymatique et non enzymatique de l'acide arachidonique. Les rôles possibles que peuvent jouer la vitamine E et la Se-GSH-Px dans la modulation de la cascade de l'acide arachidonique sont représentés schématiquement sur la Figure XIII.

Les produits de l'oxydation enzymatique ou non enzymatique de l'acide arachidonique incluent des acides hydroperoxyeicosatétranoïques (HPETE) et des endoperoxydes cycliques. Ces produits sont des précurseurs de la biosynthèse des prostaglandines et des leucotriènes et ont une grande influence sur les enzymes associées à la cascade de l'acide arachidonique. Ainsi un système enzymatique qui peut réduire ces HPETE réactifs a le potentiel pour moduler cette cascade. Or la Se-GSH-Px a la capacité de réduire les FAHP potentiellement réactifs et ainsi d'influencer les activités

enzymatiques et les produits issus du métabolisme de l'acide arachidonique. De plus les radicaux libres sont une partie intégrante de la réaction catalysée par la lipoxygénase et de la biosynthèse des leucotriènes A<sub>4</sub>. La vitamine E pourrait protéger ces enzymes des radicaux libres générés pendant la catalyse et qui sont connus pour inactiver les enzymes mêmes qui les produisent. Elle pourrait également moduler la réaction catalysée par la cyclooxygénase dans laquelle le rôle essentiel des radicaux libres a été établi. Ainsi en éliminant les activateurs FAHP et les radicaux libres, la Se-GSH-Px et la vitamine E pourraient jouer un rôle majeur dans la régulation de la biosynthèse des PG et des LT. (104)

REDDANNA (104) et coll. ont montré que la vitamine E inhibe l'activité de la 5 lipoxygénase des tubercules de pomme de terre, par une interaction spécifique avec la protéine elle-même et qui n'a rien à voir avec ses propriétés antioxydantes. Ils ont également montré que la Se-GSH-Px inhibe la 5 lipoxygénase en réduisant les activateurs FAHP.

WEIMSANN et coll. (132) se sont intéressés aux effets de l' $\alpha$ -tocophérol et de certains de ses dérivés sur la synthèse de la prostacycline (PGI<sub>2</sub>) à partir de culture de cellules endothéliales humaines et de segments d'aorte de rats. Ils ont conclu que certains composés actifs de la vitamine E influencent la synthèse de PGI<sub>2</sub> in vitro et in vivo. De plus il a été montré par OKUMA et coll. ainsi que par CHAN et coll. (14) (15) que les artères d'animaux déficients en vitamine E produisent moins de prostaglandines alors que l'apport restaure leur production. Cependant cet effet sur la synthèse des PG serait variable selon la quantité de tocophérol présent. DIPLOCK et coll. (25) ont montré que l'addition de vitamine E dans la nourriture de rats carencés entraînait une diminution de la production de PG dans les fractions microsomales hépatiques de ces rats. Par contre l'addition in vitro de 0.001  $\mu$ M d' $\alpha$ -tocophérol entraîne une stimulation significative de la synthèse des PG alors que l'addition de 1.0 $\mu$ M donne un effet significativement inhibiteur. Les auteurs expliqueraient ce double effet ainsi : des taux bas de tocophérol stimulent la synthèse des PG par leurs propriétés antioxydantes, alors que pour des taux beaucoup plus importants d'inclusion du tocophérol, la membrane deviendrait plus compacte, ce qui entraînerait l'inhibition de l'activité de la phospholipase A<sub>2</sub>.

Le rôle de la vitamine E ne se limiterait pas seulement à moduler l'activité de la lipoxigénase et de la cyclooxygénase. En effet elle agirait au niveau même de la libération de l'acide arachidonique via la phospholipase A2. En effet, il a été récemment démontré qu'il y avait une plus grande proportion d'acide arachidonique dans les phospholipides tissulaires lors du déficit en vitamine E. La vitamine E inhibe la phospholipase A2 de façon dose dépendante (l'hydroxyle phénolique interviendrait dans cette inhibition).

FITZGERALD et BRASH (33) ont observé chez des volontaires sains recevant 1600 UI/jour de vitamine E une diminution de la synthèse du TX alors que la biosynthèse des prostacyclines n'était pas modifiée.

Chez des patients diabétiques qui présentent un déséquilibre entre la production de PGI2 et de TXA2 qui serait à l'origine de l'hyperagrégabilité plaquettaire et donc de complications microvasculaires, KARPEN et coll. (61) ont montré que les plaquettes avaient un taux inférieur de vitamine E que celles de sujets normaux. Ils ont suggéré que ces taux bas de vitamine E plaquettaire pouvaient être un facteur contribuant à la synthèse augmentée de thromboxane en réponse à un challenge chimique chez des sujets diabétiques de type I. De plus chez des rats diabétiques recevant 100 fois plus de vitamine E que nécessaire, la libération de prostacycline au niveau de l'aorte est significativement plus importante que chez les mêmes rats non traités. Une supplémentation en vitamine E de 10 à 100 fois supérieure au besoin nutritionnel diminue significativement la synthèse (stimulée par la thrombine) du thromboxane dans les plaquettes. En conclusion la vitamine E aurait une influence bénéfique sur la balance PGI2/TXA2 des diabétiques.

D'après REDDANNA et coll. (104), les effets de la vitamine E sur la voie de la lipoxigénase feraient intervenir le calcium. En effet, il est désormais bien établi que l'activité maximale de cette enzyme nécessite du  $Ca^{2+}$  et que d'autre part la vitamine E inhibe la libération du calcium à partir de ses vésicules de stockage. Ainsi un flux plus élevé de  $Ca^{2+}$ , lors d'un état de carence en vitamine E, pourrait amener à une augmentation de l'activité de la lipoxigénase. (104)

En conclusion, PG et LT sont impliquées dans de nombreux processus pathologiques, tels que l'inflammation, les allergies, et les dysfonctionnements cardio-vasculaires. L'organisme utilise différentes lignes de défense contre la production excessive de ces composés et le fait que le sélénium et la vitamine E soient reconnus comme des agents anti-inflammatoires utilisés en médecine vétérinaire et humaine, montre bien leur importance dans le contrôle de l'inflammation, certainement par l'intermédiaire de leur fonction de modulation de la cascade de l'acide arachidonique.

## **5. ANCIENNES THEORIES SUR LE MODE D'ACTION DE LA VITAMINE E**

### **5.1. Hypothèse de la chaîne respiratoire**

Dans cette hypothèse, l' $\alpha$ -tocophérol jouerait un rôle dans le transport des électrons dans les mitochondries en servant comme catalyseur dans la respiration ou en régulant les concentrations en enzymes ou en cofacteurs dans les mitochondries. C'est surtout SCHWARZ (111) qui a soutenu cette hypothèse sur la base d'études sur les mitochondries provenant d'animaux ayant une nécrose hépatique à la suite de carence en sélénium ou en vitamine E. Une diminution dans la capacité respiratoire des mitochondries de ces animaux, qui est partiellement inversée par des antioxydants in vitro, et qui est associée à une réduction de l'activité lipoyl déshydrogénase et NADH oxydase, a été observée. Cette hypothèse n'a jamais eu beaucoup d'adhérents et a été abandonnée depuis. (77)

### **5.2. Hypothèse de la régulation génétique**

Elle a été proposée par OLSON en 1967 (136). Le fondement de cette théorie est que l' $\alpha$ -tocophérol régule d'une certaine façon le transfert de l'information génétique des chromosomes à la cellule entière. Ceci implique que la vitamine E régule la synthèse de protéines spécifiques et d'enzymes nécessaires dans la différenciation ou l'adaptation de tissus donnés. Les preuves pour cette hypothèse sont les suivantes : des défauts dans l'embryogenèse et la prolifération cellulaire sont observés en l'absence de vitamine E ; des altérations dans la sexualité et la morphologie ont été produites pharmacologiquement chez un métazoaire ; certains syndromes de déficit en vitamine E

sont reliés à des maladies génétiques qui sont le résultat de gènes anormaux ; les turnovers d'ADN et d'ARN sont altérés dans les muscles dystrophiques des lapins carencés ; la myosine, protéine contractile, est modifiée dans sa structure primaire chez les lapins carencés dystrophiques ; enfin d'autres vitamines liposolubles auraient une capacité similaire notamment dans la synthèse de protéine spécifique de contrôle chez les vertébrés hautement différenciés.

## **6. AUTRES MODES D'ACTIONS PROPOSES**

### **6.1. Action sur le système nerveux sympathique**

Des travaux sur les rats ont montré que la vitamine E augmente le contenu et le turnover de la noradrénaline dans le coeur et les tissus adipeux inter-scapulaires suggérant que cette vitamine pourrait jouer un rôle dans la biosynthèse des catécholamines. La dopamine  $\beta$ -hydroxylase qui catalyse la transformation de la dopamine en noradrénaline et qui est localisée dans la membranes des vésicules de stockage des catécholamines, nécessite un co-réducteur pour fonctionner. La vitamine C agit ainsi in vitro et la vitamine E pourrait avoir ce rôle in vivo de part sa position favorable à l'intérieur des membranes. (61)

Il a été montré également un effet protecteur de la vitamine E vis à vis du fonctionnement de la veine porte dans des conditions d'hypoxie chez le cochon, qui impliquerait la noradrénaline.

### **6.2. Intervention du calcium**

La vitamine E a une action protectrice vis à vis du tissu cardiaque et du tissu vasculaire dans des conditions d'hypoxie. Elle réduit le taux de calcium capté par les mitochondries dans les cellules et ceci pourrait expliquer l'action protectrice et le maintien d'une activité musculaire résiduelle par la vitamine dans des conditions d'hypoxie. Dans les hépatocytes de rats, la vitamine E protège de l'effet toxique du ionophore calcique A23187 dans un milieu sans calcium, alors qu'en présence de calcium cet effet n'apparaît pas. (61)

Quand on nourrit des rats avec un régime enrichi avec de la vitamine E ou si l'on additionne de la vitamine E à une suspension de membranes de réticulum sarcoplasmique de muscles de rats ou de lapins, on observe un effet protecteur sur l'ATPase calcium dépendante contre l'inactivation thermique aggravée par l'action des acides gras libres. La formation de malondialdéhyde dans le tissu cardiaque de rats déficitaires en vitamine E a été mesurée lors de brusques changements dans la concentration en calcium. Il n'y avait pas de malondialdéhyde produit après les modifications de concentration en calcium chez les animaux normaux alors qu'on pouvait en détecter chez les animaux déficients en vitamine E. L'importance de la protection offerte par la vitamine E semble être liée à sa concentration tissulaire, et cette vitamine jouerait un rôle contre le stress oxydatif dans le tissu cardiaque. (61)

Récemment TRIVASTAVA (61) a suggéré un mécanisme pour l'action antiagrégante de la vitamine dans les plaquettes qui ne ferait pas intervenir la cascade de l'acide arachidonique mais qui serait due à l'inhibition de la mobilisation intracellulaire du calcium du système tubulaire dense du cytoplasme.

### 6.3. Hypothèse des récepteurs sensibles à l'hypoxie

#### 6.3.1. Hypoxie et vitamine E

Il est reconnu que la vitamine E est capable de protéger les animaux des effets létaux de l'anoxie et de l'hypoxie. Des rats et des lapins nourris avec un régime supplémenté en vitamine E survivent plus longtemps lors d'une hypoxie que les animaux non supplémentés. Cependant lors des études cliniques, l'utilisation de la vitamine E dans la maladie ischémique cardiaque a eu peu de succès bien que les résultats soient très controversés.

L'utilisation de la vitamine E dans les troubles vasculaires associés à l'hypoxie a donné de meilleurs résultats. Dans la claudication intermittente, BOYD, RATCLIFFE, JEPSON et JAMES ont rapporté une amélioration de 78 % après une période de traitement de 6 mois tandis que HAEGER a



observé une augmentation significative de la distance de marche des patients ayant une claudication intermittente et recevant 300 mg d' $\alpha$ -tocophérol par jour pendant 2 à 5 ans. (61)

### 6.3.2. Récepteurs à la vitamine E

L'une des hypothèse pharmacologique du mode d'action de la vitamine E fait intervenir l'existence de sites d'action ou "récepteurs" aux tocophérols et à leurs dérivés. Ces sites posséderaient des régions hydrophobes de taille fixée qui pourraient être liées à des événements intracellulaires telles que la libération de transmetteurs ou la mobilisation d'ions commandés par des effets physiologiques ou pharmacologiques.

Il est remarquable que dans tous les types de muscles testés, cardiaques, squelettiques, vasculaires et le muscle lisse intestinal, la vitamine E est capable d'offrir une certaine protection contre l'hypoxie. Ces effets sont observés pour des échelles de concentrations physiologiques et pourraient représenter un mécanisme permettant aux cellules du corps de se protéger de certaines conséquences de l'hypoxie. Ceci se ferait par la stimulation d'un "récepteur à la vitamine E" qui répondrait également à la vitamine A et K et comme l'effet est proportionnel à la concentration, il pourrait être influencé par un apport alimentaire ou thérapeutique. (61)

## **7. ACTION SUR DIFFERENTS SYSTEMES ENZYMATIQUES**

La carence en vitamine E chez les animaux a été rendue responsable de nombreuses modifications enzymatiques (85) :

- réduction du système d'oxydase dépendant du cytochrome P450 microsomal
- augmentation de la phosphodiesterase d'AMPc
- diminution de la respiration cellulaire
- augmentation du relargage des hydrolases lysosomales

- inhibition de la conversion de la cyanocobalamine en sa forme coenzymatique active

## **8. VITAMINE E ET GLOBULE ROUGE**

Les globules rouges des sujets carencés ont une susceptibilité augmentée à l'hémolyse in vitro par les agents oxydants comme H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ou l'acide dialurique. Chez la plupart des animaux carencés cette anomalie in vitro ne s'accompagne d'aucune modification hématologique. Exceptionnellement le singe rhésus développe en 5 à 30 mois une anémie macrocytaire avec fragilité érythrocytaire accrue aux oxydants, dysmorphie des cellules précurseurs des hématies, raccourcissement de leur durée de vie, réponse thérapeutique spectaculaire au traitement substitutif. Cette fragilité érythrocytaire est habituellement rapportée à une augmentation de la rigidité et de la perméabilité ionique membranaire. Il a été suggéré que la vitamine E interviendrait dans la synthèse de l'hème notamment au niveau de la régulation génétique de l'ALA synthétase et de l'ALA déshydratase. Par ce biais elle modulerait non seulement la formation d'hémoglobine mais aussi la synthèse des systèmes enzymatiques hème-dépendant comme les cytochromes ou les catalases. Proposée sur des bases essentiellement spéculatives, cette explication n'a pas reçu de confirmation expérimentale. (85)

## **9. RELATION AVEC LA VITAMINE A**

Depuis longtemps la vitamine E est considérée comme ayant un effet d'épargne sur la vitamine A mais le mécanisme de cette épargne n'est pas encore connu. La vitamine E pourrait agir à 4 niveaux dans le métabolisme de la vitamine A (44) :

- en la protégeant de l'oxydation dans l'intestin

La vitamine E se comporterait comme un antioxydant et empêcherait l'oxydation de la vitamine A notamment lorsque l'alimentation est riche en graisses insaturées. Cette protection

aboutirait à une augmentation du stockage hépatique de la vitamine A mais les observations faites à ce sujet restent très contradictoires.

- en augmentant l'absorption de la vitamine A

Cet effet est souvent confondu avec celui de l'augmentation du stockage et reste difficile à démontrer.

- en augmentant le stockage de la vitamine A

Cet effet serait indépendant des propriétés antioxydantes de la vitamine E. Il a été montré que le stock hépatique de vitamine A était épuisé plus rapidement chez les rats carencés en vitamine E que chez les rats supplémentés. De plus un tout petit apport de vitamine E de 1 mg par semaine est suffisant pour entraîner un effet trois fois plus important sur le stockage pendant 6 semaines.

- en augmentant l'utilisation de la vitamine A

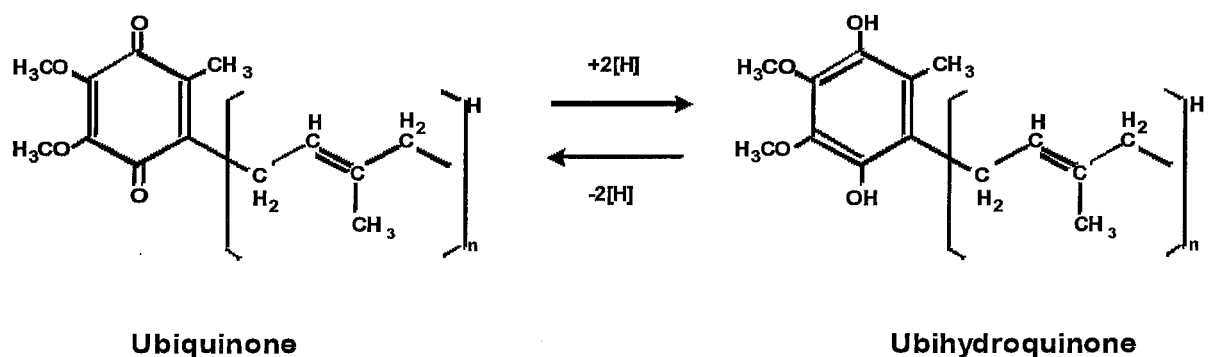
Cette action serait liée à l'effet antioxydant de la vitamine E contre les peroxydes lipidiques. Cependant les expériences chez l'animal n'ont pas confirmées cet effet d'épargne.

De plus la vitamine E semble protéger contre les effets d'une hypervitaminose.

## **10. RELATION AVEC LE COENZYME Q**

L'ubiquinone ou coenzyme Q a une structure chimique proche de la vitamine E. Son rôle se situe au niveau de la chaîne des transporteurs d'hydrogène. Il peut être alternativement oxydé ou réduit grâce à une interconversion réversible entre quinone et hydroxyquinone (cf. Figure XIV). La présence d'un 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. L'hypothèse d'une transformation de l' $\alpha$ -tocophérol en coenzyme Q est envisagée mais actuellement les deux produits montrent des activités différentes. Selon HUGHES et TOVE (94), les

rats synthétiseraient l' $\alpha$ -tocophéryl quinone qui est un homologue de l'ubiquinone. Cependant les taux de tocophérol dans les tissus de rats rapportés par ces deux auteurs sont 10 fois supérieurs à ceux trouvés par d'autres équipes. L'autre hypothèse envisagée est que l' $\alpha$ -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. (9)



**Figure XIV : Système quinone - hydroquinone agissant comme transporteur d'hydrogène (9)**

Selon une étude de LINDSEY et coll., l' $\alpha$ -tocophérol serait métabolisé en une quinone qui fonctionnerait comme un antioxydant biologique (contrairement à la quinone issue du métabolisme du  $\gamma$ -tocophérol qui n'aurait pas cette activité). (61)

## **11. METABOLISME DU FER**

L'administration de fer à des porcs carencés en vitamine E entraîne la mort rapide des animaux. Aucun accident ne survient s'ils ont reçu de la vitamine E les jours précédents mais à la différence d'autres antioxydants, l' $\alpha$ -tocophérol n'a aucun effet protecteur s'il est administré en même

temps que le fer. On suppose que la toxicité du traitement est lié à la non fixation du fer par insuffisance de synthèse de la protoporphyrine IX en l'absence de vitamine E. (9)

## VI. Toxicité de la vitamine E

La vitamine E a longtemps été considérée par les chercheurs comme une vitamine non toxique, sa supplémentation à fortes doses n'entraînant pas d'effets indésirables immédiats et spectaculaires. L'ingestion de 300 mg d' $\alpha$ -tocophérol par jour pendant 3 ans ne s'est pas montrée dangereuse chez l'homme (131). Des surdosages accidentels de vitamine E à des doses voisines de 1200 mg par jour n'ont entraîné qu'une augmentation transitoire de la créatinurie et une potentialisation des AVK (85). Cependant en 1981, ROBERTS a observé de nombreux effets négatifs métaboliques et physiologiques qu'il a imputé à la consommation de suppléments importants de vitamine E (730 à 1450 mg d' $\alpha$ -tocophérol) par ses patients (107). La liste de ces effets est longue et nous ne citerons que les principaux : thrombophlébite, embolie pulmonaire, hypertension, fatigue, tumeurs du sein etc... Sans aller jusqu'à accuser la vitamine E de tous les maux du monde, il est bon tout de même de rappeler certaines connaissances et observations qui remettent en question la totale innocuité de cette vitamine :

- la vitamine E fait partie des vitamines liposolubles. A fortes doses certaines de ces vitamines sont toxiques et sont tératogènes chez l'homme. (107)
- l'injection sous-cutanée répétée de vitamine E naturelle ou d'acétate de dl- $\alpha$ -tocophérol entraîne l'induction de tumeurs transplantables chez la souris et le rat. (90)
- l'administration d'acétate d' $\alpha$ -tocophérol à fortes doses augmente la tumorigénicité de la diméthylhydrazine avec une incidence augmentée des tumeurs digestives, chez la souris. (16)
- en 1937, ROWNTREE et coll. ont observé que l'huile de germe de blé, qui est naturellement riche en vitamine E induit des sarcomes chez les rats (cette observation n'a jamais été reproduite par d'autres équipes de recherche). (130)

- chez des rats supplémentés avec de fortes doses de vitamine E (1000 à 10000 mg d'acétate d' $\alpha$ -tocophérol par kg d'aliment) pendant 6 mois, on observe une augmentation des composés I. Ces composés correspondent à des modifications de l'ADN indigène imputables à l'âge et à des carcinogènes. La consommation à long terme d'aliments contenant de fortes quantités de vitamine E peut causer des altérations métaboliques conduisant à une formation élevée d'électrophiles (potentiellement mutagéniques ou carcinogéniques) réagissant avec l'ADN. (72)

- tout comme la vitamine C, l' $\alpha$ -tocophérol aurait à fortes doses un effet prooxygène, prooxydant, responsable de l'apparition de produits oxydés nocifs pour l'organisme. (10)

En conclusion, la supplémentation en vitamine E doit se faire de façon raisonnable, dans le cadre d'indications bien définies. L'autovitaminothérapie à outrance comme elle s'observe aux Etats-Unis peut être inutile et dangereuse. En ce sens nous pouvons conclure en citant LONDON qui a écrit "Vitamin E is - and we need to stress this - a pharmacologic agent". (16)

**VITAMINE E,  
ATHEROSCLEROSE  
ET  
CANCEROGENESE**



## INTRODUCTION

Le cancer et les maladies cardio-vasculaires sont les deux grands fléaux de nos sociétés modernes. A l'heure actuelle, de nombreuses recherches sont faites pour lutter contre ces maladies aussi bien dans le domaine de la prévention que dans celui du traitement. La vitamine E est une molécule qui fait l'objet de nombreuses études pharmacologiques et expérimentales dans des domaines très variés de la médecine. Dans les lignes qui vont suivre, nous allons essayer de faire le point sur les travaux actuels concernant l'utilisation de la vitamine E en tant que thérapeutique préventive dans la cancérogenèse et l'athérosclérose.

## I. Vitamine E et risque cardio-vasculaire

### 1. ATHEROSCLEROSE : RAPPELS

#### 1.1. Définition

Le terme athérosclérose a été utilisé la première fois par F. MARCHAND en 1904. Etymologiquement il provient du grec ATHERA qui signifie gruau (qui définit le composant lipidique) et du grec SKLEROSIS qui signifie durcissement (qui définit le composant fibreux). (13)

La définition de l'athérosclérose est anatomique : c'est une lésion anatomique très commune des parois artérielles qui apparaît sous la forme de plaques athéromateuses, éléments caractéristiques de la maladie.

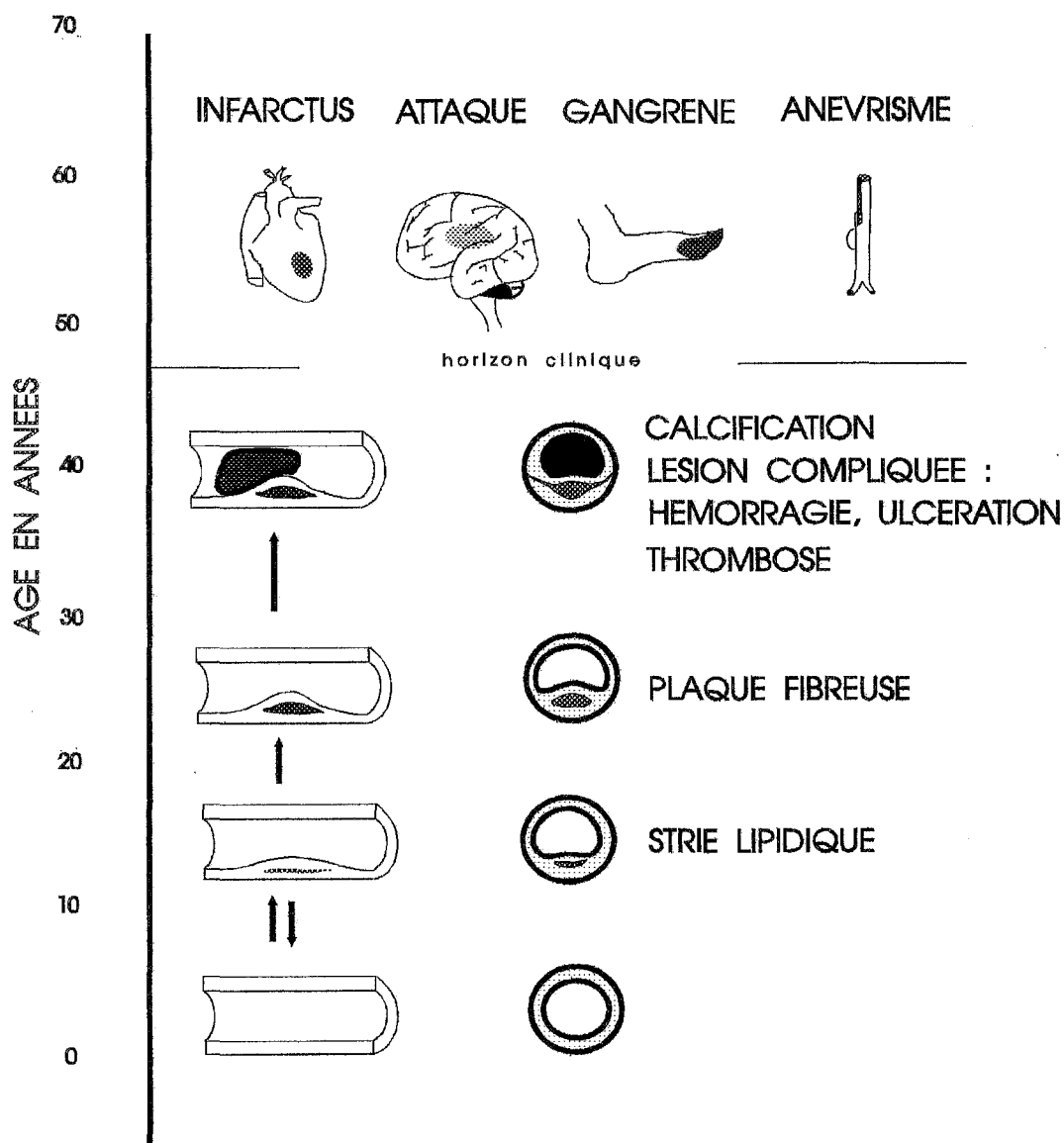
La plaque athéroscléreuse est composée d'un centre, véritable bouillie de cholestérol et d'éléments cellulaires variés, entouré d'une capsule fibreuse.

Des études épidémiologiques ont tenté de définir la ou les causes de l'athérosclérose. Elles ont abouti à la notion de facteurs de risque. Actuellement l'action sur ces facteurs de risque est la seule voie thérapeutique.

L'athérosclérose commence dès l'enfance avec l'accumulation de lipides principalement du cholestérol et ses esters dans l'intima des artères pour former des stries graisseuses. En certains sites (dans les artères coronaires, l'aorte, les artères cérébrales et fémoro iliaques), les stries lipidiques s'épaississent par l'accumulation continue de lipides anormaux et de cellules musculaires lisses et de tissus conjonctifs pour former des plaques fibreuses. Dans la première partie de l'âge adulte, les plaques fibreuses commencent à s'étendre. Plus tard des changements qualitatifs dans les plaques fibreuses vont entraîner l'apparition d'hémorragies, d'ulcérations et de thromboses à l'origine d'occlusions artérielles catastrophiques responsables de nécroses ischémiques des organes vitaux.

Selon l'organe affecté, ces complications se traduiront par la mort cardiaque soudaine, l'infarctus du myocarde, l'attaque ou les maladies vasculaires périphériques. (13) (78)

Le déterminant majeur de l'athérosclérose est la concentration de LDL dans le plasma qui dépend de l'interaction diététique/génétique. Les HDL sont inversement corrélées à cette maladie. L'athérosclérose est accélérée par l'HTA et la consommation de tabac. Le contrôle de l'hyperlipidémie retarde la progression de l'athérosclérose et réduit l'incidence des manifestations cliniques de la maladie athéroscléreuse.



**Figure XV : Histoire naturelle de l'athérosclérose (7)**

## 1.2. Formation de l'athérome

(cf. Figure XV)

### 1.2.1. Les stries lipidiques

Elles apparaissent au niveau de l'intima de l'artère qu'elles épaississent modérément. Ce sont des dépôts de lipides à l'intérieur de cellules musculaires lisses et de cellules spumeuses mononucléées. Entre les cellules se trouvent des protéines fibreuses et une quantité plus ou moins importante de lipides extracellulaires. Les lipides prédominants sont le cholestérol et ses esters, essentiellement l'oléate de cholestérol qui n'est pas l'ester de cholestérol le plus abondant dans les lipoprotéines plasmatiques. Ces stries graisseuses apparaissent très tôt dans l'enfance, dans l'aorte et les artères carotides. Leur nombre est maximal entre 20 et 30 ans et elles n'apparaissent dans les artères coronaires et cérébrales qu'à l'adolescence. Elles s'étendent ensuite dans tous les domaines artériels.

Ces lésions primitives ne seraient pas forcément des précurseurs des plaques athéroscléreuses. Certaines seulement auraient la propension à évoluer vers le développement d'une plaque d'athérome.

### 1.2.2. Les plaques fibreuses

Elles apparaissent dans les artères des adultes jeunes (vers 30 ans) puis s'étendent dans la 4<sup>ème</sup> et la 5<sup>ème</sup> décade. Elles sont constituées par un coeur composé de débris riches en lipides, entouré par une capsule de muscles lisses et de tissus conjonctifs. Les lipides dominants sont le cholestérol et ses esters mais le principal acide gras estérifié au cholestérol est l'acide linoléique. Contrairement aux stries graisseuses, les esters de cholestérol des plaques fibreuses sont similaires aux esters des lipoprotéines plasmatiques.

### 1.2.3. Les plaques athéroscléreuses compliquées

Mise à part la calcification, la sténose, l'ulcération et la thrombose sont les 3 évolutions d'une plaque qui peuvent compliquer l'athérosclérose et être responsables de la majeure partie des manifestations cliniques.

La plupart des plaques athéroscléreuses sont calcifiées mais l'accumulation de calcium dans les débris nécrotiques au coeur de la plaque fibreuse n'a pas de rapport avec la maladie athéroscléreuse.

La sténose est le rétrécissement de la lumière artérielle provoquée par la saillie de la plaque qui peut diminuer le débit sanguin et perturber le flux artériel.

L'ulcération est une fracture de la plaque athéroscléreuse avec rupture de l'endothélium et de la plaque fibreuse de recouvrement, ouverture du centre athéromateux et mise en contact du sang circulant avec les composants sous-endothéliaux à l'origine de la thrombose.

La thrombose apparaît donc à la suite de l'ulcération d'une plaque et peut avoir 3 évolutions possibles :

- occlusion thrombotique c'est à dire l'obstruction de la lumière de l'artère.
- l'embolie due au détachement du thrombus et à sa migration vers l'aval pouvant entraîner une occlusion artérielle distale.
- l'incorporation du thrombus dans la paroi après recouvrement par l'endothélium.
- l'hémorragie due à la rupture des néovaisseaux qui irriguent les plaques athéroscléreuses. (13) (78)

### 1.3. Les facteurs de risque de l'athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie universellement répandue dont la cause n'est certainement pas unique. Il existe des facteurs de risque désormais connus pour accélérer l'évolution du processus, multiplier les plaques et augmenter la fréquence de leurs complications. Les 3 principaux facteurs sont (13) (71) (78) :

- la concentration du cholestérol plasmatique
- le niveau de la pression artérielle
- le tabagisme

#### 1.3.1. Le cholestérol et les lipoprotéines plasmatiques

Il joue un rôle important dans la genèse, la diffusion et les complications des plaques athéroscléreuses. Les études épidémiologiques menées dans tous les pays par toutes les enquêtes montrent que le cholestérol plasmatique est significativement associé au risque de maladie coronaire.

Actuellement les recherches portent sur le rôle des différentes classes de lipoprotéines, sur les rapports existant entre le mode de vie et le taux de lipoprotéines plasmatiques ainsi que sur les relations alimentation, cholestérol plasmatique et comportement plaquettaire.

#### ROLE DES LIPOPROTEINES DANS L'ATHEROGENESE

Les chylomicrons sont les lipoprotéines qui transportent les triglycérides exogènes alimentaires de l'intestin vers leurs lieux d'utilisation. La partie protéique est peu importante et composée essentiellement d'apoprotéine C et d'un peu d'apoprotéine B. La partie lipidique est composée pour près de 90 % de triglycérides. L'hyperchylomicronémie due à un déficit en lipoprotéine lipase est une dyslipidémie rare et non athérogène.

Les VLDL (Very Low-Density lipoproteins) transportent les triglycérides de production endogène. La partie protéique plus abondante que les chylomicrons est composée pour moitié d'apoprotéine B. La partie lipidique est composée surtout de triglycérides et d'une petite quantité de cholestérol. L'élévation isolée des VLDL ne semble pas athérogène.

Les LDL (Low-Density Lipoproteins) ou Bêta-lipoprotéines sont les plus abondantes des lipoprotéines plasmatiques et leur rôle principal est le transport du cholestérol vers les tissus. La partie protéique est composée d'apoprotéine B et la partie lipidique contient essentiellement du cholestérol et des phospholipides. Les LDL sont épurées de la circulation par l'intermédiaire de récepteurs membranaires spécifiques (B/E récepteurs) présents au niveau de la quasi totalité des cellules de l'organisme, qui reconnaissent la partie protéique de la LDL, l'apo B 100. BROWN et GOLDSTEIN ont démontré que la régulation de cette voie métabolique est assurée par la concentration en cholestérol intracellulaire : lorsque cette concentration augmente, la cellule réagit en diminuant la synthèse de ses B/E récepteurs membranaires et inversement. (34)

Il existe une forte corrélation entre la concentration du cholestérol total et celle du cholestérol contenu dans les LDL. De la sorte, une élévation du cholestérol plasmatique peut être assimilée à une élévation du LDL cholestérol. Tout ce que l'on sait de l'importance du cholestérol en tant que facteur de risque de l'athérosclérose peut être transposé au LDL cholestérol.

Les HDL (High-Density Lipoproteins) ou Alpha-lipoprotéines assurent le transport du cholestérol vers le foie où il y serait dégradé. La partie protéique est très importante et composée essentiellement d'apoprotéine A et pour une petite part d'apoprotéine C. La partie lipidique comprend des phospholipides (lécithine et sphingomyéline) et du cholestérol sous forme estérifiée. Il existe une forte corrélation négative entre la concentration plasmatique des HDL et l'incidence des complications de l'athérosclérose. Cette constatation a conduit au calcul de divers rapports HDL C/cholestérol total, Alpha-lipoprotéine/Bêta-lipoprotéine, Apoprotéine A/Apoprotéine B qui cherchent à tenir compte des

influences opposées des deux types de lipoprotéines sur le risque vasculaire. On retrouve une corrélation négative forte entre la valeur de ces rapports et le risque de maladies artérielles.

### 1.3.2. L'hypertension artérielle

L'athérosclérose ne s'observe pas au niveau des vaisseaux dans lesquels règne une pression basse. Il existe une relation linéaire entre le niveau de pression artérielle à un moment donné et la survenue ultérieure de complications de l'athérosclérose. Le traitement correct de l'HTA fait baisser la mortalité en réduisant l'incidence de la maladie coronaire.

### 1.3.3. Le tabac

Il existe une relation linéaire entre le tabagisme et l'athérosclérose : plus grande est la quantité fumée, plus important est l'accroissement du risque de maladie artérielle. Le tabac augmente la fréquence des manifestations cliniques des trois principales localisations de l'athérosclérose. C'est un important facteur de risque de complications et de la thrombose en particulier. De plus il existe une corrélation négative entre le tabagisme et le HDL cholestérol.

### 1.3.4. Autres facteurs de risque

On peut citer (13) (71) (78) :

- l'âge : le vieillissement artériel s'accompagne d'une perte des structures élastiques des parois.
- le sexe : l'athérosclérose coronaire débute plus tôt chez l'homme.
- diabète, hypertriglycémie, hyperuricémie et surcharge pondérale.
- facteurs psychologiques (stress) et socio-économiques.
- contraception orale.



## 2. ACTIONS DE LA VITAMINE E SUR L'ATHEROSCLEROSE

Avant d'aborder les différents moyens par lesquels la vitamine E agirait sur l'athérosclérose et ses complications, il nous faut rappeler une des hypothèses de formation de la lésion athéroscléreuse qui impliquerait la vitamine E en tant qu'antioxydant.

### 2.1. Pathogénie de l'athérosclérose : hypothèse de l'oxydation des LDL

L'initiation de l'athérosclérose est liée à des réactions mettant en jeu des radicaux libres, la peroxydation lipidique et à des modifications oxydatives des LDL. Les radicaux oxygénés et les produits de la peroxydation lipidique sont cytotoxiques et peuvent produire des lésions de la couche cellulaire endothéliale du système vasculaire et ainsi provoquer l'infiltration des LDL, l'agrégation plaquettaire, la libération de facteurs de croissance, la perturbation de l'homéostasie des eicosanoïdes et l'accumulation de cellules de l'inflammation. Un des événements précoces de l'athérosclérose est l'accumulation de cellules spumeuses, remplies de lipides dans l'intima artérielle qui peut progresser en stries lipidiques, puis en plaques. La plupart des cellules spumeuses dérivent de macrophages tissulaires ou de monocytes sanguins qui pénètrent l'intima de l'artère en réponse à des facteurs chimiotactiques. Des études récentes suggèrent que les LDL oxydées sont impliquées dans la formation des cellules spumeuses. Ces LDL oxydées seraient en effet piégées par les macrophages au niveau des récepteurs éboueurs ou récepteurs trappes ou "scavenger receptors". Cette capture ne serait pas régulée par le taux de cholestérol internalisé et aboutirait ainsi au remplissage des cellules par le cholestérol et ses esters et à leur transformation en cellules spumeuses. (2) (23) (31) (30) (34) (45) (71) (118)

In vitro l'oxydation des LDL peut être médiée par toutes les cellules du système vasculaire (cellules endothéliales, cellules musculaires lisses, monocytes/macrophages). L'oxydation des LDL fait intervenir un processus radicalaire dans lequel les PUFA contenus dans les LDL sont dégradés par peroxydation lipidique en une grande variété d'aldéhydes. Ces produits ont des effets néfastes pour la paroi vasculaire et vont détruire la partie C terminale de l'apoprotéine B. Cette apo B modifiée

n'est plus alors reconnue par les récepteurs classiques des LDL mais par les récepteurs éboueurs des macrophages. L'équipe de STEINBERG a mis en évidence 4 mécanismes selon lesquels les LDL oxydés pourraient être impliqués dans l'athérogenèse :

1: Elles favorisent la génération des cellules spumeuses du fait de leur captation via le scavenger récepteur.

2. Elles sont toxiques pour les cellules endothéliales.

3. Elles inhibent la motilité des macrophages qui restent piégés dans l'espace subendothélial où se développent les lésions athéromateuses.

4. Les macrophages qui ont internalisé des LDL oxydées sécrètent des facteurs chimio-attractifs responsables d'un afflux de monocytes dans l'intima.

Le problème majeur posé par la théorie des LDL modifiées, réside dans la difficulté de sa validation in vivo. Cependant un certain nombre d'arguments plaident en sa faveur :

1. Le taux de lipoperoxydes plasmatiques est plus élevé chez les personnes âgées, chez les sujets ayant eu un accident vasculaire cérébral ou cardio-vasculaire.

2. Des LDL modifiées par des produits de peroxydation lipidique ont été mises en évidence dans les plaques athéromateuses chez le lapin WATANABE hypercholestérolémique homozygote dépourvu de B/E récepteurs, ainsi que chez l'homme.

3. L'incubation de sérum provenant de malades atteints de cardiopathies ischémiques avec des cellules subendothéliales aortiques ou des macrophages, entraîne l'accumulation de cholestérol dans ces cellules.

4. Des expériences de marquage de LDL natives radiomarquées ont montré que les LD sont susceptibles de se modifier in vivo et qu'elles sont captées au niveau des plaques athéromateuses.

## 2.2. La vitamine E diminue l'oxydation des LDL

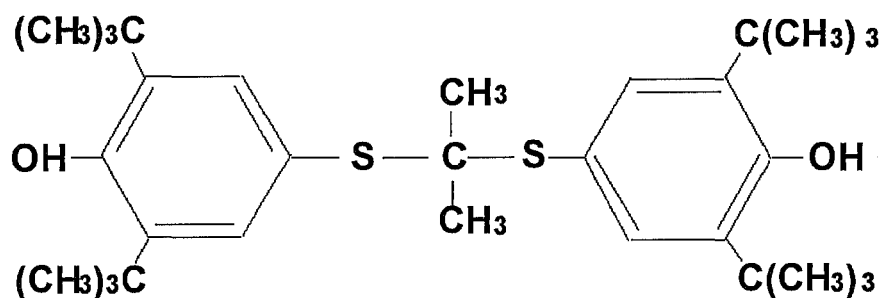
Différentes expériences in vivo et in vitro ont montré l'effet protecteur de la vitamine E contre l'oxydation des LDL (83). L'oxydation des PUFA dans les LDL est précédée par la perte séquentielle de ses antioxydants endogènes, alors que la supplémentation de cellules de média en culture avec de hautes doses de vitamine E (200 nmol de vitamine E/mg LDL) prévient la modification oxydative des LDL par les cellules. (30) (56)

ESTERBAUER et coll. ont montré que l'antioxydant majeur dans les LDL est l' $\alpha$ -tocophérol présent selon le rapport 6 moles de vitamine E pour une mole de LDL. Les autres antioxydants sont le  $\gamma$ -tocophérol, le  $\beta$ -carotène et le lycopène. Lors de l'oxydation des LDL c'est d'abord le tocophérol qui est consommé, puis les caroténoïdes. Au delà, les LDL s'oxydent et perdent leur capacité d'épuration métabolique contribuant alors à l'athérogenèse. (30) (31) (108) (118)

ROTHENEDER et coll. (23) ont déterminé la composition des acides gras, des antioxydants, et la résistance des LDL à l'oxydation induite par l'ion  $\text{Cu}^{2+}$  de différents donneurs. Cette résistance à l'oxydation n'était pas corrélée avec le contenu en  $\alpha$ -tocophérol des LDL. Mais en ajoutant de la vitamine E au plasma, le contenu en  $\alpha$ -tocophérol des LDL a été augmenté d'approximativement 9 à 30 mol/mol de LDL et la résistance à l'oxydation a augmenté presque linéairement avec l'augmentation du contenu en  $\alpha$ -tocophérol. Ces résultats montrent que l' $\alpha$ -tocophérol est un important paramètre mais pas le seul qui détermine la résistance des LDL à l'oxydation.

STEINBERG (34) a montré in vitro que l'adjonction de différents antioxydants dans le milieu de culture (BHT, probucol, vitamine E) bloque l'oxydation des LDL, qu'elle soit induite par des milieux oxydants ou par des cellules endothéliales artérielles. Chez le lapin WATANABE l'administration pendant 6 mois d'un antioxydant réduit la fréquence et l'étendue des lésions athéromateuses.

Chez l'homme, FRUCHART et coll. (34) ont étudié la sensibilité à l'oxydation des LDL issues de sujets hypercholestérolémiques IIa. Différentes thérapeutiques étaient assignées à ces patients randomisés en 5 groupes : placebo, fibrate (300mg/j), probucol (1g/j), vitamine E à forte dose (1g/j de Toco 500) et vitamine E + fibrate (aux mêmes posologies). Après deux mois de traitement, les LDL de chaque patient recueillies ont été soumises à une oxydation artificielle. La modification des LDL a été testée en mesurant leur captation par des macrophages en culture. Les résultats montrent que le fibrate n'a pas d'action qualitative alors que le probucol (cf. Figure XVI), la vitamine E et surtout l'association fibrate-vitamine E protègent les LDL de l'oxydation et diminuent significativement leur captation par les macrophages. Ce type d'association qui prend en compte les deux aspects des LDL (quantitatif et qualitatif) constitue un des schémas thérapeutiques d'avenir en matière d'hypercholestérolémie.



**Figure XVI : schéma du probucol ou 4, 4'-(isopropylidène dithio)bis-[2, 6-di-tert-butylphénol]**

### 2.3. Vitamine E et plaquettes

L'hyperagrégabilité plaquettaire est un facteur important dans le développement de l'athérosclérose et d'autres maladies vasculaires. La vitamine E interviendrait sur ce facteur en inhibant d'une part l'agrégation plaquettaire et en inhibant d'autre part la production des prostaglandines qui stimule cette agrégation. (69) (95) (96)

FUKUZAWA et coll. (35) ont montré que le déficit en vitamine E chez le rat s'accompagne d'une augmentation de la production de PAF (Platelet-Activating Factor)

Différentes expériences chez l'animal ont montré le rôle de la vitamine E dans la modulation des fonctions plaquettaires. Ainsi des rats nourris avec de l'huile de palme qui contient de la vitamine E ont une production de thromboxane diminuée. De même des lapins nourris avec un régime athérogène voient la suppression presque complète de la production de prostacycline alors que la supplémentation en vitamine E protège le système générant la prostacycline dans les artères (96) (121). MACHLIN et HOPE (116) ont montré chez l'animal carencé en vitamine E que l'agrégation plaquettaire, induite par le collagène, et les taux sériques de PGE<sub>2</sub> et PGF<sub>2</sub> $\alpha$  sont augmentés. OKUMA a montré que les vaisseaux de rats déficients en vitamine E produisent des quantités fortement diminuées de PGI<sub>2</sub> avec une augmentation concomitante des produits de la peroxydation lipidique. L'apport de vitamine E entraîne une diminution de la peroxydation lipidique vasculaire et un retour à la normale de l'activité PGI<sub>2</sub>. Pour IWAMA et coll. (54), le déficit en vitamine E chez le rat est à l'origine de l'altération des composants de la paroi de l'aorte (en particulier les glycosaminoglycanes) qui sont impliqués dans l'activité antithrombogénique ce qui expliquerait l'activité anticoagulante plus basse dans l'aorte de ces animaux. NAFSTAD (116) en travaillant sur des porcelets carencés en vitamine E a observé une nécrose myocardique accompagnée de thrombose largement répandue de la micro-circulation myocardique, ce qui suggère la participation de thrombi plaquettaires dans l'étiologie des troubles vasculaires.

Chez des patients présentant une malabsorption des graisses (mucoviscidose) et qui ne sont pas supplémentés en vitamine E, STUART (116) a montré une agrégation plaquettaire et une formation de malondialdéhyde augmentées et dans certains cas une diminution de la durée de vie des plaquettes. Or il est reconnu que la réduction de la durée de vie plaquettaire est associée à un risque augmenté de thromboembolie. De plus la supplémentation en vitamine E et le retour à la normale du taux plasmatique de vitamine E entraînent la normalisation des études d'agrégation plaquettaires et des mesures de survie, suggérant une relation cause à effet. Dans un groupe d'adultes sains recevant 400 UI/jour de vitamine E pendant 4 semaines, il a été observé une réduction significative dans l'adhésion plaquettaire sur les quatre surfaces adhésives testées. Chez les utilisatrices de contraceptifs de longue durée, la supplémentation en vitamine E réduit

l'augmentation de l'activité de coagulation et la réponse plaquettaire à l'agrégation induite, par rapport aux femmes non supplémentées après 3 semaines de contraception hormonale.

Chez des sujets hyperlipidémiques, la supplémentation en vitamine E (300 à 600 mg par jour) permet une réduction des concentrations plasmatiques des peroxydes lipidiques, qui sont normalement plus élevées que chez les sujets sains. Chez les patients recevant 600 mg par jour, on observe une légère action inhibitrice sur l'agrégation plaquettaire. Ces résultats indiquent que, dans les hyperlipidémies, la vitamine E permet de corriger certains troubles du métabolisme lipidique connus pour favoriser l'athérosclérose. (121)

STEINER et MOWER (115) ont étudié le mécanisme d'action de la vitamine E sur les fonctions plaquettaires. Il ressort de leur étude que la vitamine E agit en inhibant plus la voie de la cyclooxygénase que celle de la lipoxygénase, en inhibant l'AMPc phosphodiesterase et agit en modifiant la fluidité des membranes plaquettaires.

#### 2.4. Effet de la vitamine E sur le cholestérol plasmatique et les lipoprotéines

La vitamine E est capable de protéger le lapin contre l'hypercholestérolémie et l'athéromatose provoquée par un régime riche en acides gras saturés. WESTROPE et coll. (69) ont donné à des lapins un régime semi purifié athérogène avec ou sans supplémentation en vitamine E. Après 315 jours le taux de cholestérol de ceux qui n'avaient pas reçu de vitamine E était de 574 mg/dl et chez ceux qui en avaient reçu, il était de 246 mg/dl. L'athéromatose et l'athérosclérose de l'aorte et des autres artères étaient beaucoup plus importantes chez les premiers que chez les seconds.

CHEPUCKCHAROEN et coll. (69) observent chez des lapins carencés en vitamine E présentant une dystrophie musculaire, qu'il y a accumulation de cholestérol dans leurs muscles ainsi qu'une élévation du cholestérol plasmatique qui se fait au niveau des LDL et des VLDL mais pas des HDL. Au niveau du foie, le taux de 7- $\alpha$ -hydroxylase, l'enzyme clef de la dégradation du cholestérol,

est tombé au 1/5 de sa normale ; le taux de cytochrome P 450 des microsomes hépatiques est fortement réduit. Ceci suggère que l'accumulation de cholestérol dans les muscles est secondaire à l'augmentation des LDL et des VLDL du plasma.

KRITCHEVSKI (69) soumet des rats à un régime semi purifié contenant 0,01%, 0,1%, ou 1% de vitamine E ou 0,1% de BHT. Aucun des traitements n'a d'influence sur la courbe de poids, le poids du foie ou le taux de cholestérol sérique. Chez les rats recevant 1% de vitamine E la teneur en cholestérol du foie est augmentée de manière significative et la cholestérol-7-hydroxylase hépatique est diminuée de même que chez ceux recevant 0,1% de BHT. Ceci confirme l'effet des antioxydants sur le métabolisme du cholestérol.

SUNDARAM et coll. (120) ont étudié l'effet de la supplémentation en vitamine E sur les taux de DHEA (Dehydroépiandrostérone) et de lipoprotéines de rats femelles, en fonction de leur âge. Ils ont observé que le LDL cholestérol était significativement plus bas dans les deux groupes, que les HDL ne changeaient pas significativement dans les deux groupes. Cependant dans le groupe des jeunes, le HDL3 qui sert de substrat à la LCAT (lécithine cholestérol acyle transférase) qui convertit le cholestérol en esters qui se déposent dans les lésions artérielles, était diminué. Parallèlement le HDL2 qui est reconnu comme offrant une protection contre la maladie cardio-vasculaire était augmenté. Ils en concluent que le traitement par la vitamine E peut offrir une double protection contre la maladie cardio-vasculaire chez les jeunes animaux par une redistribution du cholestérol entre les différentes lipoprotéines.

WOJCICKI et coll. (137) ont observé que chez des lapins nourris avec un régime riche en graisses (cholestérol + huile de coco), la supplémentation en vitamine E et/ou en sélénium supprimerait l'élévation des taux de lipides totaux sériques, des bêta lipoprotéines, du cholestérol total et des triglycérides. Le HDL cholestérol était également augmenté. De plus la surface des dépôts de lipides à 12 semaines d'expérience mesurée par planimétrie avoisinait 76% chez les

animaux non supplémentés alors qu'elle n'était que de 28% chez les lapins recevant vitamine E et sélénium.

Chez l'homme ce sont les résultats de HERMANN (48) (69) qui ont amené à utiliser la vitamine E comme traitement adjuvant dans les hypercholestérolémies. A la suite de la prise de 600 unités de D- $\alpha$ -tocophérol par jour pendant 30 jours, il a constaté que son taux de HDL cholestérol qui n'était que de 9% avant l'expérience était passé à 40%. A la suite de cela, il a administré 600 unités par jour d'acétate de DL- $\alpha$ -tocophérol à 5 personnes normales et à 5 personnes avec un HDL cholestérol bas (moins de 15%). Parmi ces dernières 2 avaient une hypertriglycéridémie de type IV. Les résultats indiquent une élévation du taux des HDL de 68% chez les sujets normaux et de 275% chez ceux à taux de HDL bas. Chez ces derniers on observe également un abaissement du taux des VLDL de 31% et des triglycérides de 18%. Cependant ces résultats n'ont pas toujours reçu confirmation d'autres équipes de recherche.

Ainsi, BARBORIAK et coll. reprenant la même expérience observent une ascension des HDL chez les femmes témoins, chez les hommes ayant un taux bas de HDL mais pas chez ceux ayant au départ un taux élevé (4). STAMPLER et coll. ne modifient aucune des fractions du cholestérol chez 15 sujets normaux auxquels ils administrent durant 8 à 16 semaines 800 unités de vitamine E par jour. SERFONTEIN et coll. observent plutôt un effet défavorable avec ascension du LDL cholestérol chez 15 jeunes gens. HATAM et KAYDEN administrant 800 unités de vitamine E à 6 sujets normaux et 5 sujets hyperlipidémiques ne purent confirmer ces résultats. De même DIEBER-ROTHENEDER et coll. n'ont pas observé de modifications des lipoprotéines et du statut lipidique chez 24 volontaires sains supplémentés en vitamine E pendant 21 jours (23). (69)

En 1984, ODETTI et coll. (92) traitent des sujets hypercholestérolémiques avec soit 600 mg d'acide nicotinique soit 300 mg d'acide nicotinique + 60,000 U rétinol + 140 mg de tocophérol par jour pendant 30 jours. Dans les deux cas il y a diminution du cholestérol total et des LDL, une



augmentation légère du HDL cholestérol avec des résultats sensiblement meilleurs dans le groupe traité avec la vitamine E.

ELLIS et coll. (28) ont trouvé une forte corrélation entre les concentrations de vitamine E et le cholestérol total chez 116 hommes âgés de 30 à 50 ans apparemment en bonne santé.

TAN et coll. (123) ont trouvé que la prise d'une capsule par jour de "palmvitee" (contenant 18 mg de tocophérols, 42 mg de tocotriénols et 240 mg d'huile de palme) par des volontaires durant 30 jours consécutifs entraîne la diminution du cholestérol sérique total et du LDL cholestérol chez tous alors que l'effet sur les triglycérides et le HDL cholestérol est pratiquement nul. La même équipe a également comparée les effets de la fraction enrichie en tocotriénol d'huile de palme par rapport à ceux de l'huile de germe blé sur les lipides sériques de sujets hypercholestérolémiques. Les concentrations sériques de cholestérol total, de LDL cholestérol, d'APO B, de thromboxane, de facteur plaquettaire 4 et de glucose ont diminué significativement seulement chez les sujets recevant le "palmvitee" pendant la période initiale de 4 semaines. De plus chez sept patients hypercholestérolémiques qui ont reçu 200 mg de gamma-tocotriénol par jour, pendant une période de 4 semaines, on a observé une diminution de 31% des concentrations en cholestérol sérique. Il semblerait donc que le gamma-tocotriénol soit l'inhibiteur le plus potentiel du cholestérol dans les capsules de "palmvitee". (102)

SUNDARAM et coll. (119) ont étudié les effets de l' $\alpha$ -tocophérol sur les lipides sanguins à la dose journalière de 600 mg, chez 26 patientes atteintes de dysplasie mammaire et chez 5 contrôles. Chez ces patientes, le rapport cholestérol sérique/cholestérol HDL est plus élevé que celui des contrôles et cette anomalie est corrigée par le traitement par la vitamine E. De plus on observe dans le groupe des patientes atteintes de dysplasie mammaire, une augmentation du HDL cholestérol et une diminution de l'ester de cholestérol (qui est associé au LDL).

### **3. CORRELATION INVERSE ENTRE TAUX PLASMATIQUE DE VITAMINE E ET RISQUE CARDIO-VASCULAIRE**

Les facteurs de risque classiques tels qu'un taux de cholestérol plasmatique ou de LDL cholestérol élevé, la pression artérielle élevée ou le statut de fumeurs n'expliquent pas entièrement le risque d'un individu pour la maladie coronarienne. RIEMERSMA et coll. (106) ont montré que des taux bas de l'acide linoléique, acide gras essentiel, dans le tissu lipidique et les phospholipides plasmatiques (qui reflètent un apport bas à long terme de linoléate alimentaire) sont de nouveaux facteurs de risque pour la maladie coronarienne, indépendamment des autres facteurs de risque classiques. De plus il existe une association étroite entre le contenu de l'antioxydant naturel qu'est la vitamine E et le contenu en acide linoléique d'huiles végétales.

Des études préliminaires réalisées par The British Heart Foundation ont suggéré que le statut antioxydant était bas chez des hommes apparemment en bonne santé en Ecosse. RIEMERSMA et son équipe ont voulu tester l'hypothèse que ceux qui avaient un statut antioxydant bas sont des sujets à risque augmenté pour la maladie cardiaque coronarienne (105) (106). 125 cas d'angor non déclarés ont été identifiés par un questionnaire envoyé par voie postale portant sur des douleurs de poitrine (le Chest Pain questionnaire, défini par l'O.M.S.) à partir d'une population de 6000 hommes d'Edimbourg de 35 à 54 ans. Les risques classiques de la maladie coronarienne (lipides, pression sanguine, tabagisme et poids relatif), les vitamines plasmatiques, et le linoléate du tissu adipeux ont été mesurés chez les angineux (n=125) et les contrôles sains (n=430). Le tabagisme était courant dans le groupe des malades (46% versus 29%) et le linoléate du tissu adipeux était aussi plus bas (8.77+/-0.18% versus 9.81+/- 0.14%). Les risques classiques n'étaient pas différents. Le rapport vitamine E/cholestérol ( $\mu\text{m}/\text{mM}$ ) était plus bas dans le groupe angor que dans le groupe contrôle : 1.58+/- 0.03 versus 1.66+/- 0.02. Le taux plasmatique de vitamine C était plus bas chez les premiers : 23.6+/- 1.7 versus 30.5+/- 1.1  $\mu\text{M}$ . Le risque relatif d'angor pour ceux dans le quintile le plus bas versus ceux dans le quintile le plus haut de la distribution du rapport vitamine E/cholestérol était 2.2 :1 (en ne tenant pas compte des autres facteurs de risque). Le

linoléate du tissu adipeux supprimait l'association entre vitamine E et angine de poitrine. Le risque relatif d'angor pour ceux dans le quintile le plus bas versus ceux dans le quintile le plus haut pour la vitamine C plasmatique était de 2.6 :1 et il était de plus étroitement lié à l'habitude de fumer.

En conclusion un taux de vitamine E plasmatique ou de linoléate du tissu grasseux bas prédispose à l'angine de poitrine, et le tabagisme peut augmenter le risque d'angor en abaissant les taux plasmatiques de vitamine C chez les hommes écossais. (105)

ELLIS et coll. (28) ont recherché une relation entre le taux sérique de sélénium et de vitamine E et les facteurs de risque de la maladie coronarienne. Ils ont montré que, ni la consommation d'alcool, ni le tabagisme, n'ont d'effet sur les concentrations en vitamine E alors qu'il existe une forte association entre les concentrations sériques en lipides et en vitamine E. Ceci confirme l'hypothèse que cette vitamine protégerait de la maladie coronarienne via son action sur les lipides sanguins.

En 1989, a été mis en place le *Optional Study on antioxydant Vitamins and PUFAs of the WHO/MONICA Project* afin de déterminer l'importance des vitamines antioxydantes A et E dans la protection contre la maladie cardiaque ischémique (MCI) (3) (38) (40). Pour cela les antioxydants essentiels du plasma ont été comparés chez 16 populations européennes choisies en fonction des importantes variations (allant jusqu'à un facteur 7) de la mortalité par maladie coronarienne. Les premiers résultats présentés dans le rapport intermédiaire montrent que l' $\alpha$ -tocophérol est de tous les antioxydants celui le plus fortement prédictif des différences transculturelles de mortalité coronarienne. Son déficit pourrait bien avoir une importance quantitative plus forte que les facteurs de risques classiques (pression artérielle, cholestérol total). Les premiers résultats rapportés par GEY et PUSKA en 1989 ont été confirmés en 1991. Une corrélation très significative a été observée entre les taux respectifs des vitamines A et E, ainsi qu'entre ces taux et les concentrations lipidiques. Pour rendre les résultats interprétables les taux plasmatiques de vitamine E et A ont été standardisés pour être rapportés à un taux considéré comme normal de cholestérol (5.7 mmol/l) et de triglycérides (7.25

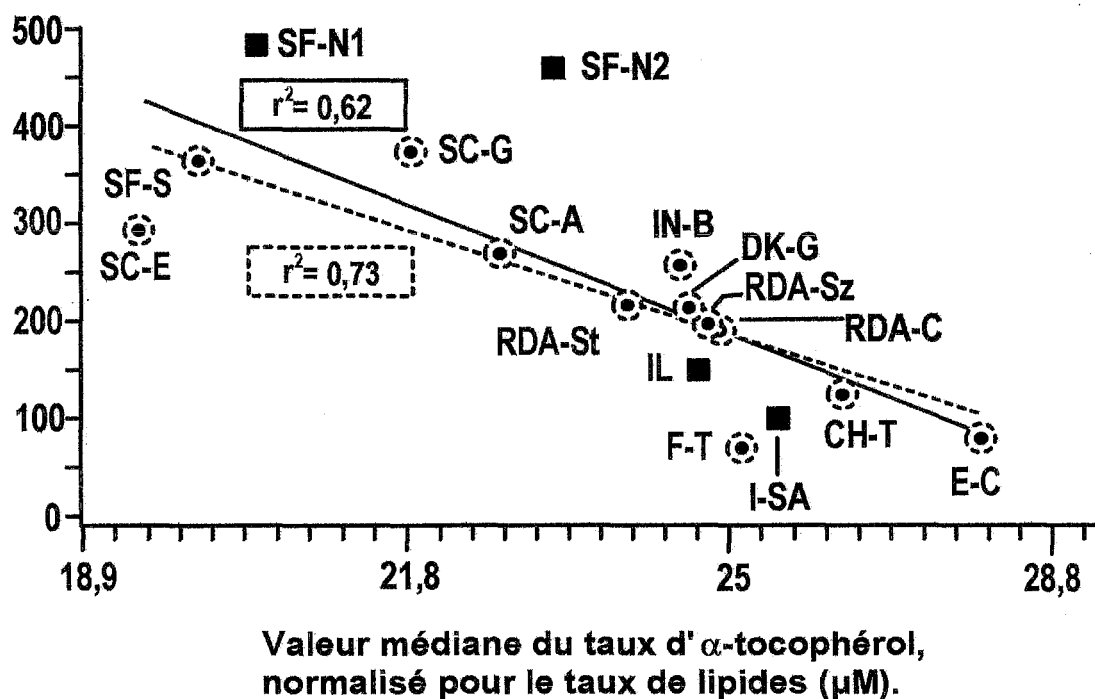
mmol/l). Une analyse indépendante des deux vitamines par rapport aux lipides et de l'une par rapport à l'autre a pu être effectuée. Il en ressort une corrélation modérée entre le taux de vitamine A et E. Les facteurs de risque classiques (pression artérielle et tabagisme) n'étaient pas corrélés au taux normalisé de vitamine E. Dans ces conditions, le taux plasmatique de vitamine E peut être analysé comme un élément agissant de façon indépendante sur le risque vasculaire (cf. Figure XVII).

D'après l'ensemble des données, deux facteurs de risque classique de décès par ischémie coronarienne ont confirmé leur importance, mais à un niveau plus faible que celui qui leur est habituellement attribué : il s'agit du cholestérol plasmatique et de la pression artérielle diastolique. Par contre le tabagisme n'a révélé ici aucun effet susceptible d'expliquer les différences de mortalité entre les groupes. Il est probable que les différences d'incidence du tabagisme selon les régions soient trop faibles ou que les effets délétères du tabac soient contrebalancés par des facteurs préventifs d'ordre diététique, comme la consommation élevée de vitamine E dans les pays méditerranéens. Lorsque l'on combine par une analyse multivariée, dans l'ensemble des populations de l'étude, le cholestérol total et la pression artérielle diastolique, la corrélation avec les maladies coronariennes apparaît seulement modérée. Elle n'est pas meilleure si l'on prend en compte également le tabagisme.

Il n'en est pas de même pour les vitamines antioxydantes. L'analyse monovariée montre pour chacune d'entre elles une corrélation inverse très significative entre le taux plasmatique et la mortalité coronarienne. L' $\alpha$ -tocophérol a l'effet protecteur le plus marqué. La vitamine C vient en second dans la plupart des populations dont le cholestérol est normal, tandis que la vitamine A n'exerce qu'un effet positif faible. Quant au carotène, au lycopène ou au sélénium, aucune corrélation régulière n'a pu être mise en évidence entre leur taux et l'incidence des cardiopathies ischémiques. Ces résultats sont très largement confirmés par l'analyse multivariée, où l'effet de la vitamine E se révèle renforcé par les vitamines A et C, qui pourraient se voir attribuer au moins au point de vue épidémiologique, un rôle synergique de celui du tocophérol. La combinaison des quatre variables que constituent les taux plasmatiques de tocophérol et de vitamine A (normalisés pour les taux

lipidiques), le taux plasmatique de cholestérol total et la pression artérielle diastolique permet une prédiction fiable à 87% de la mortalité par ischémie coronarienne.

### Mortalité par cardiopathie ischémique (pour 100 000 habitants)



**Figure XVII** : 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 (vitamine E), ajustés pour les taux de lipides. Plus  $r^2$  est proche de 1, plus la corrélation est forte.

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 quatre régions à taux moyen de cholestérol inférieur ou supérieur à la normale. La droite de régression correspondant à l'ensemble des 16 échantillons de population est représentée sous forme d'un trait continu.

CH-T : Thoue (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 : Sapi (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).

Au dernier congrès de l'American Heart Association (2), l'étude épidémiologique de l'équipe de C. HENNEKENS confirme ces données. Les résultats montrent que ce sont les femmes consommant le plus de vitamine E qui ont un risque d'accidents cardio-vasculaires diminué d'un tiers par rapport à celles qui en consomment peu. Le risque relatif après ajustement pour l'âge, le tabac et les autres facteurs de risque cardio-vasculaire est de 0.66 pour la vitamine E, de 0.70 pour la vitamine A et de 0.78 pour le bêta-carotène. Ces données confirment qu'une consommation accrue de vitamines antioxydantes serait associée à une réduction du risque cardio-vasculaire.

KOK et son équipe (67) ont comparé le sélénium plasmatique, l' $\alpha$ -tocophérol sérique, les PUFAs sériques et les rapports du sélénium et de l' $\alpha$ -tocophérol aux PUFAs chez des sujets ayant une athérosclérose coronarienne à des degrés variables. Les sujets "cas" avaient plus de 85% de sténose dans au moins un vaisseau coronarien et les sujets contrôles avaient moins de 50% de sténose dans les trois vaisseaux. Le sélénium plasmatique était significativement plus bas dans le groupe contrôle alors que les taux d' $\alpha$ -tocophérol et de PUFA étaient similaires dans les deux groupes. Cependant les rapports sélénium/acide linoléique, sélénium/PUFA totaux, et sélénium/acides n-6 totaux étaient significativement plus bas dans le groupe cas. En particuliers, ces différences étaient plus marquées chez les sujets cas ayant un taux sérique d' $\alpha$ -tocophérol bas. Bien qu'aucune conclusion définitive ne puisse être tracée à partir de cette étude, il semblerait cependant que des taux élevés de PUFA, quand ils ne sont pas suffisamment protégés par des antioxydants contre la peroxydation, indiqueraient un risque plus élevé d'athérosclérose.

#### **4. UTILISATION DE LA VITAMINE E EN THERAPEUTIQUE**

La vitamine E a été l'objet de nombreux rapports scientifiques mais son utilité dans le traitement de différentes maladies chez l'homme reste incertaine. Comme nous allons pouvoir le constater dans ce chapitre, les résultats des études de l'utilisation de la vitamine E en thérapeutique sont souvent contradictoires. De plus, les méthodes d'essai utilisées sont souvent discutables.

#### 4.1. Dans l'angine de poitrine

Depuis 1946, SHUTE et VOGELSANG ont rapporté à maintes reprises que de fortes doses de vitamine E étaient efficaces comme thérapie pour le traitement de l'angine de poitrine. Ces résultats avaient été confirmés par TOONE en 1973 et considérés comme possibles par ANDERSON en 1974. Cependant la thérapie par vitamine E pour l'angor a été plus ou moins rejetée après la publication de résultats négatifs dans la littérature plus récente (DONEGAN et coll., RINZLER et coll. RAVIN et KATZ, ANDERSON, OLSON, HODGES ). En 1977, GILLILAN et coll. ont réalisé une étude croisée en double aveugle sur 52 patients considérés comme ayant une angine de poitrine typique et stable et liée à l'effort. Ces patients ont donc reçu 1600 U.I. par jour pendant 6 mois d'  $\alpha$ -tocophérol, puis pendant 6 autres mois un placebo, les deux périodes étant séparées par deux mois sans traitement. Aucune différence n'a été trouvée entre les deux traitements dans aucun des paramètres étudiés. En conclusion une forte dose de vitamine E, prise sur une durée de 6 mois, n'a aucun effet sur la capacité à l'exercice, sur la fonction ventriculaire gauche ou la fréquence des douleurs de poitrine chez des patients avec un angor stable (41) (69) (93) (126). Il existe de nombreuses preuves contre l'affirmation que la vitamine E est efficace dans le traitement de la maladie cardiaque ischémique.

#### 4.2. Dans la claudication intermittente

Les effets de la vitamine E à des doses de 600 à 800 UI par jour sur la claudication intermittente ont été étudiés par un certain nombre d'auteurs (93) (95). BOYD et coll. ont trouvé que 40% des 71 patients avec une claudication modérément sévère étaient améliorés avec un traitement à la vitamine E de plus de 6 mois. Cependant BAER et HEINE, ainsi que HAMILTON et coll. ont rapporté des résultats négatifs dans une étude en double aveugle sur une période de 3 mois.

Sur une étude plus longue de 40 semaines, LIVINGSTONE et JONES ont obtenu des résultats positifs dans une étude en double aveugle englobant 34 patients. 70% des patients traités par la vitamine E ont été améliorés tandis que seulement 10% des patients recevant le placebo l'ont été. A cause du petit échantillonnage, la difficulté de classification des patients avec une claudication

intermittente, et la possibilité de biais dans l'échantillonnage, il est difficile d'évaluer ces résultats. Les auteurs eux-mêmes ont écrit "De nombreuses critiques peuvent être portées à cette étude... il est bien connu que la claudication intermittente peut parfois s'améliorer sans traitement". La même critique peut être adressée à l'étude de WILLIAMS et coll. qui ont trouvé des résultats négatifs chez 15 patients atteints d'une occlusion aorto-iliaque avec occlusion fémoro-poplitée, avec de bonnes artères périphériques ; par contre, dans l'occlusion fémoro-poplitée seule, il y a eu 19 bons résultats sur 30 patients alors qu'il n'y avait eu que 2 améliorations sur les 15 patients qui avaient reçu un placebo. (6) (96)

OSKI en 1978 décrit les résultats positifs observés par l'équipe de HAEGGER dans le Tempo Médical (95). Dans une étude au long cours de 46 malades de sexe masculin atteints d'oblitération totale des artères fémorales ou fémoro-poplités, HAEGGER trouve des améliorations quantifiables de l'aptitude à la marche chez des malades ayant reçu de la vitamine E par rapport à ceux qui n'en ont pas pris. Les malades âgés de 43 à 87 ans ont été suivis pendant deux à cinq ans, à intervalles de 3 à 6 mois. Tous ont été traités de façon identique en ce qui concerne le régime et les exercices, mais on a administré 300 mg per os par jour d'acétate d' $\alpha$ -tocophérol à 32 patients et soit un vasodilatateur soit un AVK à 14 autres patients. Après 4 à 6 mois de traitement, le groupe soumis au traitement par la vitamine E a montré une amélioration significative du test de marche avec 54% des patients atteignant la limite de l'épreuve de 1000 mètres de marche ininterrompue, contre 23% dans le groupe contrôle. Après 12 à 18 mois, l'amélioration de la circulation sanguine dans le bas de la jambe fut démontrée par la pléthysmographie veineuse occlusive chez 34% de ces patients et chez aucun des cas contrôles.

Pour divers auteurs, l'amélioration ressentie au cours de la claudication intermittente ne serait pas due à une action sur les vaisseaux sanguins, mais à un enrichissement des muscles en vitamine E. (69)



Pour résumer, bien que ces études soutiennent l'utilisation de fortes doses de vitamine E dans la claudication intermittente, d'autres études cliniques sont nécessaires.

#### 4.3. Dans l'ischémie transitoire

La vitamine E a été testée dans l'hypoxie expérimentale chez l'animal. En effet l'hypoxie suivie d'une réoxygénation brutale (qui peut se concevoir comme un modèle d'ischémie coronarienne transitoire) provoque la libération brutale de radicaux libres de l'oxygène dont l'afflux peut déborder les capacités régulatrices d'enzymes (comme la superoxyde dismutase), et aboutir à des lésions artérielles dès que les antioxydants physiologiques (comme les vitamines E, C et le glutathion) sont débordés. (57)

Des recherches expérimentales ont montré que la supplémentation en vitamine E protège des coeurs isolés contre les effets délétères de la reperfusion après ischémie et que chez certains modèles animaux les effets cardioprotecteurs de la vitamine E sont d'autant plus importants que la vitamine est administrée avant la période d'ischémie (32). Les essais cliniques réalisés pour établir si la vitamine E a un effet thérapeutique bénéfique chez des patients ayant une maladie cardiaque ischémique restent sans conclusion, ceci est lié à la grande variété de protocoles utilisés et non uniformément contrôlés. (1) (3) (38) (119)

Chez des rats anesthésiés, PETTY et coll. (99) ont étudié l'effet du MDL74270, molécule cardiosélective, piègeur de radicaux libres et analogue de l' $\alpha$ -tocophérol sur la taille de l'infarctus du myocarde provoqué par la ligature de l'artère coronarienne pendant 60 mn suivie de sa reperfusion pendant 30 mn. Ils concluent que la perfusion de ce produit 10 mn avant l'occlusion et durant toute la reperfusion diminue significativement la taille de l'infarctus. A l'inverse pour KLEIN et coll. (62), la perfusion d' $\alpha$ -tocophérol en intraveineuse avant l'ischémie (de 45 mn) ou avant la reperfusion (de 3 jours) chez des cochons, ne modifie ni les paramètres hémodynamiques, ni la consommation en oxygène du ventricule gauche, ni la taille de l'infarctus.

YOSHIKAWA et coll. (141) ont testé la vitamine E sur un modèle expérimental de lésion de la muqueuse gastrique obtenu par clampage puis reperfusion de l'artère coeliaque de rats. Ils observent une consommation de l' $\alpha$ -tocophérol sérique et de l' $\alpha$ -tocophérol de la muqueuse gastrique après 30 et 60 mn de reperfusion. De plus chez les rats déficitaires en vitamine E l'atteinte de la muqueuse gastrique est plus sévère que celle obtenue chez des rats non carencés.

Pour YOSHIDA et coll. (140) la vitamine E pourrait bien intervenir dans la lutte contre les effets néfastes de l'ischémie/reperfusion cérébrale, en modulant la rhéologie sanguine de la région touchée. Ils ont en effet observé qu'à la suite d'une compression localisée du cerveau, l'oedème obtenu était moins important chez les rats supplémentés en vitamine E que chez ceux qui en étaient déficitaires. Cependant il n'est pas apparu de modification des taux cérébraux en vitamine E dans aucun des groupes. De plus le flux sanguin était plus important deux heures après la décompression dans le groupe supplémenté au niveau de la zone compressée que dans l'autre groupe, ce qui indiquerait que les effets bénéfiques de la vitamine E sur l'oedème cérébral post-traumatique s'exerceraient au niveau de l'hémodynamique.

BARTA et coll. (5) ont cherché à savoir premièrement, l'effet d'une dérivation cardio-pulmonaire sur la production de radicaux dérivés de l'oxygène et, deuxièmement, si le prétraitement des patients par les vitamines E et C combattait la production de tels radicaux. 21 malades devant subir une dérivation cardio-pulmonaire pour le traitement d'une maladie cardiaque sont entrés dans l'étude et ont été randomisés en deux groupes. Le premier servait de contrôle tandis que le deuxième recevait 2000 UI de vitamine E 12h avant l'intervention et 2 grammes de vitamine C le matin du jour de l'intervention. Des échantillons de sang du sinus coronarien ont été prélevés avant et immédiatement après le clampage de l'aorte et dans les minutes qui ont suivi la reperfusion. La différence la plus importante entre le groupe traité et le groupe contrôle a été observée dans la concentration plasmatique de malondialdéhyde, un marqueur de la peroxydation lipidique, qui était significativement plus bas dans le groupe prétraité. De plus le prétraitement par les vitamines E et C inhibait la diminution de la catalase observée dans le groupe contrôle.

## 5. CONCLUSION

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. Loin de contredire les données classiques sur les facteurs de risque déjà identifiés, comme le cholestérol et l'hypertension artérielle, l'hypothèse antioxydante les unifie et les complète. Les résultats préliminaires de l'*Optional Vitamin Study*, réalisée dans le cadre du projet épidémiologique "MONICA" de l'O.M.S., apportent des arguments convaincants à l'appui de cette hypothèse et du rôle des antioxydants vitaminiques, au premier rang desquels figurent la vitamine E, dans la protection de l'organisme contre le développement de la maladie athéromateuse.

Il est possible que l'échec relatif des stratégies de prévention qui se sont attachées à réduire le taux de cholestérol, la pression artérielle ou le tabagisme s'explique par le fait qu'elles n'aient pas pris en compte le problème de l'oxydation des lipides qui se situe en amont de tous ces facteurs.

Aujourd'hui une stratégie de prévention cohérente pourrait s'appuyer sur une régulation des taux plasmatiques d'antioxydants, par le biais d'une supplémentation exogène, en parallèle de la réduction du taux de cholestérol, de la pression artérielle et du tabagisme. A l'image des enquêtes épidémiologiques interventionnelles réalisées pour le cholestérol ou l'hypertension artérielle, une étude prospective est nécessaire pour prouver que la supplémentation en vitamine E est capable d'infléchir la morbidité et la mortalité par maladies coronariennes, qui demeurent une cause majeure de décès dans les pays développés.

## II. Vitamine E et cancérogénèse

### 1. GENERALITES

Un certain nombre de comptes-rendus indiquent clairement qu'une relation existe entre l'alimentation et l'incidence des cancers dans les populations humaines. La distribution géographique des cancers, l'incidence variable dans les populations migrantes, la distribution des tumeurs par groupes socio-économiques, et les analyses obtenues lors des études expérimentales chez l'animal, tout indique que le régime alimentaire et la nutrition sont des facteurs importants dans la cancérogénèse chez l'homme. Certains groupes de la population américaine tels que les Mormons et les Seventh-Day Adventists présentent des différences dans les taux de cancers, qui sont attribuées en partie à leur alimentation. En effet, ces derniers sont connus pour avoir une incidence remarquablement diminuée des cancers. De plus leur alimentation comporte peu de graisses animales et de carbohydrates mais une forte proportion de vitamine A et C, comparée à la population générale des Etats-Unis. (131)

Dans la masse des nutriments, les vitamines représentent une faible proportion pondérale, mais leur importance est attestée par les différentes affections liées à leur carence. Les vitamines participent à la vie des cellules à la fois dans leur métabolisme, dans leur différenciation ou leur multiplication. De là, il est séduisant de penser qu'elles pourraient jouer d'un rôle de protection contre l'aberration que représente le développement d'une tumeur. Il est évident que les carences vitaminiques importantes sont associées à des troubles immédiats et intenses qui n'ont pas de rapport avec le cancer. Par contre si l'on conçoit l'existence de carences liées à un simple déséquilibre au long cours entre les besoins et les apports alimentaires, on peut imaginer alors l'accroissement du risque de survenue d'une tumeur maligne. Les études épidémiologiques se sont multipliées dans ce sens, ces dernières années et ont porté essentiellement sur les vitamines A, C et E. (134)

Il existe de nombreux comptes rendus à partir d'études chez l'animal indiquant un effet protecteur des micro-nutriments antioxydants contre le cancer. Cependant leur rôle dans la prévention du cancer chez l'homme est moins clair. Des études alimentaires ont suggéré un effet protecteur des fruits et des légumes sur le risque de cancer, en différents sites. Des études épidémiologiques ont démontré que des régimes alimentaires riches en un ou plusieurs nutriments antioxydants, peuvent réduire le risque de cancer au niveau des poumons, du col utérin, de la bouche et du tractus gastro-intestinal. Une corrélation inverse a été observée entre caroténoïdes, bêta-carotène et cancer du poumon. La vitamine C semble inversement corrélée au risque de cancer oral et de l'oesophage d'après des études diététiques et au cancer de l'estomac d'après des études diététiques et des mesures de taux plasmatiques. Le rôle des caroténoïdes et de la vitamine C ou d'autres produits présents dans les fruits et les légumes (principale source de ces micronutriments), dans la prévention du cancer chez l'homme, reste cependant inconnu. Il n'existe pas de support vraiment solide pour affirmer un effet protecteur de la vitamine E ou du sélénium sur la cancérogenèse chez l'homme. Ceci est peut être dû au manque d'effet protecteur réel ou à des problèmes méthodologiques dans l'évaluation de l'apport alimentaire lors des études épidémiologiques. (26) (63) (113)

## **2. MODES D'ACTION POSSIBLES DE LA VITAMINE E DANS LA PREVENTION DU CANCER**

La vitamine C et la vitamine E possèdent toutes les deux des propriétés qui leur permettent de réguler le potentiel d'oxydation-réduction de la cellule. La vitamine C agit comme un réducteur dans le milieu aqueux de la cellule alors que la vitamine E piège les radicaux libres et stabilise les membranes cellulaires. Ces vitamines pourraient donc agir en synergie en exerçant un fort effet antioxydant. Des antioxydants synthétiques tels que le BHA, le BHT et l'éthoxyquin ont montré un effet protecteur contre la carcinogenèse chimique. En tant qu'antioxydants, ces deux vitamines pourraient avoir une activité anticancéreuse potentielle. Il est bien établi que les vitamines C et E peuvent inhiber la formation des nitrosamines à partir de précurseurs (16) (82) (96). Cependant les



mécanismes d'action de ces vitamines et des antioxydants synthétiques contre les autres carcinogènes ne sont pas encore clairement compris. Nous allons donc exposer les différents modes d'actions suggérés. (16)

### 2.1. Modifications des voies métaboliques des hydrocarbures aromatiques polycycliques

Ces modifications conduisent en un changement de l'équilibre entre activation et inactivation métabolique des composés carcinogènes. Il est reconnu que peu de carcinogènes sont actifs *per se*. La plupart nécessite l'activation par des enzymes présentes dans la cellule sous forme d'espèces électrophiles qui réagissent avec des nucléophiles cellulaires tels que l'ADN. Les antioxydants peuvent agir pour modifier l'activation des carcinogènes chimiques en affectant l'activité des enzymes.

#### 2.1.1. Modification des activités des enzymes impliquées dans le métabolisme oxydatif des xénobiotiques

Il s'agit des enzymes microsomaux qui catalysent les réactions de Phase I. Le système de la monooxygénase microsomale inclut le cytochrome P-450, la NADPH-cytochrome P-450 réductase, la NADH-cytochrome P-450 réductase et une matrice phospholipidique appropriée. En Phase I, les substrats hydrophobes sont rendus plus solubles dans l'eau par l'introduction de groupes polaires. Ceci implique entre autres réactions, l'hydroxylation aromatique ou aliphatique, la N-hydroxylation, et la N- ou O-déalkylation.

#### 2.1.2. Accroissement des activités des enzymes du foie et des tissus périphériques qui inactivent et réactivent les métabolites électrophiles de nombreux xénobiotiques

Il s'agit des enzymes catalysant les réactions de Phase II, qui consistent en la conjugaison des groupes polaires avec des substrats solubles dans l'eau tels que l'acide glucuronique, le glutathion, les sulfates etc... Les composés conjugués sont généralement inactifs et immédiatement excrétés. Ces enzymes incluent l'époxyde hydrolase microsomale, la glutathion-S-transférase, la glucuronosyl transférase, la sulfotransférase, et l'acétyltransférase. Un autre mécanisme possible est

l'accroissement des activités des enzymes concernées dans le maintien du glutathion sous sa forme réduite, comme par exemple la glutathion réductase et la glucose-6-phosphate réductase.

## 2.2. Réduction de l'activité mutagénique

Les nitrites réagissent avec les amines et les amides pour former des nitrosamines et des nitrosamides qui forment les NNC (N-Nitroso Composés). Ces réactions sont appelées nitrosation. Les nitrites sont produits dans l'environnement par réduction des nitrates. Chez les rats, les souris et les hamsters, les nitrosamines induisent des tumeurs du foie, de l'oesophage, du rein, de la cavité nasale et du pancréas. Les nitrosamides induisent principalement des tumeurs de l'estomac, du petit intestin et des systèmes nerveux et lymphoïdes. Il existe des preuves que l'homme est également sensible à la carcinogénèse induite par les NNC. Il peut être exposé aux NNC soit directement, soit indirectement par la formation des NNC in vivo. L'exposition directe à ces composés apparaît dans certaines situations en milieu industriel. Des ppb (partie par billion) de NNC sont trouvés dans certains aliments et des quantités plus importantes apparaissent dans les gommes à mâcher à base de tabac, dans le tabac à priser ou dans la fumée de cigarettes. La plus grande partie de la nitrosation in vivo a lieu probablement dans l'estomac (l'acide gastrique catalyse cette réaction). De plus le dioxyde d'azote  $\text{NO}_2$  peut réagir avec des amines ou des amides dans des solvants organiques ou des lipides pour former des NNC. Ceci fournit une source importante de NNC puisque le  $\text{NO}_2$  apparaît dans l'air pollué et la fumée de cigarettes, et est fortement soluble dans les lipides.

Les vitamines E et C sont connues pour bloquer la formation des nitrosamines mutagènes et carcinogènes, la mutagenèse par les composés nitroso et le 3, 2'-diméthyl-4-aminobiphényl, et la formation des mutagènes dans des mélanges d'extraits de poissons et de nitrites (16).

L' $\alpha$ -tocophérol réduit  $\text{NO}_2^-$  en NO dans les solvants organiques et les lipides (cf. Figure XIX). En émulsion dans l'eau, il réduit les nitrites en NO. Ces réactions ont lieu avec l' $\alpha$ -tocophérol libre mais pas avec l'acétate, ainsi l'inhibition de la nitrosation intragastrique nécessite de l' $\alpha$ -tocophérol libre. L' $\alpha$ -tocophérol est un inhibiteur important de la production de nitrosamines à partir

du N-butylacétamide, des  $\text{NO}_2^-$  et des  $\text{N}_2\text{O}_4$ , il en est de même pour le BHT (antioxydant de synthèse utilisé comme additif alimentaire).

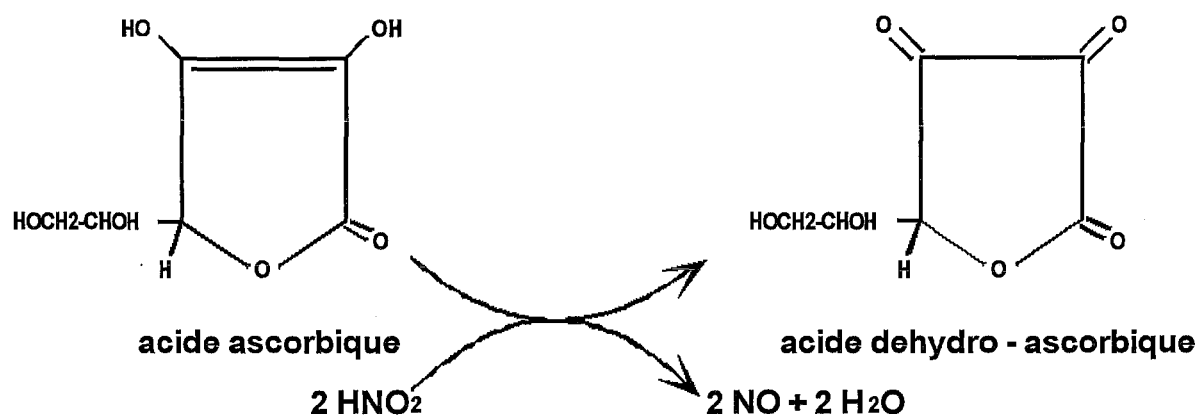


Figure XVIII : réduction de l'acide nitreux par la vitamine C

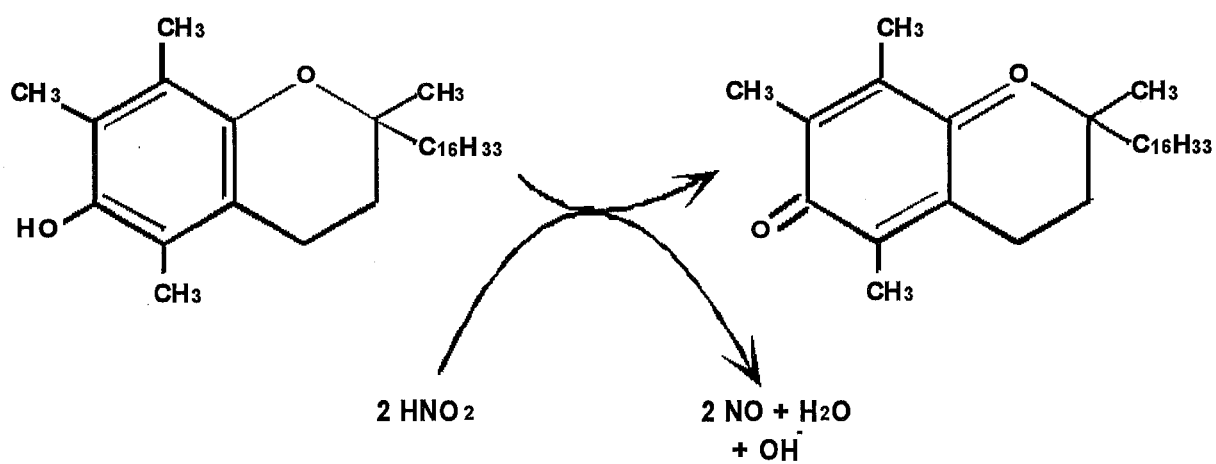


Figure XIX : réduction de l'acide nitreux par la vitamine E



L'exposition de souris au dioxyde d'azote atmosphérique produit des agents lipophiles nitrosant dans la peau. Ces agents peuvent former des nitrosamines quand des extraits de peau réagissent avec des amines en solution lipidique. Ceci pourrait être une source significative de NNC chez l'homme. Tandis que l' $\alpha$ -tocophérol peut inhiber la formation des agents nitrosant dans la peau à partir du dioxyde d'azote, il ne peut inhiber la production de nitrosamines à partir de ces agents. La vitamine C inhibe la nitrosation par les nitrites en phase aqueuse, mais produit NO qui peut migrer en phase lipidique et être oxydé là en  $\text{NO}_2$  (cf. Figure XVIII). Ces derniers peuvent nitroser des amines ou des amides dans la phase lipidique. Par conséquent, en présence de lipides, la vitamine C peut même promouvoir la nitrosation. Puisque la vitamine E inhibe la nitrosation dans les lipides, la combinaison des deux vitamines est très utile pour inhiber la formation des N-nitroso composés dans un mélange lipide-eau (16). In vivo, la production de N-nitrosomorpholine chez des souris auxquelles on donne de la morpholine et des nitrites par une sonde gastrique est fortement inhibée par la vitamine E, la vitamine C quand elles sont données en même temps que ces produits. (82)

Comme pour l'activation et l'inactivation des carcinogènes, les antioxydants peuvent modifier le métabolisme de "prémutagènes" et de mutagènes, en déviant les voies métaboliques vers la production de métabolites inactifs. De plus, il a été montré que ces deux vitamines inhibaient la liaison et les dommages aux ADN provoqués par les carcinogènes chimiques ou leurs métabolites électrophiles, et ainsi inhibaient la mutagénicité. (16)

### 2.3. Réaction avec des radicaux libres génotoxiques

Les radicaux libres peuvent réagir avec une variété de biomolécules cellulaires entraînant une inhibition ou une altération des fonctions cellulaires par l'intermédiaire de la peroxydation lipidique, l'altération de l'ADN et l'inactivation enzymatique. Il a été postulé que certains promoteurs de la carcinogenèse agissent en produisant des radicaux oxygénés. Les réactions inflammatoires entraînent également la production de radicaux oxygénés par les phagocytes, et ceci pourrait expliquer la promotion des tumeurs par l'amiante ou les blessures. De plus de nombreux carcinogènes entraînent la production de radicaux oxygénés (nitroso-composés, hydrazines,

quinones, hydrocarbures polycycliques, cadmium, sels de plomb, composés nitrés, radiations). Certaines réactions radicalaires endogènes, comme celles initiées par une radiation ionisante, résultent en la formation d'une tumeur en servant comme une source continue d'initiateurs et de promoteurs de tumeurs.

La superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase catalysent les réactions pour éliminer l'ion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène. En addition du glutathion réduit et de la vitamine A, les vitamines E et C agissent comme des produits piègeurs pour éliminer les radicaux hydroxyles et l'oxygène singulet. (16) (100)

#### 2.4. Accroissement des défenses immunitaires

A fortes doses, la vitamine E augmente la réponse immunitaire de l'organisme et ainsi favorise la surveillance immunitaire du développement du cancer (82) (96) (109) (131). Des études récentes ont montré un accroissement des réponses immunitaires humorales aux globules rouges de moutons et une résistance plus grande aux infections bactériennes chez des animaux recevant une alimentation supplémentée en vitamine E. D'autres rapports indiquent que la vitamine E stimule la phagocytose, tandis que le déficit en vitamine E résulte en une diminution de la production des immunoglobulines chez la souris. PENN et coll. (98) ont observé une amélioration de la fonction immunitaire à médiation cellulaire après 28 jours de supplémentation alimentaire en vitamines A, E et C chez des personnes âgées en longs séjours. Le groupe recevant le placebo n'a montré aucun changement dans sa fonction immunitaire.

#### 2.5. Protection de l'intégrité de la membrane cellulaire

La vitamine E et le sélénium protègent les rats des effets hépatotoxiques aigus du DMN, sans doute via la protection de l'intégrité de la membrane cellulaire. (82)

### **3. RESULTATS DES ETUDES EXPERIMENTALES ET EPIDEMIOLOGIQUES**

#### **3.1. Etudes in vitro**

##### **3.1.1. Mutagenèse**

REDDY et coll. (117) ont observé que la vitamine E inhibe la mutagenèse bactérienne induite par le DMBA (7,12-diméthylbenz(a)anthracène). Le prétraitement par du succinate d' $\alpha$ -tocophérol des cellules V79 d'hamster Chinese diminue les aberrations chromosomiques induites par le chromate de sodium, peut être grâce au pouvoir de l' $\alpha$ -tocophérol de piéger le chrome (VI) et/ou les radicaux libres (SUGIYAMA et coll) (117). In vivo, CHORVATOVICOVA et coll. (17) ont testé l'effet des vitamines C et E sur la toxicité et la mutagénicité du chrome hexavalent ( $K_2Cr_2O_7$ ) chez des rats et des cobayes. Les résultats du test du micronucleus dans la moelle osseuse indique que la vitamine C a un effet antimutagénique contre le bichromate, dans les deux espèces, alors que l'effet de la vitamine E se traduit par une diminution des effets cytotoxiques mais pas mutagéniques du chrome hexavalent.

##### **3.1.2. Transformation cellulaire**

RADNER et KENNEDY ont rapporté que le succinate de d- $\alpha$ -tocophérol est actif dans la diminution de la transformation induite par les rayons X des cellules C3H10T1/2 de souris en culture. BOREK et coll. ont étudié les effets du sélénium et ou de la vitamine E sur la transformation de ces même cellules induite par les rayons X, le benzo(a)pyrène, ou le pyrolysate de tryptophane. L'incubation des cellules avec du sélénite de sodium ou du succinate d' $\alpha$ -tocophérol pendant 24 heures avant l'exposition aux rayons X ou aux carcinogènes chimiques a résulté en une inhibition de la transformation cellulaire par chacun des antioxydants. Les effets sont additifs quand les deux produits sont utilisés. (8) (16)

### 3.1.3. Croissance des cellules cancéreuses

PRASAD et coll. ont montré que les esters du tocophérol inhibent la croissance et causent des changements morphologiques dans le neuroblastome, et le mélanome chez la souris, et dans les cellules de gliomes chez le rat, en culture. Le dl- $\alpha$ -tocophéryl succinate est plus efficace dans l'inhibition de la croissance que le dl- $\alpha$ -tocophéryl acétate, et est aussi plus efficace que le dl- $\alpha$ -tocophérol et le dl- $\alpha$ -tocophéryl nicotinate dans l'inhibition de la croissance des cellules de mélanome en culture. PRASAD et coll. ont suggéré que la vitamine E montre des propriétés anticancéreuses en augmentant l'expression de la différenciation morphologique dans les cellules de neuroblastome. De plus, elle favorise l'inhibition de la croissance et la différenciation morphologique produite par les radiations ionisantes sur ces cellules. HELSON et coll. (46) ont montré que la vitamine E inhibe la croissance des cellules humaines de neuroblastome. TAKENAGA et coll. ont rapporté que l' $\alpha$ -tocophérol, tout comme le BHA ou le BHT, inhibe de façon significative la différenciation des cellules de leucémie myéloïde de la souris induite par la dexaméthasone. A l'opposé, SAKAGAMI et coll. observent que la vitamine E semble accroître légèrement la prolifération de la lignée cellulaire de leucémie myéloïde de la souris. COHRS (19) a montré que le succinate de D- $\alpha$ -tocophérol inhibe la croissance et réduit l'expression des ARN messagers spécifiques des cellules de neuroblastomes de souris (NBP2) en culture.

### 3.1.4. Altérations de l'ADN ou liaisons à l'ADN

SHAMBERGER et coll. ont rapporté que la vitamine E est autant voir plus efficace que les autres antioxydants dans la diminution des cassures de chromosomes induites par des carcinogènes dans des cultures de leucocytes. SMALLS et PATTERSON ont observé que la vitamine E protège les cellules de poumons et d'ovaires de hamsters Chinese contre les altérations chromosomiques induites par le benzo(a)pyrène. CHEN et coll. ont démontré que la liaison covalente de l'aflatoxine B1 à l'ADN et à l'ARN de foie de poulets nourris avec un régime déficitaire en vitamine E et sélénium est plus importante que celle des poulets supplémentés avec de la vitamine E ou du sélénium ou les deux (16). WANG a étudié l'effet préventif de la vitamine E sur les tumeurs mammaires induites par la daunorubicine chez des rats. Il conclue qu'une concentration cellulaire augmentée d' $\alpha$ -tocophérol

réduit les cassures de l'ADN induites par la daunorubicine dans les cellules épithéliales mammaires.  
(133)

En conclusion, la vitamine E peut inhiber la mutagenèse et la carcinogenèse in vitro, inhiber la croissance des cellules tumorales, la liaison de métabolites carcinogéniques actifs à l'ADN cellulaire et les cassures de chromosomes induites par les carcinogènes.

### 3.2. Etudes in vivo

Les études animales ont montré que les vitamines C et E peuvent effectivement inhiber la formation des nitrosamines carcinogènes au niveau digestif, cependant les études examinant les effets de ces vitamines sur d'autres cancers chimiquement induits ne sont pas concluantes. Dans la suite nous allons détailler les effets de la vitamine E par type de cancer.

#### 3.2.1. Cancer gastrique

WATTENBERG et coll. ont rapporté que l'addition d' $\alpha$ -tocophérol à l'alimentation avant l'administration de DMBA (7,12-diméthylbenz(a)anthracène) n'inhibe pas le développement de la néoplasie de l'estomac chez la souris.

La formation de nitrosamines à partir des nitrites de l'alimentation est liée à un risque augmenté de cancer gastrique. Les vitamines E et C peuvent bloquer la formation de nitrosamines in vitro et in vivo. KAMM et coll. ont rapporté que lorsque des rats ont été intubés avec une solution contenant du nitrite de sodium et de l'aminopyrène, l'hépatotoxicité a résulté en une sGPT élevée (sérum glutamic-pyruvic transaminase). Selon la quantité d' $\alpha$ -tocophérol ajoutée dans l'alimentation, les rats présentaient soit une élévation inférieure de sGPT, soit aucune élévation par rapport aux contrôles. De plus les rats recevant de l' $\alpha$ -tocophérol avaient un taux sérique de nitrosamines nettement plus bas que les contrôles correspondants. (7) (16)

### 3.2.2. Cancer mammaire

L'efficacité de la vitamine E dans la diminution du risque de cancer mammaire expérimental reste quelque peu controversée. HARMAN a rapporté une réduction dans la carcinogénèse mammaire induite par le DMBA, chez les rats, par un apport important de vitamine E alimentaire. LEE et CHEN ont montré que des rats nourris avec un régime ne contenant pas de vitamine E ou la moitié du taux minimum recommandé avaient une incidence augmentée des cancers mammaires comparés à ceux nourris avec un régime comportant un apport adéquat ou excessif de vitamine E (16). La vitamine E réduirait l'incidence des tumeurs mammaires induites par la daunomycine ou daunorubicine (130) chez les rats, tandis qu'une alimentation sans vitamine E ou contenant la moitié du taux minimum recommandé résulte en une incidence plus élevée des tumeurs mammaires induites par le DMBA. IP (7) (16) a rapporté que la supplémentation alimentaire avec des taux bas de vitamine E accroît la tumorigénèse mammaire induite par le DMBA chez des rats nourris avec un régime riche en graisses, bien que la vitamine E en excès dans l'alimentation soit sans effet par elle-même. Dans une autre étude, HORVATH et IP (49) (52) ont présenté des preuves que la vitamine E accroît la capacité du sélénium à supprimer la carcinogénèse mammaire induite par le DMBA chez des rats nourris avec des régimes riches en graisses, quoique la vitamine E seule soit sans effet. DAYTON et coll. (16) n'ont observé aucun effet de la supplémentation en vitamine E sur la tumorigénèse mammaire induite par le DMBA chez des rats nourris avec des régimes riches en graisses. MAC CAY et coll. (7) (16) n'ont observé aucun effet de la vitamine E alimentaire sur la carcinogénèse mammaire induite par le DMBA.

Récemment GOULD et coll. (43) ont testé deux formes de la vitamine E, tocophérol et tocotriénol dans la chémoprévention de deux modèles de tumeurs mammaires induites chimiquement chez le rat. Le premier modèle fait intervenir le DMBA et le deuxième le NMU (N-nitrosométhylurée). Quand les tumeurs mammaires sont induites par le DMBA, seul le groupe tocotriénol a une augmentation statistiquement significative de la latence d'apparition de la tumeur et aucun des deux composés n'a d'effet sur le développement de la tumeur. Quand la tumeur est induite par le NMU, aucun des deux ne modifie la latence, tandis que le tocotriénol augmente le

développement tumoral. Les auteurs concluent qu'aucun des deux dérivés de la vitamine E n'a d'impact sur le développement des tumeurs mammaires induites par le DMBA ou le NMU.

### 3.2.3. Cancer du colon

COOK et MAC NAMARA ont observé que des souris supplémentées avec de fortes doses de vitamine E avaient une incidence diminuée des tumeurs colorectales induites par le DMH (1,2-diméthylhydrazine) comparées à celles recevant une supplémentation faible de vitamine E. CHESTER et coll. ont examiné l'effet de la vitamine E alimentaire sur l'augmentation du cancer du colon induit par le DMH par une colite expérimentale chez la souris. La vitamine E inhibe l'augmentation du cancer du colon induit par la colite, bien que l'inhibition ne soit pas statistiquement significative à cause du nombre insuffisant d'animaux.

A l'opposé, TOTH et PATIL ont observé que l'administration d'acétate d' $\alpha$ -tocophérol à de fortes doses (3% de l'alimentation) accroît la tumorigénicité du DMH avec une incidence élevée des tumeurs dans le duodénum, le coecum, le colon, le rectum, et l'anus. TEMPLE et EL-KHATIB ont étudié les effets de la vitamine E sur la carcinogenèse du colon chez des souris Swiss traitées avec du DMH. Les souris recevant de la vitamine E ont une incidence plus forte des tumeurs du colon que celles nourries avec le régime contrôle. La vitamine E a peu d'effet sur la multiplicité des tumeurs à part une réduction dans les adénocarcinomes chez la souris femelle et les adénomes chez la souris mâle. En fait, le déficit en vitamine E favoriserait l'initiation de la carcinogenèse du colon par le DMH, mais inhiberait la croissance des tumeurs.

Une étude récente publiée par REDDY et TANAKA n'a montré aucun effet d'un excès de vitamine E sur la carcinogenèse du colon induite par l'azoxyméthane chez les rats. (16)

### 3.2.4. Cancer de la vessie

TAMONO et coll. ont trouvé récemment (1987) que l' $\alpha$ -tocophérol n'a aucune influence sur le cancer de la vessie induit par le BBN (N-butyl-N- (4-hydroxybutyl)nitrosamine). (16)

### 3.2.5. Cancer pulmonaire

Seules les vitamines C et A ont montré un effet protecteur. (16)

### 3.2.6. Cancer du foie

SWICK et BAUMAN (16) ont trouvé que la supplémentation de l'alimentation en vitamine E diminue l'incidence des hépatomes induits par le 3'-méthyl-4-diméthylamino-azobenzène chez des rats. Les hépatomes accumulent l' $\alpha$ -tocophérol plus rapidement que les autres tissus adjacents du foie. HENDRICH et coll. (47) n'ont observé qu'un effet léger et précoce dans la suppression de l'hépatocarcinogénèse initiée par la diéthylnitrosamine chez le rat. NGAH et coll. (87) ont étudié l'effet de tocotriénols sur l'hépatocarcinogénèse chez des rats recevant de l'AAF (2-acétylamino-fluorène). Les rats ayant reçu des tocotriénols avaient des altérations cellulaires et enzymatiques moindres ce qui suggère un effet réducteur des triénols sur la sévérité de l'hépatocarcinogénèse induite par l'AAF.

### 3.2.7. Cancer de la sphère orale

SHKLAR et son groupe ont rapporté que la vitamine E administrée par voie systémique ou par voie topique inhibe les tumeurs orales induites par le badigeonnage de solution à 0.25% ou 0.5% de DMBA dans les cavités buccales de hamsters. La formation des tumeurs est significativement retardée, et il y a moins de tumeurs et de taille plus petite chez les animaux recevant de la vitamine E que chez les animaux contrôles (16) (124). Dans une autre étude, ces chercheurs ont montré qu'avec une dose inférieure de carcinogène (0.1% de DMBA), la vitamine E prévient le développement des carcinomes épidermoïdes. Ils ont suggéré que la vitamine E peut retarder la carcinogénèse en maintenant le nombre de cellules de Langerhans. (16)

La tumorigénèse nécessite une biosynthèse accélérée des polyamines et des taux élevés d'ornithine décarboxylase, l'enzyme limitante de cette réaction en chaîne. CALHOUN et coll. (12) ont recherché si l'induction d'un carcinome de la cavité orale par le DMBA s'accompagne d'une augmentation de l'ornithine décarboxylase et si l'effet chémoprotecteur des vitamines A et E (observé dans des études précédentes) était associé à une diminution de l'activité de cette enzyme. L'étude



menée chez des hamsters conclut que le prétraitement par les vitamines A, ou A et E ensemble, protège contre l'action carcinogénique du DMBA et que le mécanisme de cette protection est la rupture précoce de la réponse de l'ornithine décarboxylase au DMBA.

#### 3.2.8. Cancer de la peau

SHAMBERGER et RUDOLPH (7) ont rapporté que plusieurs antioxydants, incluant les vitamines C et E réduisent le nombre de cancers de la peau induits par le DMBA et l'huile de croton chez la souris. L' $\alpha$ -tocophérol est le plus efficace à cet égard. SHAMBERGER a aussi rapporté que l'administration de vitamine E avec le promoteur de la tumeur inhibe le développement des cancers de la peau dans certains cas.

BIGGER et DIPPLE ont étudié la liaison du DMBA à l'ADN dans la peau de souris. La vitamine E inhibe de 38% la liaison, ce qui est comparable à son effet sur la tumorigenèse, tandis que la vitamine C, qui inhibe de 44% la tumorigenèse, n'a pratiquement pas d'effet sur cette liaison. (16)

GENSLER et coll. ont observé une inhibition de l'immunosuppression et de la tumorigenèse induites par l'irradiation ultraviolette chez la souris. (36)

#### 3.2.9. Cancer du conduit auriculaire

HIROSE et coll. ont rapporté que l'incidence des tumeurs du conduit auriculaire chez les femelles de rat traitées par le DMBA est réduite par des régimes contenant du BHT, de l'éthoxyquin ou de l' $\alpha$ -tocophérol. (16)

#### 3.2.10. Sarcomes

En 1946, JAFFE a rapporté que l'incidence de tumeurs mixtes résultant d'injections intrapéritonéales de MCA (3-méthylcholanthrène) était inférieure de 50% chez les rats recevant un régime additionné d'huile de germes de blé qui est riche en vitamine E, par rapport à celle des rats

recevant un régime contrôle. LATER, HARBER et WISELER ont supplémenté l'alimentation de souris avec de l' $\alpha$ -tocophérol et ont trouvé une incidence diminuée des sarcomes subcutanés induits par le MCA.

KUREK et GORWIN ont rapporté que des souris nourries avec un régime contenant 0.5 g par kg d'acétate de dl- $\alpha$ -tocophérol montrent une incidence et un taux diminués d'apparition de tumeurs produites par des cellules de sarcomes transplantées, par comparaison au groupe contrôle nourri avec des régimes sans supplément de vitamine E. Quand le contenu de vitamine E est augmenté de 10 fois, l'effet protecteur n'est plus observé.

A l'opposé de ces résultats, EPSTEIN et coll. ont rapporté que l' $\alpha$ -tocophérol et un certain nombre d'autres antioxydants phénoliques ne suppriment pas la formation de sarcomes subcutanés induits par le BP (3,4,9,10-dibenzopyrène) chez la souris. (16) (21)

En conclusion, les résultats des études sur l'effet de la vitamine E sur les néoplasies induites chimiquement ne sont pas concluants. On a montré que la vitamine E peut inhiber la carcinogénèse au niveau de la peau, du foie, de la sphère orale, du conduit auditif et de l'estomac ; et augmenter ou n'avoir aucun effet, ou inhiber la carcinogénèse au niveau de la glande mammaire, du colon, en fonction de la méthode d'administration ou du taux de sélénium ou de graisses du régime. La conclusion est difficile à faire à cause des nombreux types de cancers qui ont été étudiés utilisant des carcinogènes différents, à des doses variées, avec des voies d'administration et des espèces animales différentes. De plus, les doses, les voies et les temps d'administration de vitamine E sont différents selon les études. Les doses utilisées sont critiquables : de fortes doses de carcinogène peuvent submerger l'effet de la vitamine. Enfin, l'utilisation d'aliments commerciaux contenant des carcinogènes et anticarcinogènes potentiels peut donner des résultats différents quand ils sont comparés aux études utilisant des aliments purifiés. (16)

### 3.3. Etudes cliniques et épidémiologiques

#### 3.3.1. Cancer de l'oesophage

Linxian est une contrée de la province de Henan dans le Nord de la Chine où le taux de mortalité par cancer de l'oesophage est très élevé, plus de 100 pour 100.000 habitants. Des recherches expérimentales et épidémiologiques ont montré l'importance de facteurs alimentaires dans l'étiologie de ce cancer. Il semble que des déficits nutritionnels puissent être un facteur important contribuant à la survenue de ce cancer, et notamment les déficits en vitamines. Une étude nutritionnelle conjointe entre la Chine et les USA a été menée à Linxian pour vérifier cette hypothèse. Commencée en 1980, les résultats publiés en 1984, ont montré que les taux sériques de bêta-carotène, d'acide ascorbique et d' $\alpha$ -tocophérol étaient plus bas dans la population à haut risque de cancer de l'oesophage. Cette étude confirme les déficits en vitamines de cette population, présumés grâce aux enquêtes nutritionnelles. Ces populations se nourrissent essentiellement de maïs, blé et millet et l'apport de fruits et légumes frais est saisonnier et généralement bas, tout comme la consommation de viandes poissons et huiles. Si des études préalables ont montré l'augmentation de la carcinogenèse chez les populations humaines et les modèles animaux expérimentaux, il reste à déterminer si ces déficits sont bien des facteurs contribuant à la forte incidence de cancer de l'oesophage à Linxian. Un essai d'intervention nutritionnelle devrait faire suite à cette étude pour pouvoir conclure. (16) (138) (139)

#### 3.3.2. Cancer du sein

WALD et coll. ont comparé les taux sériques de vitamine E chez des femmes qui ont postérieurement développé un cancer du sein par rapport aux contrôles qui ne l'ont pas développé. Des taux sériques de vitamine E bas étaient associés à un risque significativement plus élevé de cancer du sein. (16) (127) Cependant dans un étude similaire, WILLETT et POLK n'ont pas montré cet effet de la vitamine E. En 1987, WALD et coll. ont rapporté que le taux moyen de vitamine E de cancéreux dont on a diagnostiqué le cancer avant qu'un an ne se soit écoulé à partir de la date du prélèvement sanguin, était significativement plus bas que le taux moyen de leurs contrôles correspondant. Par contre pour les sujets dont le diagnostic de cancer étaient posé un an ou plus

après le prélèvement de sang, la différence n'était pas significative. Ces chercheurs en ont déduit que les taux bas de vitamine E observés chez ces sujets étaient une conséquence métabolique plutôt qu'une cause déclenchante du cancer. (16) (128)

Chez les patientes atteintes de dysplasie mammaire, et donc à risque augmenté de cancer du sein, la supplémentation en vitamine E est associée à une rémission ou une amélioration (qui se traduit biochimiquement par une augmentation du rapport progestérone/estradiol) chez la plupart des femmes traitées, ce qui suggère que le risque de cancer du sein peut être réduit par la supplémentation en vitamine E (16) (74). Cependant l'étude de LONDON et coll. plus récente ne confirme pas ces résultats. (75)

Dans une première étude cas/contrôles réalisée conjointement par des équipes de recherche à Montpellier (France) et à Milan (Italie), sur les facteurs de risque du cancer du sein liés à l'hôte, GERBER et coll. ont montré une différence statistiquement significative entre le groupe des patientes et le groupe des contrôles en ce qui concerne les taux plasmatiques de vitamine E. Le taux moyen de vitamine E des patientes étaient significativement plus élevé (même après ajustement aux taux de cholestérol sériques et pour un apport de vitamine E identique). A la suite de ces premiers résultats, une autre étude a été réalisée sur la relation lipides (PUFA) et vitamine E, en tenant compte du statut ménopausique, de l'apport alimentaire d'acides gras, de la distribution des acides gras sériques et de la mesure de la peroxydation lipidique basée sur le dosage plasmatique du MDA (malondialdéhyde). Les résultats obtenus confirment un taux plus élevé de vitamine E et un taux d'acide arachidonique plus faible chez les patientes que chez les contrôles, mais aussi un niveau de peroxydation lipidique inférieur chez les premières que chez les deuxièmes. La conclusion de cette étude s'appuie sur différents résultats obtenus auparavant par d'autres équipes et qui sont les suivants :

1°. dans des modèles animaux expérimentaux, il a été observé une corrélation entre prolifération cellulaire et peroxydation lipidique basse.

2°. BURTON et coll. ont observé que la peroxydation lipidique est diminuée dans de nombreux tissus cancéreux en comparaison aux tissus sains adjacents.

3°. quand la composition et le niveau d'auto-oxydation des lipides extraits de cellules normales de foie de rats et de cellules d'hépatomes de rats sont étudiés, il est noté que le tissu tumoral contient plus d'antioxydant (vitamine E) relatif au contenu lipidique que le tissu normal.

4°. dans un rapport récent, utilisant un système in vitro, il a été observé que les PUFAs et particulièrement l'acide gammalinoléique, sont toxiques pour une lignée de cellules de carcinome mammaire par la production de radicaux peroxytes, et que la vitamine E inhibe cet effet meurtrier sur les cellules tumorales.

En conclusion GERBER et son équipe pensent que de hauts taux de vitamine E pourraient jouer un rôle dans la croissance de la tumeur en éliminant les radicaux toxiques et ainsi en favorisant la prolifération cellulaire. (37)

### 3.3.3. Cancer du col de l'utérus

Dans cette étude, PALAN et coll. ont mesuré les concentrations des deux antioxydants majeurs que sont l'alpha-tocophérol et le bêta-carotène dans un échantillonnage de 116 femmes. Des taux plasmatiques significativement réduits de bêta-carotène et d'alpha-tocophérol ont été observés chez des femmes avec des dysplasies ou des cancers du col de l'utérus diagnostiqués par histopathologie. Il y avait de plus une corrélation inverse entre les taux plasmatiques des deux antioxydants et la sévérité de l'atteinte déterminée par l'histologie. Ces résultats suggèrent que le bêta-carotène et l'alpha-tocophérol ont des fonctions biologiques interdépendantes dans la pathogénie des lésions intraépithéliales et du cancer du col utérin. (97)

#### 3.3.4. Cancer du poumon

MENKES et coll. (79) ont réalisé une étude portant sur la relation entre les taux sériques de vitamine A, de bêta-carotène, de vitamine E et de sélénium et le risque de cancer du poumon. Ils ont utilisé des sérums collectés durant une large étude de prélèvement d'échantillons de sang réalisé à Washington en 1974. Les taux de nutriments dans les échantillons de sérum de 99 personnes qui ont eu un cancer du poumon entre 1975 et 1983 ont été comparé à 196 contrôles correspondant pour l'âge, le sexe, la race, le mois de don du sang et le tabagisme. Les taux moyens de vitamine E étaient plus bas chez les cas que les contrôles, tous types histologiques de cancer du poumon considérés. Cette analyse suggère une association entre des taux sériques bas de vitamine E et le risque de cancer du poumon de quel type qu'il soit.

Dans une étude réalisée dans des familles de patients atteints de cancer du poumon, MIYAMOTO (84) fait la même observation : les patients atteints de cancer pulmonaire ont des taux sériques de sélénium et de vitamine E plus bas que les contrôles. De plus, les taux de vitamine E sont significativement plus bas chez les membres (filles ou fils) des familles des patients atteints d'adénocarcinomes que chez les contrôles. Il conclue qu'il existe des facteurs familiaux contrôlant les taux sériques de sélénium et de vitamine E chez les familles de patients atteints de cancer du poumon, ces facteurs pouvant être liés soit à l'habitude alimentaire familiale, soit à des caractéristiques héréditaires concernant le métabolisme de la vitamine E et du sélénium.

#### 3.3.5. Cancer de la prostate

L'étude de HSING et coll. a été réalisée comme celle de MENKES (préalablement citée) à partir d'échantillons de sang obtenus en 1974 chez 25.802 personnes à Washington. Les taux sériques de rétinol, de bêta-carotène, de lycopène et de tocophérol ont été déterminés chez 103 hommes qui ont développé un cancer de la prostate durant les 13 ans qui ont suivi et chez 103 contrôles correspondant pour l'âge et la race. Les résultats obtenus ne montrent pas d'association pour le bêta-carotène, le lycopène ou le tocophérol. Par contre, l'analyse suggère une relation inverse entre le taux de rétinol et le risque de cancer de la prostate. (50)

### 3.3.6. Polypes colorectaux

Ces lésions bénignes de la muqueuse intestinale peuvent dans certaines conditions se transformer en tumeurs. Des facteurs alimentaires ont été reconnus comme favorisant cette transformation, comme par exemple l'alcool ou les nitrites. A l'opposé, certains nutriments telles les vitamines antioxydantes ou encore les fibres pourraient avoir un effet protecteur. Dans un essai randomisé récent (1988), la vitamine E et la vitamine C ont été étudiées dans la prévention de la récurrence de polypes colorectaux sporadiques. Le traitement par ces deux antioxydants n'a pas abouti à une diminution de la réapparition des polypes. En 1989, DECOSSE et coll. ont réalisé un essai de chimoprévention sur des néoplasies bénignes du gros intestin sur une période de quatre ans. 58 patients avec une polypose adénomateuse familiale ont été traités quotidiennement avec 4 g d'acide ascorbique + 400 mg d' $\alpha$ -tocophérol seuls, ou avec un supplément de fibres (22.5 g par jour). Dans cette étude randomisée en double aveugle et contre placebo, on a observé un effet bénéfique chez les patients supplémentés avec de fortes quantités de fibres (l'effet apparaîtrait à partir d'un supplément quotidien de 11 g), les vitamines n'auraient qu'un léger effet non statistiquement significatif. (22)

### 3.3.7. Résultats de différentes études épidémiologiques prospectives

En 1984, WILLETT et son équipe ont réalisé une étude prospective en mesurant les taux de rétinol, de la protéine transporteuse du rétinol, de vitamine E et des caroténoïdes totaux dans des sérums collectés en 1973 chez 111 personnes, ayant eu un cancer dans les 5 ans qui ont suivi le prélèvement et chez 210 contrôles correspondants pour l'âge, le sexe, la race, et la date du prélèvement sanguin. Les taux de vitamine E se sont révélés à peine plus bas chez les sujets cas que chez les contrôles et cette différence disparaissait pratiquement si on ajustait le taux de vitamine E aux taux de lipides ( $\alpha$ -tocophérol est transporté par les lipoprotéines, le cholestérol étant une bonne estimation des LDL, le taux d' $\alpha$ -tocophérol est généralement ajusté au taux de cholestérol). Cette étude tous cancers confondus ne confirme pas l'hypothèse reliant les apports ou les taux sériques d'antioxydants, à un risque réduit de cancer. (80) (133)

En 1985, NOMURA et coll. confirment ces résultats lors d'une étude prospective réalisée chez des hommes d'origine japonaise et résidant depuis plusieurs décennies à Hawaii (sous-groupe de la population hawaïenne). Ils n'ont trouvé aucune association entre vitamines A et E pour tous les cancers observés (colon, poumon, estomac, rectum, vessie). Par contre, et comme il l'a été confirmé dans d'autres études, un taux sérique bas de bêta-carotène est un facteur prédictif du risque augmenté de cancer du poumon. (91)

En 1987, GEY et coll. réalisent une analyse prospective à partir de l'étude de Basel (Suisse). Entre 1971 et 1973, 3.000 hommes apparemment en bonne santé ont donné un échantillon de sang sur lequel les dosages plasmatiques des antioxydants essentiels ont été réalisés immédiatement. Dans les 7 années qui ont suivi, 102 sujets sont décédés d'un cancer. Le taux plasmatique absolu de vitamine E (standardisé pour l'âge) s'est montré significativement plus bas chez ceux atteints de cancers gastro-intestinaux combinés (cancers de l'estomac et colorectaux). Ceci a été aussi observé pour des taux bas de vitamine C ; on rejoint ici l'effet potentiel de ces deux vitamines dans la prévention de la formation de nitrosamines et de mutagènes fécaux. Cette étude met également en avant que tous ces antioxydants agissent en synergie dans la prévention des cancers chez l'homme. Ainsi dans les cancers gastro-intestinaux, l'effet potentiel préventif de la vitamine E nécessiterait un statut optimal de vitamine C, et vice versa. Il en serait de même pour le bêta-carotène et la vitamine E dans le cancer du poumon, et pour les vitamines A et E dans le cancer de l'estomac. (39)

En 1989, de nouveaux résultats de l'étude de Basel ont été publiés, tenant compte alors de la mortalité par cancer sur une période de 12 ans (soit 204 cas). Les résultats ont indiqué qu'une petite corrélation, cependant significative, existait entre les taux plasmatiques de vitamine E et de vitamine A et de bêta-carotène. De plus il n'a pas été observé de concentration sérique plus basse en vitamine E, statistiquement significative, dans tous les cancers étudiés. Cependant comme l'ont observé MENKES, KNEKT et KOK, des taux bas de vitamine E seraient associés à une tendance à



risque élevé pour le cancer du poumon. Ces résultats contradictoires entre 1987 et 1989, s'expliqueraient par l'utilisation de modèles statistiques de régression différents. (114)

Dans une étude longitudinale portant sur 21.172 hommes âgés de 15 à 99 ans dans 6 régions de Finlande, KNEKT et son équipe ont étudié l'association entre les taux sériques d' $\alpha$ -tocophérol et l'incidence du cancer. Les prélèvements sanguins initiaux ont été effectués entre 1968 et 1972 et pendant les 6 à 10 ans qui ont suivis, 453 cas de cancers ont été diagnostiqués. Les taux sériques d' $\alpha$ -tocophérol ont été mesurés à partir des échantillons de sérum congelés de ces hommes et de 841 contrôles, correspondant pour le lieu et l'âge, et n'ayant pas eu de cancer pendant le suivi. Les résultats indiquent des taux moyens d' $\alpha$ -tocophérol inférieurs chez les cas que chez les contrôles. Un taux élevé d' $\alpha$ -tocophérol est associé à un risque diminué de cancer. Cette association est surtout forte pour les cancers non liés au tabagisme et varie entre les sous groupes de la population étudiée, tout comme entre les différents cancers. Cette association persiste même après ajustement pour le cholestérol sérique, la vitamine A sérique et le sélénium sérique, et même après exclusion des gens ayant eu des signes possibles de cancer lors des prélèvements et de ceux ayant un cancer diagnostiqué dans les deux ans qui ont suivi le prélèvement. L'ensemble de ces résultats confirme l'hypothèse que des apports importants de vitamine E protègent du cancer. (64)

Après ce premier compte rendu réalisé en 1988, KNEKT en a réalisé un deuxième en 1991 avec un nombre de cas de cancer atteignant alors 766. Selon le même protocole, le taux de vitamine E a été déterminé dans le groupe cas et le groupe contrôle correspondant. Les individus avec un taux d' $\alpha$ -tocophérol bas ont environ 1.5 fois plus de risque de cancer que ceux avec un taux élevé. L'importance de l'association entre le taux d' $\alpha$ -tocophérol sérique et le risque de cancer varie selon les différents sites des tumeurs et est plus grande pour le groupe de cancers non liés au tabagisme. L'association est plus forte chez les hommes non fumeurs et chez les femmes avec des taux sériques de sélénium bas. Les résultats confirment donc l'étude précédente. (65)

Une sous analyse portant sur les cancers d'incidence faible (cancer des lèvres, de la bouche, du pharynx, du larynx, de l'oesophage, du foie, de la vésicule biliaire, du rein, de la vessie, cérébral et de la peau) a été également réalisée par la même équipe selon la même méthodologie. Si des taux bas des différents micro-nutriments dosés ( $\alpha$ -tocophérol,  $\beta$ -carotène, rétinol, sélénium) semblent être associés à un risque élevé de cancer pour certains sites, seules quelques unes de ces associations sont statistiquement significatives. Ces résultats ne sont pas vraiment interprétables à cause du nombre insuffisant de cas de chaque cancer. (66)

En 1991, COMSTOCK, HELZLSOUER et BUSH publient les résultats de l'étude prospective réalisée à Washington depuis 1974. 9 sites de cancer (colon, rectum, pancréas, poumon, mélanome, cellules basales de la peau, sein, prostate et vessie) ont été étudiés à partir de 436 cas diagnostiqués. La comparaison entre les taux sériques prédiagnostiques de ces sujets cas et ceux de 765 sujets contrôles donnent les résultats suivants : le taux de vitamine E serait associé à un effet protecteur vis à vis du cancer du poumon, de même pour le  $\beta$ -carotène et le cancer du poumon, le mélanome et le cancer de la vessie. Les taux sériques de lycopène seraient fortement associés au cancer du pancréas et un peu moins fortement au cancer de la vessie et du rectum. (21)

La dernière étude épidémiologique prospective a porté sur les différences dans les taux sériques prédiagnostiques de rétinol,  $\beta$ -carotène, vitamine E et sélénium, entre sujets cas et sujets contrôles pour 10 sites de cancers dans 10 populations différentes. COMSTOCK et ses collaborateurs ont observé des taux plus bas pour les quatre micro-nutriments chez les personnes chez lesquelles un cancer a été diagnostiqué par la suite, par rapport aux contrôles. Des taux bas de  $\beta$ -carotène étaient plus associés avec des cancers ultérieurs mais les résultats variaient selon les sites considérés. Les taux d' $\alpha$ -tocophérol étaient généralement plus bas chez les sujets cas que chez les contrôles. Cependant dans seulement 4 comptes rendus sur 30, les différences entre les taux des 2 groupes étaient supérieures à 10%. Les résultats indiquent qu'il est peu probable que tous ces micro-nutriments soient associés à la protection contre la carcinogenèse dans tous les sites. (20)

#### **4. CONCLUSION**

A l'heure actuelle, aucun lien défini n'a été démontré entre la vitamine E et le cancer chez l'homme, même si la plupart des études suggère une corrélation inverse entre l'incidence des cancers et les taux plasmatiques des vitamines antioxydantes.

La diversité des résultats obtenus reflète bien la complexité d'interprétation de telles études épidémiologiques. Tout d'abord les chercheurs se trouvent confrontés à des problèmes d'ordre méthodologiques : protocole de prélèvements et de conservation des échantillons (perte de vitamine E au cours de la congélation des échantillons, grande variabilité de la tocophérolémie obtenue selon les études), difficulté d'évaluer l'apport alimentaire de vitamine E car elle est présente dans un grand nombre d'aliments et à des taux variables selon les conditions de conservation et de cuisson de ces aliments, problème du choix de la méthode d'analyse statistique liée aussi au problème du nombre de cas et du nombre de contrôles correspondant (confère les cancers de faible incidence). De plus, même la preuve épidémiologique la plus rigoureuse n'est pas suffisante pour affirmer une relation causale entre la vitamine E, ou tout autre antioxydant, et le cancer. Seules des études interventionnistes, convenablement conçues, avec un apport contrôlé de vitamine E pourront apporter une réponse indiscutable à la question de l'effet préventif de la vitamine E sur l'apparition du cancer.

# CONCLUSION

En conclusion, je me référerai à l'article de W. A. PRYOR intitulé "Vitamin E : the status of current research and suggestions for future studies" (101). Pour cet auteur, le nouvel intérêt porté à la vitamine E est apparu en même temps et à cause d'un changement radical dans la façon d'aborder la nutrition dans ces dernières années. Aux Etats-Unis en 1900, les premières causes de décès étaient les maladies infectieuses (pneumonies, gripes, tuberculoses etc...) ; les maladies cardio-vasculaires n'étaient responsables que de 8% des décès, et le cancer de 4% à peine. En 1983, les maladies contagieuses sont désormais contrôlées et aucune n'est responsable de plus de 1% des décès alors que les maladies cardio-vasculaires sont responsables d'environ la moitié des décès et le cancer du quart. Ces nouvelles maladies qui tuent sont plus faciles à prévenir qu'à guérir. La prévention est en partie du domaine de la nutrition comme l'a exprimé récemment BOUTWELL : "Chez les animaux de laboratoire, la protection, à la fois contre les cancers génétiquement déterminés et intentionnellement induits est possible grâce à l'alimentation. Par conséquent il est raisonnable de penser que la réduction de la morbidité et de la mortalité par cancers chez l'homme peut être obtenue par la nutrition".

Il est clair à l'heure actuelle que ces maladies chroniques de nos sociétés modernes (maladies cardio-vasculaires, cancer, ostéo-arthrites et peut-être diabète, cirrhoses) impliquent des réactions radicalaires dans certaines étapes de leur développement. La vitamine E en tant que principal antioxydant, soluble dans les lipides, cassant les réactions en chaîne et piègeur de radicaux libres pourrait fournir une protection importante contre et/ou retarder l'apparition de ces processus dégénératifs. La confirmation de l'hypothèse de l'oxydation des LDL dans la pathogenèse de l'athérosclérose, aujourd'hui pratiquement acquise, ouvre une nouvelle voie à la vitamine E comme thérapeutique préventive et complémentaire dans la maladie athéroscléreuse. Dans le domaine de la cancérogenèse, tout reste à prouver et la mise en place d'études interventionnistes éclaircira la place des antioxydants dans la lutte contre l'apparition de ce fléau. Mais avant même d'utiliser cette vitamine "en or", il faut garder en mémoire qu'elle est un agent pharmacologique, donc une substance active et que des études sur sa toxicité aiguë et chronique reste à faire afin de définir ses doses optimales en tant que nutriment essentiel ou en tant que médicament.

# ANNEXES

Annexe n°1

Tableau - Teneur en vitamine E des viandes en mg/100 g						
aliments	nombre	Vitamine E totale	tocophérols			
			α	β	γ	δ
<b>Boeuf</b>						
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		<0,16	
steak grillé	1	0,55	0,13			
coeur cru			0,60			
foie cru	115	0,67	0,67	0	0	0
foie grillé	1	1,62	0,63			
<b>Veau</b>						
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			
coeur cru	20	0,34	0,33	tr.	tr.	
foie cru	10	0,35	0,33	tr.	tr.	
<b>Agneau</b>						
côtelette crue	1	0,77	0,62		0,15	
côtelette grillée	1	0,32	0,16			
rôti (cuisse)	1		0,05			
foie cru	10	0,79				
<b>Mouton</b>						
muscle cru	4	0,46	0,43		0,03	
rognon	4	0,41				
<b>Porc</b>						
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			
coeur cru	200	0,63				
foie cru	263	0,47				
<b>Lapin</b>						
muscles	4		0,40			
muscles faisandés	4	0,54				
foie jeune cru	9	1,46				
foie faisandé cru	6		1,69			
<b>Caribou</b>						
muscle cru	1		0,02			
<b>Ours polaire</b>						
Viande crue	1		0,04			
<b>Phoque</b>						
viande crue	1		0,15			
<b>Baleine</b>						
viande gelée crue	13		0,28			
foie gelé cru	10		0,61			
<b>Divers</b>						
saucisse de bologne	1	0,49	0,06			
saucisson	10	0,57				
paté de foie, cuit	10	0,35				
saucisson de foie	1	0,69	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 n°2

Teneur en vitamine E de la volaille en mg/100 g						
aliments	nombre	Vitamine E totale	tocophérols			
			$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\delta$
<b>Poulet</b>						
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				
<b>Canard pekin éviscéré</b>						
carcasse adulte crue	2	2,80				
carcasse caneton crue	2	0,70				
<b>Oie de Toulouse</b>						
carcasse éviscérée crue	2	1,74				
<b>Pigeon</b>						
blanc cru	4		0,06			
foie cru	4		1,54			
<b>Caille japonnaise domestiquée</b>						
carcasse éviscérée crue	2	0,70				
<b>Dindon</b>						
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 n°3

Teneur en vitamine E des coquillages en mg/100 g						
aliments	nombre	Vitamine E totale	tocophérols			
			$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\delta$
<b>Mollusques</b>						
moules crue	7		0,74			
moules surgelées	1		2,50			
huîtres fraîches crues	3		0,85			
huîtres d'Australie crues	1		0,26			
<b>Crustacés</b>						
crabe surgelé cru	2	2,25				
crabe surgelé cuit	1	1,22				
homard cru	3		1,47			
crevettes crues	1		2,85			

Annexe n°4

Teneur en vitamine E des corps gras en mg/100 g						
aliments	nombre	Vitamine E totale	tocophérols			
			$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\delta$
graisse de boeuf	1		2,65			
<b>beurre de vache</b>						
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 n°5

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 n°6

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 n°7

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 n°8

Teneur en vitamine E des produits de la ferme en mg/100g						
aliments	nombre	Vitamine E totale	tocophérols			
			α	β	γ	δ
<b>Oeufs</b>						
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 faisán, jaune, cru	2		4,86			
de dinde, jaune, cru	290	2,90				
<b>Lai</b>						
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
<b>Beurre</b>						
USA	4	1,58	1,58			
étranger	644	2,40	2,40			
<b>Fromages divers</b>	7	0,63				
<b>Crème glacées</b>						
chocolatées	2	1,06	0,37			
vanille	2	0,35	0,06			
<b>Lait chocolaté</b>	1		0,09		0,03	

Annexe n°9

Teneur en vitamine E des poissons en mg/100g						
aliments	nombre	Vitamine E totale	tocophérols			
			α	β	γ	δ
<b>Filets</b>						
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			
<b>Foie</b>						
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 n°10

Teneur en vitamine E des dérivés des légumineuses en mg/100 g						
aliments	nombre	Vitamine E totale	tocophérols			
			$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\delta$
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	2,63				
surgelés, non cuits	4	0,64	0,12		0,52	0

Annexe n°11

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 crus	11	0,88	0,88			
choux de Bruxelles frais cuis	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	0,62	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	0,06
chanterelle	1	0,08	0,03	0,02	0	0,03
morilles	1	0,63	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 n°12

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	116,71	13,71	—	98,04	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	61,82	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	—	—	—	—
vierge	3	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 n°13**

<b>Teneur moyenne, minimale, et maximale en vitamine E</b>				
<b>aliments</b>	<b>n</b>	<b>vitamine E totale (mg/100 g)</b>		
		<b>moyenne</b>	<b>minimum</b>	<b>maximum</b>
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, raffinée	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, raffinée	33	63,62	26,80	90,00
vierge	35	68,19	27,10	124,00



# **BIBLIOGRAPHIE**

- 1 ABE K., YOSHIDA S., WATSON B.D., BUSTO P., KOGURE K., GINSBERG M.D.  
 $\alpha$ -tocopherol and ubiquinones in rat brain subjected to decapitation ischemia.  
Brain Research 1983 ; **273** : 166-9
- 2 AMENDOLA P.  
La consommation de vitamine E diminuerait le risque d'accidents cardio-vasculaires.  
Le quotidien du pharmacien 1992 ; **1172** : 5-7
- 3 ANONYME  
Corrélation inverse entre taux plasmatique de Vitamine E et mortalité coronarienne [Tiré à part].  
Le Journal International de Médecine 1990 ; 1-4
- 4 BARBORIAK J.J., SHETTY K.R., EL-GHATIT A.Z. KALBFLEISCH J.H.  
Plasma high-density lipoprotein cholesterol and vitamin E supplements.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1982 ; **393** : 174
- 5 BARTA E., PECHAN I., CORNAK V., LUKNAROVA O., RENDEKOVA V., VERCHOVODKO P.  
Protective effect of alpha-tocopherol and L-ascorbic acid against the ischemic reperfusion injury in patients during open-heart surgery.  
Bratisl-Lek-Listy 1991 ; **92** : 174-83
- 6 BIERI J.G., FARRELL P.M.  
Vitamin E.  
Vitamins and hormones 1976 ; **34** : 31-75
- 7 BIRT D.F.  
Update on the effects of vitamins A,C, and E and selenium on carcinogenesis.  
Proceeding of the society for experimental biology and medicine 1986 ; **183** : 311-20
- 8 BOREK C.  
Vitamin E as an anticarcinogen.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1989 ; **570** : 417-20
- 9 BOULANGER J.  
Les vitamines : biochimie, mode d'action, intérêt thérapeutique.  
Laboratoire Roche, Neuilly sur Seine, 1977 ; 61-8
- 10 BUDILLON E.  
La vitamine E, ses sources, ses propriétés, ses utilisations.  
Thèse pharmacie, Grenoble, 1984
- 11 BURTON G.W., JOYCE A., INGOLD K.U.  
First proof that vitamin E is a major lipid-soluble chain breaking antioxidant in human blood plasma.  
The lancet 1982 ; **2** : 327

- 12 CALHOUN K.H., STANLEY D., STIERNBERG C.M., AHMED A.E.  
Vitamins A and E do protect against oral carcinoma.  
Archives of Otolaryngology and Head Neck Surgery 1989 ; **115** : 484-8
- 13 CASTAIGNE A., CAPRON L., JACOTOT B.  
Athérosclérose.  
Encyclopédie Médicale et Chirurgicale, Paris. Coeur, 11315 B10, **9**-1981
- 14 CHAN A.C., FRAGISKOS B., DOUGLAS C.E., CHOY P.C.  
Increased arachidonate incorporation in perfused heart phospholipids from vitamin E deficient rats.  
Lipids 1985 ; **20** (5) : 328-30
- 15 CHAN A.C., HAMELIN S.  
The effects of vitamin E and corn oil on prostacyclin and thromboxane B2 synthesis in rats.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1982 ; **393** : 201-2
- 16 CHEN L.H., BOISSONNEAULT G.A., GLAUERT H.P.  
Vitamin C, vitamin E and cancer.  
Anticancer Research 1988 ; **8** : 739-48
- 17 CHORVATOVICOVA D., GINTER E., KOSINOVA A., ZLOCH Z.  
Effect of vitamins C and E on toxicity and mutagenicity of hexavalent chromium in rat and guinea pig.  
Mutation Research 1991 ; **262** : 41-6
- 18 CODEX (The pharmaceutical Codex), XI° Edition.  
The pharmaceutical Press, London 1979.
- 19 COHRS R.J., TORELLI S., PRASAD K.N., EDWARDS-PRASAD J., SHARMA O.K.  
Effect of vitamin E succinate and a cAMP-stimulating agent on the expression of c-myc and N-myc and H-ras in murine neuroblastoma cells.  
International Journal of Development of Neurosciences 1991 ; **9** (2) : 187-94
- 20 COMSTOCK G.W., BUSH T.L., HELZLSOUER K.  
Serum retinol, beta-carotene, vitamin E and selenium as related to subsequent cancer of specific sites.  
American Journal of Epidemiology 1992 ; **135** (2) : 115-21
- 21 COMSTOCK G.W., HELZLSOUER K.J., BUSH T.L.  
Prediagnostic serum levels of carotenoids and vitamin E as related to subsequent cancer in Washington County, Maryland.  
American Journal of Clinical Nutrition 1991 ; **53** (1 Suppl.) : 260S-264S
- 22 DECOSSE J.J., MILLER H.H., LESSER M.L.  
Effect of wheat fiber and vitamins C and E on rectal polyps in patients with familial adenomatous polyposis.  
Journal of the National Cancer Institute 1989 ; **81** (17) : 1290-7

- 23 DIEBER-ROTHENEDER M., PUHL H., WAEG G., SREIEGL G., ESTERBAUER H.  
Effect of oral supplementation with D- $\alpha$ -tocopherol on the vitamin E content of human low density lipoprotein and resistance to oxydation.  
Journal of Lipid Research 1991 ; **32** : 1325-31
- 24 DIPLOCK A.T.  
The role of vitamin E in biological membranes.  
Ciba Foundation Symposium 1983 ; **101** : 45-55
- 25 DIPLOCK A.T., XU G.L., YEOW C.L., OKIKIOLA M.  
Relationship of tocopherol structure to biological activity, tissue uptake, and prostaglandin biosynthesis.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1989 ; **570** : 72-84
- 26 DORGAN J.F., SCHATZKIN A.  
Antioxydant micronutrients in cancer prevention.  
Hematology and oncology in clinical in North America 1991 ; **5** (1) : 43-68
- 27 DOROSZ P.  
Guide pratique des médicaments, IX<sup>e</sup> Edition  
Maloine, Paris, 1989
- 28 ELLIS N., LLOYD B., LLOYD R.S., CLAYTON B.E.  
Selenium and vitamin E in relation to risk factors for coronary heart disease.  
Journal of Clinical Pathology 1984 ; **37** : 200-6
- 29 ERIN.  
Formation of  $\alpha$ -tocopherol complexe with fatty acid.  
Biochimica et Biophysica Acta 1984 ; **774** (1) : 96-102
- 30 ESTERBAUER H., DIEBER-ROTHENEDER M., STRIEGL G., WAEG G.  
Role of vitamin E in preventing the oxydation of low-density lipoprotein.  
American Journal of Clinical Nutrition 1991 ; **53** : 314S-321S
- 31 ESTERBAUER H., STRIEGL G., PUHL H., OBERREITHER S., ROTHENEDER M., EL-SAADANI M., JÜRGENS G.  
The role of vitamin E and carotenoids in preventing oxidation of low density lipoproteins.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1989 ; **570** : 254-66
- 32 FERRARI R., CURELLO S., BOFFA G.M., CONDORELLI E., PASINI E., GUARNIERI G., ALBERTINI A.  
Oxygen free radical-mediated heart injury in animals models and during bypass surgery in humans - Effects of  $\alpha$ -tocopherol.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1989 ; **570** : 237-45
- 33 FITZGERALD G.A., BRASH A.R.  
Endogenous prostacyclin and thromboxane biosynthesis during chronic vitamin E therapy in man.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1982 ; **393** : 209-11

- 34 FRUCHART J.C.  
LDL et athérogenèse : nouveaux concepts.  
La Semaine des Hôpitaux de Paris 1989 ; **65** (3) : 91-5
- 35 FUKUZAWA K., KURATORI Y., TOKUMURA A., TSUKATANI H.  
Increased platelet-activating factor (PAF) synthesis in polymorphonuclear leukocytes of vitamin E-deficient rats.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1989 ; **570** : 449-73
- 36 GENSLER H.L., MAGDALENO M.  
Topical vitamin E inhibition of immunosuppression and tumorigenesis induced by ultraviolet irradiation.  
Nutrition Cancer 1991 ; **15** (2) : 97-106
- 37 GERBER M., RICHARDSON S., CRASTES DE PAULET P., PUJOL H., CRASTES DE PAULET A.  
Relationship between vitamin E and polyunsaturated fatty acids in breast cancer.  
Cancer 1989 ; **64** : 2347-53
- 38 GEY F.K., PUSKA P.  
Plasma vitamins E and A inversely correlated to mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1989 ; **570** : 269-80
- 39 GEY K.F., BRUBACHER G.B., STÄHELIN H.B.  
Plasma levels of antioxidant vitamins in relation to ischemic heart disease and cancer.  
American Journal of Clinical Nutrition 1987 ; **45** : 1368-77
- 40 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.  
American Journal of Clinical Nutrition 1991 ; **53** : 326S-334S
- 41 GILLILAN R.E., MONDELL B., WARBASSE J.R.  
Quantitative evaluation of vitamin E in the treatment of angina pectoris.  
American Heart Journal 1977 ; **93** (4) : 444-9
- 42 GOMEZ-FERNANDEZ J.C., VILLALAIN J., ARANDA F.J., ORTIZ A., MICOL V., COUTINHO A., BERBERAN-SANTOS M.N., PRIETO M.J.E.  
Localization of  $\alpha$ -tocopherol in membranes.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1989 ; **570** : 109-20
- 43 GOULD M.N., HAAG J.D., KENNAN W.S., TANNER M.A., ELSON C.E.  
A comparison of tocopherol and tocotrienol for the chemoprevention of chemically induced rat mammary tumors.  
American Journal of Clinical Nutrition 1991 ; **53** (4 Suppl.) : 1068S-1070S
- 44 GREEN J.  
The biological antioxidant theory.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1972 ; **203** : 29-44

- 45 HAKIM J.  
Oxygène, cellules phagocytaires et athérome.  
Journal des Maladies Vasculaires 1989, **14**, 17-24
- 46 HELSON L., VERMA M., HELSON C.  
Vitamin E and neuroblastoma.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1982 ; **393** : 226
- 47 HENDRICH S., DUITSMAN P., KRUEGER S.K., JACKSON A., MYERS R.K.  
Effects of alpha-tocopherol, phenobarbital, and butylated hydroxyanisole, during promotion of diethylnitrosamine-initiated rat hepatocarcinogenesis.  
Nutrition Cancer 1991 ; **15** : 53-62
- 48 HERMANN W.J.  
The effect of vitamin E on lipoprotein cholesterol distribution.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1982 ; **393** : 467-72
- 49 HORWATH P.M., IP C.  
Synergistic effect of vitamin E and selenium in the chemoprevention of mammary carcinogenesis in rats.  
Cancer Research 1983 ; **43** : 5335-41
- 50 HSING A.W., COMSTOCK G.W., ABBEY H., POLK B.F.  
Serologic precursors of cancer. Retinol, carotenoids, and tocopherol and risk of prostate cancer.  
Journal of the National Cancer Institute 1990 ; **82** : 941-6
- 51 HUI Y.H.  
Encyclopedia of foods science and technology.  
New York, 1992 ; **4** : 2718-2726
- 52 IP C.  
Attenuation of the anticarcinogenic action of selenium by vitamin E deficiency.  
Cancer Letters 1985 ; **25** : 325-31
- 53 IUPAC-IUB Commission on biochemical compounds (JCBN)  
Nomenclature of tocopherols and related compounds : recommandation 1981.  
European Journal of Biochemistry 1982 ; **123** : 473-5
- 54 IWAMA M., HONDA A., OHOHASHI Y., SAKAI T., MORI Y.  
Alterations in glycosaminoglycans of the aorta of Vitamin E-deficient rats.  
Atherosclerosis 1985 ; **55** : 115-23
- 55 JAGER F.C.  
Linoleic acid intake and vitamin E requirement in rats and ducklings.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1972 ; **203** : 199-211
- 56 JANERO D.R.  
Therapeutic potential of vitamine E in the pathogenesis of spontaneous atherosclerosis.  
Free Radicals in Biology and Medicine 1991 ; **11** : 129-44

- 57 JANERO D.R.  
Therapeutic potential of vitamin E against myocardial ischemic-reperfusion injury.  
Free Radicals in Biology and Medicine 1991 ; **10** : 315-324
- 58 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
- 59 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, 10559
- 60 KAGAN V.E.  
Tocopherol stabilizes membrane against phospholipase A, free fatty acids, and lysophospholipids.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1989 ; **570** : 121-35
- 61 KELLY M.J.  
Vitamin E.  
Progress in medicinal chemistry 1988 ; **25** : 250-85
- 62 KLEIN H.H., PICH S., NEBENDAHL K., NIEDMANN P., SCHUFF-WERNER P.  
Acute treatment with vitamin E does not protect the regionally ischemic, reperfused porcine heart.  
Basical Research in Cardiology 1991 ; **86** (1) : 32-9
- 63 KNEKT P.  
Role of vitamin E in the prophylaxis of cancer.  
Annals of Medicine 1991 ; **23** (1) : 3-12
- 64 KNEKT P., AROMA A., MAATELA J., AARAN R.K., NIKKARI T., HAKAMA M., HAKULINEN T., PETO R., SAXEN E., TEPPON L.  
Serum vitamin E and risk of cancer among finnish men during a 10-year follow-up.  
American Journal of Epidemiology 1988 ; **127** (1) : 28-40
- 65 KNEKT P., AROMAA A., MAATELA J., AARAN R.K., NIKKARI T., HAKAMA M., HAKULINEN T., PETRO R., TEPPON L.  
Vitamin E and cancer prevention.  
American Journal of Clinical Nutrition 1991 ; **53** (1 Suppl) : 283S-286S
- 66 KNEKT P., AROMAA A., MAATELA J., ALFTHAN G., AARAN R.K., NIKKARI T., HAKAMA M., HAKALINEN T., TEPPON L.  
Serum micronutrients and risk of cancers of low incidence in Finlande.  
American Journal of Epidemiology 1991 ; **134** (4) : 356-61

- 67 KOK F.J., VAN POPPEL G., MELSE J., VERHEUL E., SCHOUTEN E.G., KRUYSSSEN D. H., HOFMAN A.  
Do antioxydants and polyunsaturated fatty acids have a combined association with coronary atherosclerosis?  
Atherosclerosis 1991 ; **86** (1) : 85-90
- 68 LAMBELET P., SAUCY F., LOLIGER J.  
Chemical evidence for interactions between vitamins E and C.  
Experientia 1985 ; **41** : 1384-8
- 69 LEDERER J.  
Sélénium et vitamine E, les deux pompiers de l'organisme.  
Maloine, Paris, 1986.
- 70 LEVANDER O.A.  
Low selenium intake.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1984 ; **393** : 70-80
- 71 LHOSTE F.  
Place de la vitamine E dans la prévention de l'athérosclérose.  
Entretiens de Bichat 1990 ; Cardiologie : 6-7
- 72 LID.H., WANG Y.M., NATH R.G., MISTRY S., RANDEKATH K.  
Modulation by dietary vitamin E of I-compounds (putative indigenous DNA modifications) in rat liver and kidney.  
Journal of Nutrition 1991 ; **121** : 65-71
- 73 LOGANI M.K., DAVIES R.E.  
Lipid oxydation : biologic effects and antioxydants.  
Lipids 1980 ; **15** : 485-95
- 74 LONDON R.S., SUMDARAM G.S., SCHULTZ M., NAIR P.P., GOLDSTEIN P.J.  
Endocrine parameters and  $\alpha$ -tocopherol therapy of patients with mammary dysplasia.  
Cancer Research 1981 ; **41** : 3811-3
- 75 LONDON R.S., SUNDARAM G.S., MURPHY L., MANIMEKALAI S., REYNOLDS M., GOLDSTEIN P.J.  
The effect of vitamin E on mammary dysplasia : a double-blind study.  
Obstetrics and Gynecology 1985 ; **65** : 104-6
- 76 LOURY M.  
L'évolution des vitamines dans la technologie des huiles et corps gras alimentaires.  
Annales de Nutrition alimentaire 1970 ; **24** : B227-B246
- 77 MACCAY B., PFEIFER P., STIPE W.H.  
Vitamin E protection of membrane lipids during electron transport functions.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1972 ; **203** : 62-73



- 78 MCGILL H.C.  
The pathogenesis of atherosclerosis.  
Clinical Chemistry 1988 ; **34** (8B) : B33-B39
- 79 MENKES M.S., COMSTOCK G.W., VUILLEUMIER J.P., HELSING K.J., RIDER A.A., BROOKMEYER R.  
Serum beta-carotene, vitamins A and E, selenium, and the risk of lung cancer.  
New England Journal of Medicine 1986 ; **315** (20) : 1250-54
- 80 MEYSKENS F.L., MOON T.E., ALBERTS D.S., RITENBAUGH C., LONDON R.S., STEVENS M., BARON J.A., WILLETT W., POLK B.F., UNDERWOOD B.A.  
The risk of cancer and serum vitamin A and E and carotenoids (correspondence).  
The New England Journal of Medicine 1984 ; **311** (2) : 121-2
- 81 MIKI M., MOTOYAMA T., MINO M.  
Synergistic inhibition of oxydation in RBC ghosts by vitamins C and E.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1989 ; **570** : 474-7
- 82 MIRVISH S.S.  
Effects of Vitamins C and E on N-nitroso compound formation, carcinogenesis, and cancer.  
Cancer 1986 ; **58** : 1842-50
- 83 MITCHINSON M.J.  
Possible role of deficiency of selenium and vitamin E in atherosclerosis [letter].  
Journal of Clinical Pathology 1984 ; **37** (7) : 837
- 84 MIYAMOTO H., ARAYA Y., ITO M., ISOBE H., DOSAKA H., SHIMIZU T., KISHI F., YAMAMOTO I., HONMA H., KAWAKAMI Y.  
Serum Selenium and vitamin E concentrations in families of lung cancer patients.  
Cancer 1987 ; **60** : 1159-62
- 85 MUNNICH H., OGIER H., SAUDUBRAY J.M.  
Les vitamines.  
Masson, Paris, 1987
- 86 MURPHY M.E., SCHOLICH H., WEFERS H., SIES H.  
Alphatocopherol in microsomal lipid peroxydation.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1989 ; **570** : 480-6
- 87 NGAH W.Z., JARIEN Z., SAN M.M., MARZUKI A., TOP G.M., SHAMAAN N.A., KADIR K.A.  
Effect of tocotrienols on hepatocarcinogenesis induits by 2-acetylaminofluorene in rats.  
American Journal of Clinical Nutrition 1991 ; **53** (4 Suppl.) : 1076S-1081S
- 88 NIKI E.  
Interaction of ascorbate and  $\alpha$ -tocopherol.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1989 ; **498** : 186-98
- 89 NIKI E., YAMAMOTO Y., TAKAHASHI M., KOMURO E, MIYAMA Y.  
Inhibition of oxydation of biomembranes by tocopherol.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1989 ; **570** : 23-31

- 90 NITTA Y., KAMIYA K., TANIMOTO M., SADAMOTO S., NIWA O., YOKORO K.  
Induction of transplantable tumors by repeated subcutaneous injections of natural and synthetic vitamin E in mice and rats.  
Japan Journal of Cancer Research 1991 ; **82** (5) : 511-7
- 91 NOMURA A.M.Y., STEMMERMANN G.N., HEILBRUN L.K., SALKELD R.M., VUILLEUMIER J.P.  
Serum vitamin level and the risk of cancer of specific sites in men of japanese ancestry in Hawaii.  
Cancer Research 1985 ; **45** : 2369-72
- 92 ODETTI P., CHELI V., CARTA G., MAIELLO M., VIVIANI G.L.  
Effect of nicotinic acid associated with retinol and tocopherols on plasma lipids in hyperlipoproteinaemic patients.  
Pharmatherapeutica 1984 ; **4** (1) : 21-4
- 93 OLSON R.E.  
Vitamin E and its relation to heart disease.  
Circulation 1973 ; XLVIII : 179-84
- 94 OLSON R.E., RUDNEY H.  
Biosynthesis of ubiquinone.  
Vitamins and Hormones 1983 ; **40** : 29-31
- 95 OSKI F.A.  
Rôle physiologique de la vitamine E.  
Tempo Medical 1978 ; **22** : 91-8
- 96 PACKER L.  
Protective role of vitamin E in biological systems.  
American Journal of Clinical Nutrition 1991 ; **53** : 1050S-1055S
- 97 PALAN P.R., MIKHAIL M.S., BASU J., ROMNEY S.L.  
Plasma levels of antioxidant beta-carotene and alpha-tocopherol in uterine cervix dysplasias and cancer.  
Nutrition Cancer 1991 ; **15** : 13-20
- 98 PENN N.D., PURKINS L., KELLEHER J., HEATLEY R.V., MASCIE-TAYLOR B.H., BELFIELD P.W.  
The effect of dietary supplementation with vitamins A, C and E on cell-mediated immune function in elderly long-stay patients : a randomized controlled trial.  
Age-Ageing 1991 ; **20** (3) : 169-74
- 99 PETTY M.A., DOW J., GRISAR J.M., DE JONG W.  
Effect of a cardioselective alpha-tocopherol analogue on reperfusion injury in rats induced by myocardial ischaemia.  
European Journal of Pharmacology 1991 ; **192** (3) : 383-8

- 100 PRYOR W.A.  
Free radical biology : xenobiotics, cancer, and aging.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1982 ; **393** : 1-17
- 101 PRYOR W.A.  
Vitamin E : the status of current research and suggestions for future studies.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1989 ; **570** : 400-5
- 102 QURESHI A.A., QURESHI N., WRIGHT J.J., SHEN Z., KRAMER G., GAPOR A.,  
CHONG Y.H., DEWITT G., ONG A., PETERSON D.M., et al.  
Lowering of serum cholesterol in hypercholesterolemic humans by tocotrienols (palmvitee).  
American Journal of Clinical Nutrition 1991 ; **53** (4 Suppl) : 1021S-1026S
- 103 RAHWAY M.J.  
The Merck index : an encyclopedia of chemical and drugs.  
XI° Edition. Merck ,1989
- 104 REDDANNA P., WHELAN J., BURGESS J. R., ESKEW M.L., HILDENBRANDT G.,  
ZARKOWER A., SCHOLZ R.W., REDDY C.C.  
The role of vitamin E and selenium on arachidonic acid oxidation by way of the 5-  
lipoxygenase pathway.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1989 ; **570** : 136-45
- 105 RIEMERSMA R.A., WOOD D.A., MACINTYRE C.C.A., ELTON R.A., GEY K.F.,  
OLIVER M.F.  
Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vitamins A, C, and E and carotene.  
The Lancet 1991 ; **337** : 1-5
- 106 RIEMERSMA R.A., WOOD D.A., MACYNTIRE C., ELTON R., GEY F.K, OLIVER M.F.  
Low plasma vitamins E and C : increased risk of angina in scottish men.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1989 ; **570** : 291-5
- 107 ROBERTS H.J.  
Perspective on vitamin E as therapy.  
The Journal of the American Medical Association 1981 ; **246** (2) : 129-31
- 108 SAITO Y., SHINOMIYA M., KUMAGAI A.  
Effect of tocopherol on low-density lipoprotein cholesterol ester metabolism in the arterial  
wall.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1982 ; **393** : 183-6
- 109 SCHMIDT K.  
Antioxydant vitamins and beta-carotene : effects on immunocompetence.  
American journal of Clinical Nutrition 1991 ; **53** (1) : 383S-385S
- 110 SCHOLZ R.W., GRAHAM K.S., GUMPRICHT E., REDDY C.C.  
Mechanism of interaction of vitamin E and glutathion in the protection against membrane lipid  
peroxydation.  
Annals of the New York Academy of Sciences

- 111 SCHWARZ K.  
The cellular mechanisms of vitamin E action : direct and indirect effects of  $\alpha$ -tocopherol on mitochondrial respiration.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1972 ; **203** : 47-61
- 112 SICAUD S.  
La sénescence cutanée.  
Thèse pharmacie, Marseille, 1988
- 113 SINGH V.N., GABY S.K.  
Premalignant lesions : role of antioxidant vitamins and betacarotene in risk reduction and prevention of malignant transformation.  
American Journal of Clinical nutrition 1991 ; **53** (1 Suppl.) : 386S-390S
- 114 STÄHELIN H.B., GEY K.F., EICHHOLZER M., LÜDIN E., BRUBACHER G.  
Cancer mortality and vitamin E status.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1989 ; **570** : 391-9
- 115 STEINER M., MOWER R.  
Mechanism of action of vitamin E on platelet function.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1982 ; **393** : 289-98
- 116 STUART M.  
Vitamin E deficiency : its effect on platelet-vascular interaction in various pathologic states.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1982 ; **393** : 277-88.
- 117 SUGIYAMA M., LIN X.H., COSTA M.  
Protective effect of vitamin E against chromosomal aberrations and mutation induced by sodium chromate in Chinese hamster V79 cells.  
Mutation Research 1991 ; **271** : 19-23
- 118 SUMMIT.  
Therapeutic potential of vitamin E in the pathogenesis of spontaneous atherosclerosis.  
Free Radicals in Biology and Medecine 1991 ; **11** (1) : 129-44
- 119 SUNDARAM G.S., LONDON R., MANIMEKALAI S., NAIR P.P., GOLDSTEIN P.  
 $\alpha$ -tocopherol and serum lipoproteins.  
Lipids 1981 ; **16** (4) : 223-7
- 120 SUNDARAM G.S., MANIMEKALAI S., LONDON R.S., GOLDSTEIN P.  
Effect of  $\alpha$ -tocopherol on serum hormone and lipoprotein cholesterol levels in young and adult female rats.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1982 ; **393** : 190-2
- 121 SZCZEKLIK A., GRYGLEWSKI R.J., DOMAGALA B., DWORSKI R., BASISTA M.  
Dietary supplementation with vitamin E in hyperlipoproteinemias : effects on plasma lipid peroxydes, antioxydant activity, prostacyclin generation and platelet aggregability.  
Thrombosis and Haemostasis 1985 ; **54** (2) : 425-30

- 122 TAKAHASHI M., TSUCHIYA J., NIKI E.  
Mode of action of vitamin E as antioxidant in the membranes as studied by spin labeling.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1989 ; **570** : 521-3
- 123 TAN D.T., KHOR H.T., LOW W.H., ALI A., GAPOR A.  
Effect of a palm-oil-vitamin E concentrate on the serum and lipoprotein lipids in humans.  
American Journal of Clinical Nutrition 1991 ; **53** (4 Suppl) : 1027S-1030S
- 124 TRICKLER D, SHKLAR G.  
Prevention by vitamin E of experimental oral carcinogenesis.  
Journal of the National Cancer Institute 1987 ; **78** : 165-7
- 125 URANO S., MATSUO M.  
Membrane-stabilizing effect of vitamin E.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1989 ; **570** : 524-5
- 126 VAN DEN BERG J.J.M., ROELOFSEN B., OP DEN KAMP J.A.F., VAN DEENEN L.L.M.  
Cooperative protection by vitamins E and C of human erythrocyte membranes against peroxidation.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1989 ; **570** : 527-9
- 127 WALD N.J., BOREHAM J., HAYWARD J.L., BULBROOK R.D.  
Plasma retinol,  $\beta$ -carotene and vitamin E levels in relation to the future risk of breast cancer.  
British Journal of cancer 1984 ; **49** (3) : 321-4
- 128 WALD N.J., THOMPSON S.G., DENSEM J.W., BOREHAM J., BAILEY A.  
Serum vitamin E and subsequent risk of cancer.  
British Journal of Cancer 1987 ; **56** : 69-72
- 129 WANDEWYNCKELE A.S.  
Radicaux libres et capteurs de radicaux libres.  
Thèse pharmacie, Lille 2, 1986
- 130 WANG Y.M., PUREWAL M., NIXON B, LI D.H, SOLTYSIAK-PAWLUCZUK D.  
Vitamin E and cancer prevention in an animal model.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1989 ; **570** : 383-90
- 131 WATSON R.R.  
Vitamin E, A and C : cancer prevention agents?  
Arizona Medicine 1984 ; **41** (10) : 671-3
- 132 WEIMANN B.J., STEFFEN H., WEISER H.  
Effects of  $\alpha$ - and  $\gamma$ -tocopherol and  $\alpha$ -tocotrienol on the spontaneous and induced prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) synthesis from cultured human endothelial cells and rat aorta segments ex vivo.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1989 ; **570** : 530-2
- 133 WILLETT W.C., POLK B.F., UNDERWOOD B.A., STAMPFER M.J., PRESSEL S., ROSNER B., TAYLER J.O., SCHNEIDER K., HAMES C.G.  
Relation of serum vitamins A and E and carotenoids to the risk of cancer.  
The New England Journal of Medicine 1984 ; **310** (7) : 430-4

- 134 WILLETTE W., MAC MAHON B.  
Diet and cancer : an overview.  
New England Journal of Medicine 1984 ; **310** : 633-38
- 135 WITTING L.A..  
The role of polyunsaturated fatty acids in determining vitamin E requirement.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1973 ; **203** : 192-7
- 136 WITTKOP HAUSWIRTH J., NAIR P.P.  
Some aspects of vitamin E in the expression of biological information.  
Annals of the New York Academy of Sciences 1972 ; **203** : 111-21
- 137 WOJCICKI J., ROZEWICKA L., BARCEW-WISZNIEWSKA B., SAMOCHOVIEC L.,  
JUZWIAK S., KADLUBOWSKA D., TUSTANOWSKI S., JUZYSZYN Z.  
Effect of selenium and vitamin E on the development of experimental atherosclerosis in rabbits.  
Atherosclerosis 1991 ; **87** (1) ; 9-16
- 138 YANG C.S., SUN Y., YANG Q., MILLER K.W., LI G., ZHENG S.F., ERSHOW A.G.,  
BLOT W.J., LI J.  
Vitamin A and other deficiencies in Linxian, a high esophageal cancer incidence area in Northern China.  
Journal of the National Cancer Institute 1984 ; **73** (6) : 1449-53
- 139 YANG C.S., SUN Y., YANG Q., MILLER K.W., LI G.Y., ZHENG S.F., ERSHOW A.G., LI J.Y.,  
BLOT W.J.  
Nutritional status of the high esophageal cancer risk population in Lixian, people's Republic of China : effects of vitamin supplementation.  
National Cancer Institute Monograph 1985 ; **69** : 23-7
- 140 YOSHIDA S.  
Brain injury after ischemia and trauma : the role of vitamin E.  
The New York Academy of Sciences 1989 ; **570** : 219-36
- 141 YOSHIKAWA T., YASUDA M., UEDA S., NAITO Y., TANIGAWA T., OYAMADA H.,  
KONDO M.  
Vitamin E in gastric mucosal injury induced by ischemia-reperfusion.  
American Journal of Clinical Investigation 1991 ; **53** (1 Suppl) : 210S-214S

AUTORISATION D'IMPRESSION ET DE SOUTENANCE

-----

De la Thèse dont l'intitulé est : LA VITAMINE E

Ses effets préventifs vis à vis des cancers et des maladies cardiovasculaires

\_\_\_\_\_

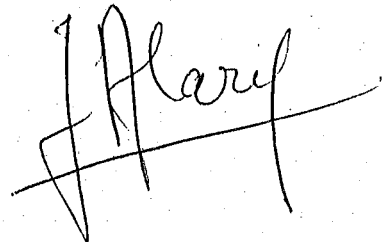
\_\_\_\_\_

CANDIDAT : M adame BUSI Nadine épouse SZMRZSIK

VU

GRENOBLE, le 18 janvier 1993

Le Président du Jury



VU

GRENOBLE, le 18 janvier 1993

p/Le Président de l'Université  
Joseph FOURIER GRENOBLE I  
Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de l'UFR Pharmacie



J. ROCHAT

