

Antioxydants et prévention des maladies cardiovasculaires

2^{ème} partie: la vitamine E

Mots-clés: vitamine E - prévention cardiovasculaire - antioxydant

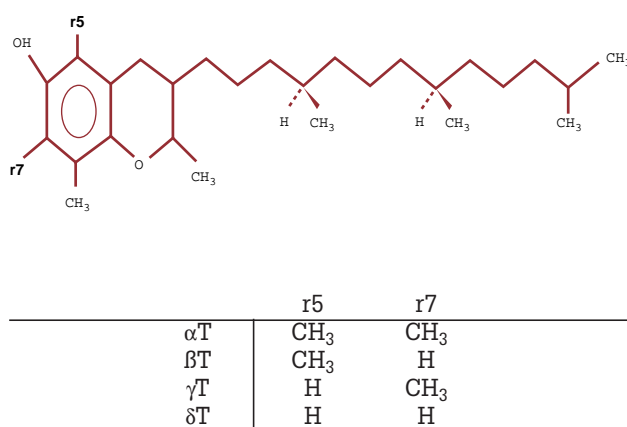
De plus en plus d'études expérimentales chez l'homme et l'animal suggèrent que les lipoprotéines oxydées résultant d'un stress oxydatif provoqué par une production excessive d'espèces oxygénées activées peuvent jouer un rôle prépondérant dans le développement de l'athérosclérose et des diverses maladies cardiovasculaires qui peuvent en résulter. Si cette hypothèse est vraie, l'utilisation d'une thérapie antioxydante devrait jouer un rôle significatif dans la prévention de ces maladies. Après un premier article consacré à la vitamine C (Medi-Sphere 1998; 89: 27-30), nous examinerons dans ce numéro les effets de la vitamine E.

Action antioxydante de la vitamine E

La vitamine E est un terme qui désigne un ensemble de composés phénoliques appelés tocophérols (α , β , γ , δ) ou tocots. Ils diffèrent les uns des autres par la position des groupes méthyles sur le cycle aromatique (Figure 1). C'est l' α -tocophérol qui est biologiquement le plus efficace. La vitamine E se répartit dans les différentes lipoprotéines plasmatiques: 65% dans les LDL (*low-density lipoproteins*), 24% dans les HDL (*high-density lipoproteins*) et 8% dans les VLDL (*very low-density lipoproteins*). Plus de 50% de la vitamine E se trouvent dans les tissus adipeux à la concentration de 300 μ g/g de triglycérides. Sa concentration plasmatique varie de 8 à 13 μ g/ml et le muscle en contient de 10 à 20 μ g/g de tissu.

* Services de Chirurgie Cardiovasculaire et de Transplantation d'Organes, ULg, Liège

Figure 1: Structure chimique des différents tocots



Le caractère hydrophobe de la vitamine E lui permet de s'insérer au sein de la membrane biologique riche en acides gras polyinsaturés (RH) où elle joue un rôle protecteur efficace en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par les espèces oxygénées activées (Medi-Sphere 1998;73: 29-33). Au cours de ces réactions, la vitamine E (TOH) passe par un stade radicalaire en devenant le radical tocophéryle (TO $^{\circ}$). Ce dernier est pris en charge par d'autres antioxydants, dont plus particulièrement la vitamine C (AH₂), qui le régénèrent en vitamine E (Figure 2).

L'action protectrice de la vitamine E au niveau des LDL riches en acides gras est matière à discussion (1). Plusieurs études in vitro n'ont pas montré de corrélation étroite entre le taux en vitamine E des LDL et la susceptibilité à l'oxydation de ces mêmes LDL. Si de la vitamine E à des concentrations physiologiques (25 μ M) est ajoutée dans ces expériences, l'oxydation

des LDL n'est pas inhibée de manière drastique. Il faut atteindre des concentrations de 4 à 10 fois supérieures pour observer des effets significatifs. Ceci est confirmé par des études chez l'homme montrant qu'un apport journalier minimum de 266mg à 330mg en vitamine E pendant 6 à 8 semaines permet d'augmenter de manière très significative la résistance des LDL à l'oxydation in vitro (2, 3). Princen et al (4) décrivent toutefois un effet identique mais pour des doses de vitamine E physiologiques (16,6mg par jour pendant 12 semaines).

Certains auteurs (5) ont, par contre, décrit que la vitamine E pouvait accélérer l'oxydation in vitro des LDL (effet pro-oxydant) via la formation de son radical tocophéryle. Ceci s'observe toutefois dans des conditions expérimentales assez particulières (absence d'autres antioxydants pouvant intervenir dans la régénération de la vitamine E, absence de lipoperoxydes préformés dans les LDL) qui ne sont pas très proches de la réalité.

De manière générale, il convient toutefois de se montrer prudent quant à l'interprétation des résultats obtenus in vitro car les agents utilisés (Cu^{2+} , AAPH) pour oxyder les LDL dans ces expériences sont loin de représenter des systèmes d'oxydation idéaux et surtout physiologiques.

Toxicologie de la vitamine E

L'apport journalier recommandé (AJR) pour la vitamine E est de l'ordre de 10mg par jour. Plusieurs études chez l'homme ont montré une absence totale de toxicité lorsque la vitamine E est prise à des doses pouvant aller jusqu'à 666mg par jour (6). A des mégadoses (plusieurs grammes par jour), des effets indésirables (maux de tête, nausées, fatigue, vertiges, troubles de la vision) peuvent se manifester et sont attribués au fait que la vitamine E, à ces doses, s'oppose à l'action de la vitamine A. D'autres effets secondaires comme une perturbation du fonctionnement de la thyroïde ou une chute de l'hématocrite ont également été décrits. La vitamine E peut aussi interférer avec le métabolisme de la vitamine K, ce qui entraîne des anomalies au niveau de la prothrombine.

Aspects préventifs de la vitamine E

■ Etudes épidémiologiques reposant sur les apports alimentaires et complémentaires en vitamine E.

Dans la *Nurses Health Study*, 98.462 infirmières âgées de 34 à 59 ans indemnes de maladies cardiovasculaires ou néoplasiques ont été suivies pendant huit ans après que leur consommation initiale en vitamines A, E et β -carotène ait été établie par questionnaire (7). Après ajustement pour l'âge et le tabagisme, il apparaît que les femmes consommant de la vitamine E sous forme de supplément (au moins 66mg par jour) pendant plus de 2 ans présentaient un risque d'accidents coronariens diminué de 41% par rapport aux non-consommatrices. Pour des périodes de traitement plus courtes, aucun bénéfice notable n'est observé. Une étude similaire chez les hommes (8), *The Health Professionals Follow-up Study*, portant sur 39.910 professionnels de la santé âgés entre 40 et 75 ans, arrive à des conclusions

similaires (réduction de 36% du risque coronarien). L'étude canadienne de Meyer et al (2.313 hommes âgés de 45 à 76 ans, durée: 5 ans) va également dans le même sens puisqu'elle met en évidence que les personnes prenant des apports complémentaires en vitamines antioxydantes ont un risque diminué d'infarctus du myocarde ou de mort par ischémie cardiaque (9). C'est avec la vitamine E, plus que tout autre vitamine, que l'association est la plus forte.

En 1994, Knekt et al (10) publient les résultats d'une étude de population longitudinale (suivi de 14 ans) montrant qu'il existe une association inverse entre le seul apport alimentaire en vitamine E et la mortalité par accident cardiovasculaire dans une population finlandaise de 5.133 hommes (risque relatif = 0,68) et femmes (risque relatif = 0,35). Les résultats de cette étude restent positifs après ajustement pour l'activité physique, la masse corporelle, la consommation de cigarettes, l'hypertension et le diabète, mais pas pour ce qui concerne le mode de vie. Deux ans plus tard, l'étude américaine *Iowa Women's Health Study* (34.000 femmes âgées de 55 à 69 ans) confirme clairement cette association chez des femmes en phase de post-ménopause (11).

Dans un échantillon de 6.318 femmes et 4.989 hommes âgés entre 45 et 64 ans, l'étude américaine *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC) montre une relation inverse entre l'ingestion journalière en vitamine E et l'épaisseur de la paroi artérielle de la carotide, mais uniquement chez les femmes de plus de 55 ans (12).

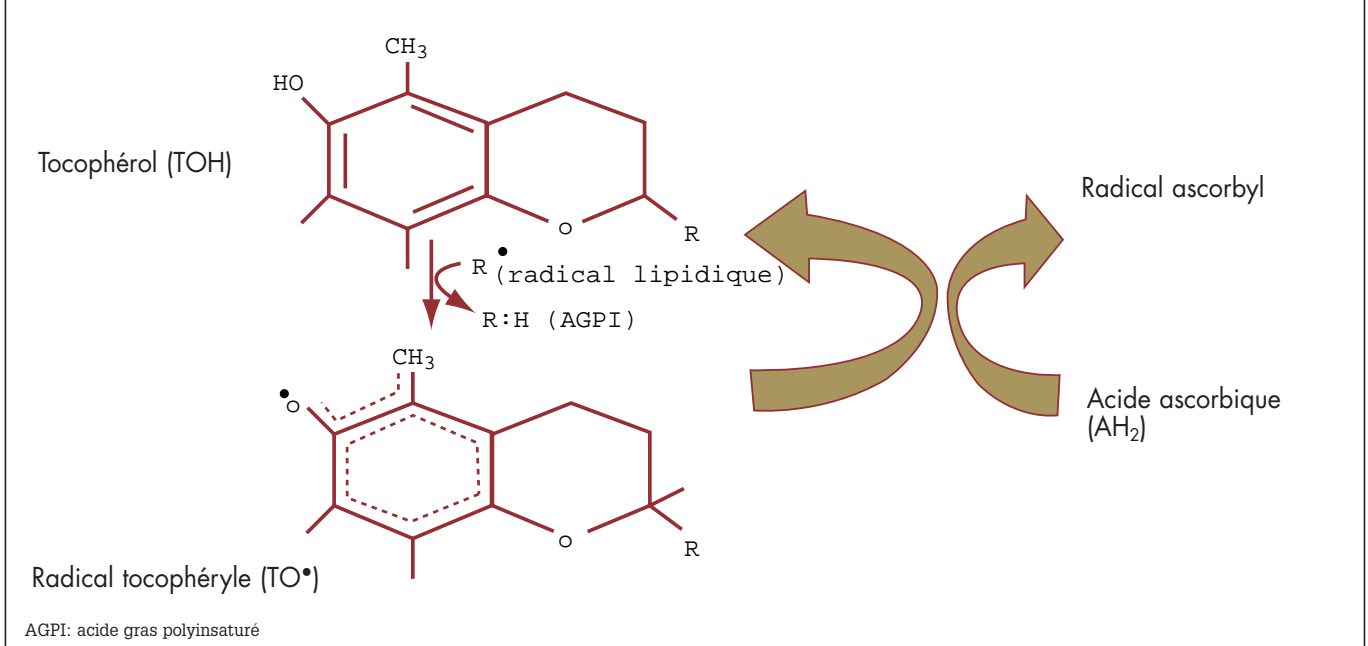
Dans une étude très récente (durée: 6 ans) portant sur 11.178 personnes âgées de plus de 67 ans suivies (*Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly*) (13), il apparaît que la prise de vitamine E supérieure ou égale à 66mg par jour aboutit à une réduction de la mortalité coronarienne (risque relatif: 0,53). Les ajustements pour la prise d'alcool, la consommation de cigarettes, l'utilisation de l'acide acétylsalicylique ne changent pas de manière significative cette observation.

■ Etudes épidémiologiques basées sur le taux sanguin de vitamine E

Les deux premières études prospectives dans ce domaine datent du milieu des années 1980. Réalisés sur des populations finlandaise (12.000 personnes, 5 ans) et néerlandaise (10.532 personnes, 9 ans), elles n'ont pas permis de dégager de relation étroite entre le taux sanguin en vitamine E et la mortalité par accident cardiovasculaire (14, 15). En 1987, Gey et al (16) publient cependant les premiers résultats de l'étude WHO/MONICA, confirmés en 1991 (17) montrant que les concentrations sanguines en vitamine E (standardisées pour le taux de cholestérol, ce qui n'était pas le cas des deux autres études précitées) sont significativement plus élevées chez des hommes en bonne santé (40-49 ans) vivant dans des régions d'Europe à faible mortalité coronarienne (Suisse, Italie du sud) que chez ceux habitant dans des régions à moyenne (Irlande du Nord) et forte mortalité (Sud-Ouest de la Finlande, Ecosse). Ces observations ont été largement confirmées par d'autres études écossaise (18), finlandaise (chez les Lapons) (19), turque (20) et japonaise (21) montrant une relation étroite entre le taux sanguin de vitamine E corrigé par rapport au cholestérol et l'apparition de maladies



Figure 2: Régénération de la vitamine E via l'action de la vitamine C lors de la peroxydation lipidique.



cardiovasculaires. Des corrélations positives ont été aussi montrées avec le contenu en vitamine E des globules rouges et des lipoprotéines (22, 23). Toutefois, dans des analyses partielles et prospectives axées sur deux populations de l'étude WHO/MONICA (*Basel Prospective Study* et *Augsburg Study*), aucune différence dans les taux sanguins de vitamine E n'a pu être mise en évidence entre sujets ayant eu un infarctus du myocarde mortel ou non mortel et ceux d'un groupe témoin apparié (24, 25). Il faut toutefois noter dans ces deux études une dispersion des valeurs beaucoup plus élevée que pour l'ensemble de l'étude WHO/MONICA.

En 1993, L'étude multicentrique européenne EURAMIC n'a montré aucune différence dans le taux de vitamine E au niveau du tissu adipeux entre des populations de 727 témoins et de 683 personnes ayant développé un infarctus du myocarde aigu (26).

▪ Etudes cliniques d'apport complémentaire en vitamine E

Etudes sur un nombre limité de patients

Dès 1971, une petite étude randomisée (27) montre que des patients atteints de claudication sévère suite à des problèmes d'athérosclérose et traités pendant 9 mois avec de la vitamine E (n = 24) parcourent deux fois plus de distance à l'issue du traitement sans ressentir de douleurs que les sujets non traités (n = 9).

Chez des patients souffrant d'angine de poitrine (n = 48), Gillilan et al (28) ne démontrent par contre aucune amélioration des symptômes cliniques (fréquence des douleurs thoraciques, fonction ventriculaire gauche) après un traitement par vitamine E à raison de 1.066mg par jour pendant 6 mois. Ces observations de 1971 ont été récemment

confirmées dans une étude randomisée, en double aveugle et placebo-contrôlée portant sur 1.862 hommes ayant reçu pendant 5 ans un complément journalier de 50mg de vitamine E (29).

Dans un essai de supplémentation en vitamine E (800mg) pendant 4 mois chez 100 sujets randomisés en deux groupes après angioplastie endoluminale percutanée, DeMaio et al (30) ont observé qu'une resténose s'était produite chez 50% des patients sous placebo contre 34,6% (p < 0,06) pour ceux sous vitamine E.

Dans un sous-groupe (162 non fumeurs âgés entre 40 et 59 ans) de l'étude *Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study* (CLAS), Hodis et al (31) ont montré une diminution significative de la progression de l'athérosclérose chez les sujets prenant un complément journalier pendant 2 ans de vitamine E supérieur ou égal à 66mg en comparaison aux sujets ne prenant aucun apport complémentaire.

Enfin, une étude très intéressante a montré une réduction significativement plus élevée de l'incidence d'attaques ischémiques cardiaques transitoires chez 52 patients prenant chaque jour pendant 2 ans 266mg de vitamine E associée avec de l'acide acétylsalicylique (325mg) que chez 48 patients ne prenant que de l'acide acétylsalicylique (32).

Etudes à grande échelle

En 1994 sont publiés les résultats de *The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group* portant sur une population finlandaise de plus de 20.000 fumeurs de 60 ans (durée de l'étude: 5 ans) prenant chaque jour 50mg de vitamine E et 20mg de β-carotène. Cette étude de prévention primaire randomisée et menée en double aveugle n'a pas



permis de démontrer une incidence quelconque de la vitamine E sur la mortalité par accident cardiovasculaire (33). Cette absence d'effet est probablement liée à la trop faible dose de vitamine E utilisée (voir "action antioxydante de la vitamine E", paragraphe 3).

Il y a deux ans, le groupe de Stephens et al (34) présentait dans *The Lancet* les conclusions de la *Cambridge Heart AntiOxidant Study* (CHAOS), une étude de prévention secondaire (durée: 520 jours) portant sur 2.000 patients âgés de plus de 55 ans ayant subi une angioplastie et recevant chaque jour soit un placebo, soit une capsule contenant entre 266mg et 533mg de vitamine E. Par rapport au groupe placebo (capsule d'huile de soja), les infarctus du myocarde non fatal sont significativement diminués de 75% dans le groupe traité par vitamine E. Une augmentation non significative des décès cardiovasculaires qui s'observent essentiellement dans les 200 jours suivant le début du traitement, a été observée dans le groupe vitamine E. L'étude CHAOS a fait l'objet de très nombreux débats dans la littérature scientifique entre protagonistes et adversaires de l'étude, ces derniers critiquant principalement l'évaluation finale des critères cardiaques. De manière un peu ironique, le Professeur AF Winder a signé un commentaire intitulé "*Antioxidants, cholesterol, and ischaemic heart disease: CHAOS or confusion*" auquel le Dr Mitchinson, un des principaux protagonistes de l'étude, répondait par l'encart ci-contre (35). Pour le lecteur intéressé, nous tenons également à sa disposition les compte-rendus de commentaires critiques adressés aux éditeurs de *The Lancet* au sujet de l'étude CHAOS mais aussi les réponses pertinentes à ces critiques faites par le Professeur NG Stephens, responsable de l'étude (36). Signalons que dans deux études à court et à long terme, chez des sujets sains (161 hommes, 6 ans) ou chez des sujets présentant un infarctus du myocarde aigu (61 hommes, 14 jours), une supplémentation de 100mg de vitamine E ou de 600mg de vitamine E et 600mg de vitamine C (37, 38) a permis d'observer une réduction significative des anomalies électrocardiographiques, ce qui tend à renforcer les conclusions de l'étude CHAOS.

Réponse du Dr Mitchinson au commentaire du Pr AF Winder
Antioxidants, cholesterol and ischaemic heart disease à propos de l'étude CHAOS

Je conçois que ceux d'entre nous qui ont investi plusieurs années dans l'hypothèse de la peroxydation lipidique peuvent parfois être trop enthousiastes. Je ne peux, cependant, pas accepter que "no single cardiovascular outcome was improved" dans l'étude CHAOS. L'infarctus du myocarde est diminué chez les personnes prenant de la vitamine E dans des proportions jamais vues avec une autre forme de traitement. J'admets que tout le monde ne soit pas convaincu par les effets bénéfiques de la vitamine E, mais je demeure optimiste. En effet, la seule différence réelle est que mon verre est à moitié plein et celui du Professeur Winder à moitié vide.

J Clin Pathology 1997; 50: 269-70.

Commentaires

De l'ensemble des études épidémiologiques qui sont plutôt en faveur du rôle protecteur de la vitamine E vis-à-vis du risque d'accidents coronariens, il se dégage qu'un apport minimum de 66mg de vitamine E par jour est nécessaire pour obtenir un effet bénéfique. La concentration plasmatique en vitamine E, à condition qu'elle soit impérativement standardisée par rapport au cholestérol ou aux triglycérides, apparaît comme étant un bon indicateur de l'apparition ou de la présence de maladies cardiovasculaires.

S'il est raisonnable de penser qu'il est utile d'accroître ses apports alimentaires en vitamine E afin de réduire les conditions qui favorisent l'oxydation des lipoprotéines, il est toutefois prématuré, au vu des études cliniques d'intervention, de proposer des apports supraphysiologiques au titre de prévention primaire. Par contre, chez les sujets à risque (fumeurs, diabétiques, coronariens, hypercholestérolémiques), des doses de vitamine E comprises entre 66mg et 266mg voir 533mg peuvent être recommandées sous contrôle médical d'autant que ces patients présentent généralement des taux sanguins bas en antioxydants.

A la lueur de toutes les études précitées, l'hypothèse d'une relation entre antioxydants, et plus spécialement de la vitamine E, et maladies cardiovasculaires est très prometteuse mais elle n'est toutefois pas encore prouvée de manière définitive (39, 40, 41). Les études d'intervention à grande échelle sont encore trop peu nombreuses et ont donné lieu à des résultats contradictoires en raison de la différence dans la dose de vitamine E préconisée (29, 33, 34). Actuellement, plusieurs grandes études sont en cours d'investigation. La *Women's Health Study* porte sur 40.000 femmes de plus de 50 ans chez qui seront testés en double aveugle et de manière randomisée les effets de l'acide acétylsalicylique, du β -carotène mais aussi de la vitamine E à la dose de 400mg par jour (42). Une étude-soeur, la *Women's Antioxidant and Cardiovascular Study* (WACS), portant sur 8.000 femmes de plus de 40 ans ayant présenté des accidents cardiovasculaires, analysera les effets de la vitamine E sur l'incidence de l'infarctus du myocarde non fatal, les procédures de revascularisation coronaire et la mortalité totale par accidents cardiovasculaires (43). Au Canada, les études complémentaires *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) (9.000 femmes de plus de 55 ans) et *Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with Ramipril and Vitamin E* (SECURE) (732 patients prenant 266mg de vitamine E pendant 4 ans) ont pour but d'évaluer les effets conjugués du ramipril (un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) et de la vitamine E sur la prévention de l'infarctus du myocarde, la réduction des décès par accident coronarien et le retard de la progression de l'athérosclérose (44, 45).

Conclusions

La vitamine E a certainement sa place dans l'arsenal thérapeutique actuellement utilisé dans la prévention des maladies cardiovasculaires. Il faut toutefois garder à l'esprit que les antioxydants primaires (vitamines A, C, E) ou secondaires (sélénium) agissent en synergie et que modifier cet équilibre par des apports trop élevés en l'un ou l'autre élément pourrait entraîner des effets contraires à ceux



espérés. A ce titre, l'étude française SUVIMAX (*Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants*; site internet: LIENHYPERTEXTE <http://www.2cnam.fr/suvimax/presentation>) portant sur 15.000 personnes est remarquable puisqu'elle se propose d'évaluer pendant 8 ans l'incidence de la prise journalière d'un mélange d'antioxydants à des doses physiologiques (30mg de vitamine E, 120mg de vitamine C, 6mg de β -carotène, 100 μ g de sélénium et 20mg de zinc) sur la prévention des maladies cardiovasculaires. Les résultats définitifs de cette étude ne seront pas connus avant l'an 2002.

D'autre part, afin de mieux comprendre le rôle potentiel des antioxydants et, plus spécialement de la vitamine E, comme agents de prévention, il nous paraît indispensable de pouvoir évaluer correctement la présence d'un stress oxydatif dans les maladies cardiovasculaires, ce qui est rarement le cas dans toutes les études d'intervention citées ci-dessus. Nous pensons tout particulièrement à la détermination plasmatique des lipoprotéines oxydées (dont le rôle dans le développement de l'athérosclérose semble bien admis), de l'homocystéine mais aussi de l'analyse de tous les antioxydants plasmatiques ainsi que du pouvoir antioxydant global du plasma. En collaboration avec un médecin généraliste, une étude pilote de ce type sur une vingtaine de patients à risques d'accidents coronaires est actuellement en cours dans nos laboratoires. □

Références sur demande

