

Vitamines, acides gras et prévention de maladies cardiovasculaires

Dr Joël Pincemail, Pr Jean O Defraigne et Pr Raymond Limet*

KEYWORDS: ANTIOXIDANT THERAPY – ATHEROSCLEROSIS

Le concept selon lequel l'oxygène, molécule indispensable à la vie, pourrait devenir un agent toxique en formant des espèces oxygénées activées toxiques (radicaux libres, peroxyde d'hydrogène, oxygène singulet, acide hypochloreux, peroxydite, ...) est encore actuellement mal perçu dans le milieu médical. Ce paradoxe de l'oxygène fut pourtant décrit dès le siècle dernier par Louis Pasteur qui démontra que des organismes anaérobies mourraient très rapidement après une exposition à de l'air contenant les 21% d'oxygène indispensables à la vie des organismes aérobies. Ce n'est toutefois qu'à partir de 1969 que la découverte de la superoxyde dismutase (enzyme présent dans les globules rouges, capable de détruire le radical anion superoxyde) par les Américains McCord et Fridovich dévoile l'implication du stress oxydatif dans le développement de nombreuses pathologies humaines (cancer, maladies cardiovasculaires, diabète, athérosclérose, ...).

Le stress oxydatif

Notre organisme produit en permanence des espèces oxygénées activées (EOA) résultant du métabolisme oxydatif de l'oxygène. De par leur grande réactivité, les EOA sont susceptibles d'entraîner des dégâts cellulaires importants, en provoquant des mutations au sein de l'acide désoxyribonucléique (ADN), en inactivant des protéines, ou encore en induisant des processus de peroxydation lipidique au sein des acides gras polyinsaturés des lipoprotéines ou de la membrane cellulaire.

Afin de contrôler cette production physiologique d'EOA, notre organisme dispose de moyens de protection composés d'enzymes (superoxydes dismutases Cu-Zn et Mn, catalase, glutathion peroxydases, couple thiorédoxine-thiorédoxine réductase), de protéines transporteuses du fer (transferrine, ferritine), de molécules antioxydantes de petite taille (glutathion, acide urique, bilirubine, glucose, vitamines A, C, E,

ubiquinone, caroténoïdes) et d'oligo-éléments (cuivre, zinc, sélénium). Un système de défense secondaire, composé d'enzymes protéolytiques, dont le rôle consiste à empêcher l'accumulation dans la cellule de protéines ou d'ADN oxydés et à dégrader leurs fragments toxiques, complète la panoplie des moyens de protection contre les EOA.

Dans certaines situations plusieurs mécanismes biochimiques vont s'activer et produisent de manière excessive des EOA, qui vont dès lors submerger toutes les défenses antioxydantes. Il y a donc apparition d'un stress oxydatif, qui se définit comme un déséquilibre profond de la balance entre les pro-oxydants que sont les EOA et les antioxydants. Ceci conduit à des dégâts cellulaires souvent irréversibles. De très nombreuses études ont ainsi montré que des taux sanguins faibles en antioxydants sont étroitement liés à une augmentation de l'apparition de maladies cardiovasculaires ou de cancers (1).

Implication du stress oxydatif dans les maladies cardiovasculaires

L'athérosclérose est une maladie systémique des artères larges et moyennes qui se caractérise par le durcissement et la perte d'élasticité de la paroi artérielle ainsi qu'un rétrécissement de la lumière artérielle. Les principales manifestations cliniques de l'athérosclérose sont l'infarctus du myocarde et les attaques cardiaques d'origine ischémique (angine de poitrine), qui représentent 40% des décès dans nos sociétés occidentales. A côté du cholestérol et de ses bons ou mauvais transporteurs, de plus en plus d'arguments scientifiques montrent que l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (*low density lipoproteins* ou LDL) joue un rôle important dans le développement de l'athérosclérose (2).

Après migration dans l'espace sous-endothélial, les lipoprotéines oxydées peuvent, par opposition aux lipoprotéines natives, s'accumuler au sein des macrophages. Ceux-ci deviennent des cellules spumeuses (*foam cells*), qui seraient à l'origine de la formation des couches graisseuses impliquées dans la pathogénie de l'athérosclérose. Plusieurs études ont montré qu'il existait une relation étroite entre un taux sanguin élevé d'anticorps dirigés contre des lipopro-

L'oxygène, molécule indispensable à la vie, peut devenir un agent toxique en formant des espèces oxygénées activées (EOA), susceptibles d'entraîner des dégâts cellulaires importants.

*Service de Chirurgie Cardiovasculaire, CHU Sart Tilman, Liège, ULg



téines oxydées et la progression de l'athérosclérose carotidienne (3). Récemment, des chercheurs belges ont mis en évidence, sur une population de 47 patients transplantés cardiaques, qu'il existait une corrélation étroite entre des taux sanguins élevés en lipoprotéines oxydées et/ou en anticorps contre les LDL oxydées et le développement de problèmes coronariens dans la phase de post-transplantation (4). Chez des patients atteints de diabète de type I, une augmentation d'anticorps contre les LDL oxydées est un facteur prédictif de l'apparition de problèmes coronariens (5).

Antioxydants et prévention

Dans un modèle expérimental d'athérosclérose chez le lapin, Wojcicki et al (6) ont montré que l'administration journalière de vitamine E (10mg/kg) ou de sélénium (5µg/kg), deux éléments essentiels intervenant dans la défense antioxydante, réduisait de manière significative la formation de plaques athérosclérotiques après 12 semaines de traitement.

Plusieurs études de prévention s'intéressent aux effets d'un apport journalier exogène en vitamines C, E ou en sélénium sur les affections cardiovasculaires.

Actuellement plusieurs études de prévention primaire et secondaire analysent les effets d'un apport journalier exogène en vitamines C, E ou en sélénium sur la réduction de la fréquence de l'infarctus du myocarde ou de la mort par accident cardiovasculaire. Les résultats sont parfois discordants (7). Des données encourageantes encore trop souvent sous-estimées dans le monde médical ont été toutefois observées. A titre d'exemple, le groupe de Stephens et al (8) a présenté les conclusions de la *Cambridge Heart AntiOxidant Study* (CHAOS). Cette étude de prévention secondaire (durée: 520 jours) portait 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 (400UI) et 533mg (800UI) de vitamine E. Par rapport au groupe placebo (capsule d'huile de soja), les infarctus du myocarde non fatals ont significativement diminué de 75% dans le groupe traité par vitamine E. Des études en imagerie artérielle sont actuellement en cours et confirment que la vitamine E peut réduire la progression de lésions au niveau de l'artère carotidienne (9).

Sur base de ces données préliminaires, une attention de plus en plus grande est accordée aux vitamines antioxydantes et aux oligo-éléments considérés comme des facteurs nutritionnels potentiels (meilleure alimentation, apport complémentaire) capables de prévenir l'apparition des maladies cardiovasculaires. Ce concept trouve sa pleine expression, par exemple, chez des patients ayant subi un ou plusieurs pontages coronariens. Il est bien décrit que les défenses antioxydantes de ces patients sont largement altérées suite à l'intervention chirurgicale nécessitant une mise sous circulation extracorporelle. Nous venons de montrer que ces patients présentent à l'issue de leur séjour à l'hôpital un bilan antioxydant toujours fortement altéré, notamment au niveau des vitamines A et C. Cette situation n'est donc pas idéale puisqu'il existe un risque de resténose du greffon par un processus accéléré d'athérosclérose.

Sur base de ces données préliminaires, une attention de plus en plus grande est accordée aux vitamines antioxydantes et aux oligo-éléments considérés comme des facteurs nutritionnels potentiels (meilleure alimentation, apport complémentaire) capables de prévenir l'apparition des maladies cardiovasculaires. Ce concept trouve sa pleine expression, par exemple, chez des patients ayant subi un ou plusieurs pontages coronariens. Il est bien décrit que les défenses antioxydantes de ces patients sont largement altérées suite à l'intervention chirurgicale nécessitant une mise sous circulation extracorporelle. Nous venons de montrer que ces patients présentent à l'issue de leur séjour à l'hôpital un bilan antioxydant toujours fortement altéré, notamment au niveau des vitamines A et C. Cette situation n'est donc pas idéale puisqu'il existe un risque de resténose du greffon par un processus accéléré d'athérosclérose.

Acides gras et prévention

Il est bien connu que l'alimentation dans nos pays industrialisés est beaucoup trop riche en viande contenant de

grandes quantités d'acides gras polyinsaturés de type $\omega 6$ (acides linoléique et arachidonique). Ces molécules s'oxydent très facilement en formant des EOA. De plus, la biosynthèse de ces acides gras conduit à la formation de prostaglandines pro-inflammatoires. Par contre, nous mangeons trop peu de poisson dont le contenu est riche en acides gras polyinsaturés de type $\omega 3$ (acides alpha-linolénique et docosahexaénoïque) moins facilement peroxydables et dont la biosynthèse donne naissance à la formation de prostaglandines anti-inflammatoires. Généralement les scientifiques s'accordent pour dire que le rapport optimal $\omega 6/\omega 3$ ne doit pas dépasser 4 à 8/1. Ce rapport est largement dépassé dans nos populations occidentales et oscille entre 10 et 20/1. Dans un groupe de patients survivant à un infarctus du myocarde, une étude française, la *Lyon Diet Intervention Trial* (10), a démontré qu'une alimentation de type crétois (riche en acides gras $\omega 3$ et en acide oléique mais diminuée en acide linoléique) diminuait après une période de 27 mois le taux de récurrences (diminution de 70%) d'accidents cardiovasculaires de tous types par rapport à un groupe recevant l'alimentation généralement recommandée à ce type de patients.

Que nous réserve le futur?

Le stress oxydatif n'explique pas à lui tout seul l'apparition des maladies cardiovasculaires, mais il s'inscrit dans un ensemble très complexe de réactions conduisant à l'apparition de ces maladies. Depuis peu il a été montré que les EOA agissent comme messagers secondaires au niveau moléculaire, en activant des facteurs de transcription (NF- κ B, p38-MAP kinase, ...) ou en régulant le phénomène d'apoptose (11). Beaucoup de questions se posent sur la façon dont les EOA, mais aussi les antioxydants comme le glutathion ou les vitamines C et E (via une voie indépendante de leur activité antioxydante (12)), peuvent réguler cette signalisation cellulaire. Dans ce domaine vient de s'ouvrir un large champ d'investigations, dont nous ne mesurons pas encore les conséquences, d'autant que les résultats d'études d'intervention visant à vérifier l'impact d'un apport complémentaire en antioxydants sur notre santé sont parfois contradictoires. De plus, des différences dans les populations étudiées, la durée du traitement ou les paramètres analysés n'ont pas contribué à clarifier la situation.

Généralement les scientifiques s'accordent pour dire que le rapport optimal $\omega 6/\omega 3$ doit varier de 4 à 8/1. Cette valeur est rarement atteinte dans nos populations occidentales et oscille entre 10 et 20/1.

Une des grandes questions à résoudre sera de déterminer la dose en antioxydant à atteindre pour obtenir des effets positifs en termes de prévention. Il faut bien garder à l'esprit que les antioxydants primaires (vitamines A, C, E) ou secondaires (sélénium) agissent en synergie. Dès lors, modifier cet équilibre par des apports trop élevés en l'un ou l'autre élément pourrait entraîner des effets contraires à ceux espérés. De plus, tous les antioxydants, et tout particulièrement les vitamines C et E, peuvent devenir, en réagissant avec les EOA, des entités radicalaires à caractère pro-oxydant. Un article récent a mis en évidence le rôle complexe de la vitamine E qui, en l'absence d'autres co-antioxydants, était capable d'exercer un effet pro-athérogène via la for-



Un large champ d'investigations dans le domaine du stress oxydatif vient de s'ouvrir. Une des grandes questions à résoudre sera de déterminer la dose en antioxydant qu'il faudrait atteindre pour obtenir des effets positifs en termes de prévention.

mation du radical tocophéryl (13) au cours de la phase précoce d'oxydation des lipoprotéines. Ceci pourrait partiellement expliquer pourquoi l'étude HOPE n'a pas mis en évidence l'effet protecteur de la vitamine E sur l'incidence d'accidents cardiovasculaires chez des patients à haut risque de développer ce type d'accidents (14). Néanmoins, des antioxydants pris à des doses importantes sur de très courtes périodes peuvent incontestablement apporter des

effets positifs comme, par exemple, une amélioration des fonctions vasodilatatrices des cellules endothéliales de l'artère brachiale (2g de vitamine C pendant 4 jours) chez des patients présentant des problèmes coronariens (15).

Bien qu'aucune étude clinique n'ait pu déterminer à ce jour une courbe dose-réponse pour quelque antioxydant que ce soit, la prise d'un "cocktail" d'antioxydants correspondant aux apports journaliers recommandés pendant de longues durées semble préférable à celle d'un seul antioxydant à de trop fortes doses. Dans cette optique, le monde scientifique attend avec impatience les résultats de l'étude française SUVIMAX (Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants) (<http://www2.cnam.fr/suvimax/presentation>). Cette étude portant sur 15.000 personnes est ambitieuse puisqu'elle se propose d'évaluer les effets d'une prise journalière d'un mélange d'antioxydants à des doses physiolo-

giques (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 et des cancers. Les résultats préliminaires de cette étude seront dévoilés en juin de cette année.

Conclusions

Le médecin généraliste peut maintenant déterminer l'état de stress oxydatif d'un individu grâce aux développements de méthodes d'analyses spécifiques, sensibles, rapides et adaptées pour des dosages de routine (16). Certains laboratoires universitaires ou d'analyses médicales sont en mesure de présenter aux professionnels de la santé une large batterie de tests permettant d'évaluer l'état des défenses antioxydantes, le métabolisme du fer (agent catalytique des réactions conduisant à la formation d'EOA) mais aussi les marqueurs d'oxydation des lipides, protéines ou de l'ADN. Ceci permettra de déceler la présence d'un état de stress oxydatif anormal chez un individu et de le corriger par une meilleure alimentation ou un apport complémentaire approprié. La détermination du bilan de stress oxydatif devrait aussi apparaître dans les études cliniques d'intervention afin de mieux expliquer l'efficacité (ex. étude CHAOS) ou l'absence d'efficacité (ex. étude HOPE associant vitamine E et Ramipril) d'un traitement par antioxydants. □

Références sur demande