



HAL
open science

Vitamine E : métabolisme, rôle physiologique : intérêt et risques d'une supplémentation

Mohammed Saber Guiga

► **To cite this version:**

Mohammed Saber Guiga. Vitamine E : métabolisme, rôle physiologique : intérêt et risques d'une supplémentation. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297885

HAL Id: hal-03297885

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297885v1>

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

UNIVERSITE DE LORRAINE 2019

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 mars 2019 sur un sujet dédié à :

Vitamine E : Métabolisme, rôle physiologique. Intérêt et risques d'une supplémentation.

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par GUIGA Mohammed Saber

né le 24 mai 1988

Membres du Jury

Président :	Mme Brigitte LEININGER-MULLER	Professeur des universités Faculté de pharmacie de Nancy
Juges :	Mme Natacha DREUMONT	Maître de Conférences, Faculté de pharmacie de Nancy
	Mme Anaïs COURTOIS	Pharmacien d'officine
	Mme Brigitte BLANCHET	Pharmacien d'officine

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2018-2019

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Marie-Paule SAUDER

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référent dotation sur projet (DSP)

Dominique DECOLIN

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Filière Industrie

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSAIA

Xavier BELLANGER

Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Luc FERRARI

Commission d'agrément des maîtres de stage

François DUPUIS

ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

PROFESSEURS EMERITES

Chantal FINANCE

Jeffrey ATKINSON

Francine PAULUS

Max HENRY

Claude VIGNERON

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Monique ALBERT

Chantal FINANCE

Mariette BEAUD

Marie-Madeleine GALTEAU

François BONNEAUX

Thérèse GIRARD

Gérald CATAU

Michel JACQUE

Jean-Claude CHEVIN

Pierre LABRUDE

Jocelyne COLLOMB

Vincent LOPPINET

Bernard DANGIEN

Alain NICOLAS

Marie-Claude FUZELLIER

Janine SCHWARTZBROD

Françoise HINZELIN

Louis SCHWARTZBROD

Marie-Hélène LIVERTOUX

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>

François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA †	86	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

† En attente de nomination

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHCIAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES À LEUR
AUTEUR »

REMERCIEMENTS

A ma Présidente de thèse, Madame Brigitte LEININGER-MULLER,

Professeur en biochimie à la faculté de pharmacie de Nancy,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider et diriger cette thèse,

Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, pour votre disponibilité, vos conseils

et votre aide qui ont permis son aboutissement.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect. Sincères remerciements.

A ma Directrice de thèse, Madame Natacha DREUMONT,

Maître de Conférences à la faculté de pharmacie de Nancy,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter et de diriger cette thèse,

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre suivi et vos conseils avisés.

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères. Soyez assurée de ma

profonde reconnaissance.

A mes juges,

Mademoiselle Anaïs COURTOIS,

Docteur en pharmacie

Pour avoir accepté ma demande immédiatement,

Pour m'avoir soutenu, guidé et motivé depuis le début,

Pour avoir pris de ton temps pour me corriger et me conseiller. Merci sincèrement pour tout.

Madame Brigitte BLANCHET

Docteur en pharmacie

Pour avoir accepté ma demande et votre enseignement durant le stage. Merci pour tout.

À toutes les personnes à qui je dois l'aboutissement de cette thèse, À **mes parents**, pour m'avoir laissé libre dans le choix de mes études et m'avoir permis d'y accéder. Merci de m'avoir transmis le juste équilibre entre la rigueur exigée par le travail et la douceur de vivre. À **mon frère et ma sœur**, à ma famille, et à mes amis, pour votre amour et les moments que vous me faites vivre. Vous contribuez chacun à votre façon à mon épanouissement.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	3
LISTE DES TABLEAUX	4
LISTE DES ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	8
PARTIE 1 : RAPPEL SUR LA VITAMINE E	9
A. Historique de la découverte de la vitamine E et de ses propriétés.....	9
B. Structure chimique, Biosynthèse et sources alimentaires.....	10
1. Structure chimique de la vitamine E.....	10
2. Biosynthèse.....	11
3. Sources alimentaires.....	13
C. Métabolisme de la vitamine E.....	15
1. Le métabolisme cellulaire.....	15
a) Absorption intestinale vers le système vasculaire.....	15
b) Transport vers le foie.....	16
2. Le catabolisme de la vitamine E.....	18
PARTIE 2 : LES RÔLES PHYSIOLOGIQUES DE LA VITAMINE E	22
A. Fonction antioxydante.....	22
B. Actions sur le système immunitaire.....	26
C. Actions sur les enzymes du métabolisme des médicaments.....	28
D. Action sur la cholestérolémie et le risque cardiovasculaire.....	29
E. Rôle cardioprotecteur (propriétés anti-inflammatoires, antiplaquettaires et vasodilatatrices).....	33

PARTIE 3 : LA SUPPLÉMENTATION EN VITAMINE E	35
A. Formes et dosage conseillé.....	37
1. Formes de la vitamine E dans les compléments alimentaires	38
2. Apports nutritionnels conseillés	39
3. Besoins spécifiques pour les femmes enceintes et femmes allaitant	41
B. Indications médicales de la vitamine E dans situations pathologiques.....	42
1. Carence en vitamine E.....	44
2. Prévention des maladies cardiovasculaires	46
3. Prévention de l'athérosclérose	49
4. Prévention des cancers	50
5. Prévention des maladies oculaires (notamment DMLA)	52
6. Prévention du déclin des facultés intellectuelles ou de la maladie d'Alzheimer	53
7. Affections dermatologiques	55
8. Soulagement des symptômes du syndrome prémenstruel.....	60
C. Les effets néfastes et risques de la supplémentation	61
1. Effets néfastes de l' α -tocophérol	62
2. Risques de cancer (notamment cancer de la prostate).....	64
3. Risques d'accidents vasculaires cérébraux	66
4. Risques chez les femmes enceintes	67
CONCLUSION	69
BIBLIOGRAPHIE	73

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structures chimiques de deux isoformes différentes de vitamine E, les tocophérols et les tocotriénols	11
Figure 2 : Schéma des voies de biosynthèse du tocochromanol chez les plantes (5)	12
Figure 3 : Schéma général du métabolisme intracellulaire de la vitamine E (7)	18
Figure 4 : Transport de la vitamine E au sein des lipoprotéines plasmatiques chez l'homme (3)	19
Figure 5 : Les activités antioxydantes des formes moléculaires de la vitamine E (12)	23
Figure 6 : Réaction du α -tocophérol par l'autoxydation de lipides insaturés (18)	24
Figure 7 : Nature et relations entre les principaux radicaux libres et espèces réactives de l'azote et de l'oxygène intervenant dans le phénomène de stress oxydant (92).....	25
Figure 8 : Facteurs intervenant dans l'équilibre de la balance anti/pro-oxydante (TNF : facteur nécrosant des tumeurs ; HSP : protéines du choc thermique) (92)	25
Figure 9 : Progression de l'athérosclérose et de la supplémentation en vitamine E (9)	31
Figure 11 : Différents stades de l'athérome coronaire, de la plaque non pathologique à la plaque instable.....	33
Figure 10 : Essais de prévention primaire dans les maladies cardiovasculaires (31)	34

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Sources de vitamine E dans l'alimentation (6).....	14
Tableau II : Exemples de compositions en vitamine E dans les céréales (4).....	14
Tableau III : Les affinités relatives de l' α -TTP.....	17
Tableau IV : Effet de carences en vitamine E sur le système immunitaire (21).....	27
Tableau V : Effet de l'apport supplémentaire en vitamine E sur le système immunitaire (21).....	27
Tableau VI : Tableau 5 : ANC pour la vitamine E selon l'âge et le sexe en mg/j (en fonction des études de références) (40 p. 29)	40
Tableau VII : Apport maximal tolérable (AMT) pour la vitamine E (34)	41
Tableau VIII : Les effets indésirables de la vitamine E	63

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC : ATP-binding cassette

A β : amyloïde- β eta

ANC : apports nutritionnels conseillés

AMT : apport maximal tolérable

CEHC : carboxyéthylhydroxychromanol

CoA : coenzyme A

CT : cholestérol total

CYP : cytochrome P450

CEHC1 : α -carboxyéthyl-hydroxychroman

CMBHC : (2,5,7,8-tétraméthyl-2- (4'-carboxy-4'-méthylbutyle) - 6 -hydroxychroman)

CETP : protéine de transfert de l'ester de cholestérol

CFTA : Cosmetic, Toiletry, et Fragrance Association

DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge

DRO : Dérivés Réactifs de l'Oxygène

EPA : eicosapentaenoic acid

EAT : équivalents α -tocophérol

eNOS : oxyde nitrique synthases endothéliale

FDA : Food and Drug Administration

GGPP : géranylgéranyl pyrophosphate

HSP : protéines du choc thermique

HDL : lipoprotéines de haute densité

HGA : homogentisate

HGGT : homogentisate de géranylgéranyltransférase

HMG-CoA : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A

HPT : homogentisate phytyltransférase

HST : homogentisate solanesyltransférase

IgE : Immunoglobuline E

LDL : low density lipoprotein

LSS : Limites Supérieures de Sécurité

MAP : Memory and Aging Project

MT : méthyltransférase

MMSE : mini-examen de l'état mental

NPC1L1: protéines Niemann-Pick C1

PC-8 : plastochromanol-8

PHS : Physicians's Health Study

PPi : pyrophosphate

PPP : phytyl pyrophosphate

PQ-9 : plastoquinol-9

SAM : S-adenosyl-L-méthionine

SAH : S-adenosyl-L-homocystéine

SIDA : syndrome d'immunodéficience

SPP : pyrophosphate de solanesyle

SPM : syndrome prémenstruel

SSUV : ultraviolette solaire simulée

SFC : syndrome de fatigue chronique

T : tocophérols

T3 : tocotriénols

TC : tocophérol cyclase

THGGPP : pyrophosphate de tétrahydrogéranylgeranyle.

TOH : tocopherol

TMT : tocophérol méthyltransférase

TTPA : protéine de transfert du tocophérol

TTP : la protéine de transfert du tocophérol

TNF : facteur nécrosant des tumeurs

UI : Unité Internationale

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

INTRODUCTION

Les vitamines sont des substances organiques indispensables à la croissance et au bon fonctionnement de l'organisme. La vitamine E est l'une des 13 vitamines essentielles à l'Homme. À ce jour, il a été démontré que six composés organiques naturels appartenant à la famille chimique des tocopherols (quatre tocophérols et quatre tocotriénols) présentaient une activité de la vitamine E chez les animaux. Les produits alimentaires dérivés des plantes, notamment les huiles de graines, sont les principales sources de vitamine E dans l'alimentation humaine. Bien que cette vitamine soit facilement disponible, des études nutritionnelles ont montré que les populations humaines ne consomment pas suffisamment de vitamine E et souffrent de carences légères à sévères. Cette carence peut donner lieu à de nombreuses pathologies musculaires, nerveuses et neuromusculaires.

Aujourd'hui, cette substance est très controversée. Depuis de nombreuses années, les chercheurs étudient son métabolisme et celui de ses dérivés actifs. Cependant, ces recherches n'ont pas encore permis d'avoir une démonstration claire de l'efficacité thérapeutique de cette vitamine pour un usage spécifique. Ainsi, l'objectif de cette thèse est de rappeler les données actuelles sur la vitamine E chez l'Homme et l'animal et par conséquent les points qu'il reste à étudier.

Cette thèse commencera par un rappel sur la vitamine E. Nous traiterons principalement son métabolisme général puis son métabolisme cellulaire, indispensable à la compréhension des effets biologiques qui s'ensuivent.

La deuxième partie traitera des différents rôles physiologiques de la vitamine E. Nous aborderons sa fonction antioxydante, son rôle cardioprotecteur, ses actions au sein du système immunitaire, sur la cholestérolémie et son action en synergie avec d'autres nutriments.

Finalement, la troisième partie concernera la supplémentation en vitamine E, ses indications nombreuses et les risques encourus à travers les dernières études publiées. Nous discuterons également de l'intérêt d'une supplémentation en vitamine E.

PARTIE 1 : RAPPEL SUR LA VITAMINE E

A. Historique de la découverte de la vitamine E et de ses propriétés

Au début des années 1920, deux chercheurs américains de l'Université de Californie, Evans et Bishop découvrent à partir de la laitue et du germe de blé un nutriment essentiel pour la reproduction des rats. Celui-ci fut nommé par Evans et Bishop « facteur X ».

L'expérience a consisté à fournir un régime alimentaire différent à deux groupes de rats : l'un avec un régime appauvri en lipides et le second avec un régime normal. Il fut constaté que les rattes ayant un régime appauvri en lipides pouvaient déclencher une grossesse, mais sans développement de fœtus. A l'inverse, la gestation arrivait à son terme lorsque le régime était supplémenté avec de la laitue et du germe de blé. Les deux chercheurs évoquèrent alors l'existence d'une substance essentielle à la croissance fœtale.

En 1928, le docteur Sure baptisa cette substance la vitamine « E ». En 1934, Olcott et Mattill préparèrent un concentré hautement actif de vitamine E à partir d'huile de germe de blé, caractérisé pour son activité anti-stérile élevée chez le rat femelle, et en explorèrent les caractéristiques chimiques. Parmi d'autres propriétés, ils constatèrent qu'il était rapidement détruit par des agents oxydants doux qui attaquent les groupes hydroxyles. En 1936, ils utilisèrent ce concentré pour montrer qu'il exerçait une activité antioxydante en mesurant le prolongement de la période d'induction de l'oxydation d'un certain nombre d'esters d'acides gras purifiés facilement oxydables (linolate d'éthyle, oléate de méthyle, ricinoléate d'éthyle ainsi que le saindoux) par le test d'absorption d'oxygène décrit ci-dessus. La période d'induction de l'absorption d'oxygène par les esters et le saindoux était près de 10 fois plus longue en présence qu'en absence du concentré d'huile de germe de blé. Les auteurs ont explicitement déclaré : « *La méthode pour obtenir le concentré [antioxydant] le plus actif à partir de germe de blé ou d'huile de graine de coton est exactement la même que celle décrite pour les concentrés de vitamine E.* » En effet, les propriétés physiques et chimiques de la vitamine E [déterminée par les propriétés anti-stérilité] et de l'inhibitol [le nom donné à l'antioxydant] de ces huiles sont si similaires qu'il était jusqu'à présent impossible de séparer les deux. » (1)

Enfin, en 1937, Olcott (du groupe de Mattill) et Emerson (du groupe d'Evans) ont montré que « les tocophérols α , β et γ et leurs allophanates sont des antioxydants efficaces contre le saindoux ». En 1936, Evans et al. cristallisèrent l'allophanate d'un alcool dérivé de l'huile de germe de blé et le caractérisèrent chimiquement, avec toutes les propriétés chimiques et biologiques de la vitamine E. Ils appelèrent la substance « tocophérol ». Il est dérivé du mot grec ancien *phero*, « apporter » et du mot *tocos*, qui signifie « accouchement ». Paul Karrer réussit à synthétiser la vitamine E et précisa les 3 formules de cette dernière (α , β et γ tocophérol). Cela a permis la fabrication industrielle de la vitamine E. En 1968, le Food and Nutrition Board du National Research Council des États-Unis désigna la vitamine E comme un élément essentiel nutritif pour l'être humain. La découverte de la vitamine E lui donnera la réputation de la vitamine de la fertilité voire de la puissance sexuelle auprès du grand public (2).

B. Structure chimique, Biosynthèse et sources alimentaires

1. Structure chimique de la vitamine E

La vitamine E appartient à la famille des tocophérols. Cette famille comprend 4 substances : l' α -tocophérol, qui est la vitamine E proprement dite, le β -tocophérol, le γ -tocophérol et le δ -tocophérol.

Ces composés ont beaucoup de similitudes structurelles avec 4 autres molécules appartenant à la famille des tocotriénols : l' α -tocotriénol, le β -tocotriénol, le γ -tocotriénol et le δ -tocotriénol). L'emploi du terme « vitamine E » est recommandé par la commission sur la nomenclature biochimique pour tous les dérivés tocophérols (T) et tocotriénols (T3). La structure chimique des tocophérols se compose d'un cycle chromanol mono-, di-, ou triméthylé. Elle possède une chaîne carbonée latérale saturée de 16 carbones. Les tocophérols se distinguent entre eux par le nombre et l'arrangement des groupements méthyles autour du cycle benzène du noyau chromanol. La structure chimique des tocotriénols est similaire par le cycle chromanol avec une chaîne carbonée latérale (4), mais elle se différencie par 3 doubles liaisons en position 3', 7' et 11' (voir figure n°1).

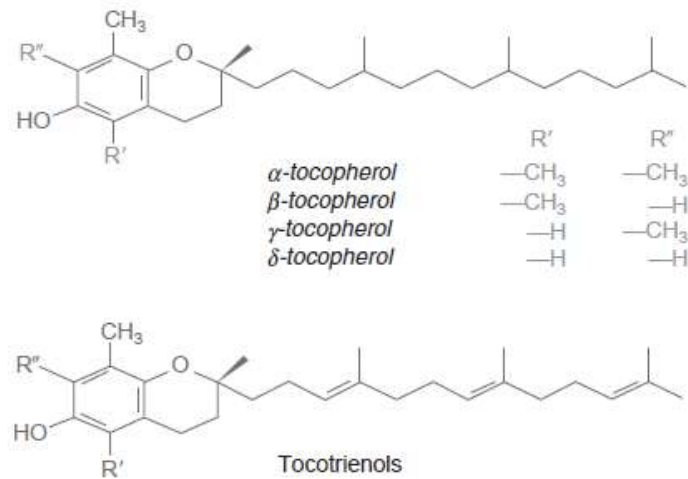


Figure 1 : Structures chimiques de deux isoformes différentes de vitamine E, les tocophérols et les tocotriénols

Ces molécules ont une structure dite chirale qui peut exister sous différents stéréoisomères. Chaque tocophérol existe sous 8 stéréoisomères différents car il possède 3 centres chiraux en C2, C4' et C8'. L'*α*-tocophérol peut avoir les structures RRR, RSR, RRS, RSS, SRR, SSR, SRS et SSS, mais parmi celles-ci, le seul stéréoisomère retrouvé dans la nature est le (2*R*, 4*R*, 8'*R*)-*α*-tocophérol, c'est-à-dire le RRR-*α*-tocophérol. Il existe ainsi 32 stéréoisomères dans la famille des tocophérols. Dans le commerce, la vitamine E se présente généralement soit sous la forme de RRR-*α*-tocophérol, le stéréoisomère naturel, soit sous une forme synthétique, appelée all-racemic-*α*-tocophérol ou all-rac-atocophérol, qui est un mélange en quantités à peu près égales des 8 stéréoisomères de l'*α*-tocophérol. Les tocotriénols, quant à eux, possèdent un centre chiral en C2 et 2 sites d'isomérisation géométrique, *cis*/*trans*, en C3' et C7'. Ils ont aussi 32 stéréoisomères de tocotriénols.

2. Biosynthèse

La biosynthèse de la vitamine E a lieu dans les algues, les plantes et certaines plantes non photosynthétiques telles que les champignons, mais pas chez les animaux. Aujourd'hui, il y a vraisemblablement deux voies de synthèse conduisant à la formation de la vitamine E : la voie des tocotriénols et la voie des tocophérols. Dans la première voie de synthèse, l'acide homogentisique réagit avec une molécule de géranylgeranyl pyrophosphate pour donner un intermédiaire, le 6-géranylgeranyltoluquinol, qui donnera par la suite à un tocotriénol monométhylé, le *δ*-tocotriénol. Des méthylations supplémentaires interviendront pour former le *β*-tocotriénol, le *γ*-tocotriénol et l'*α*-tocotriénol. La chaîne latérale peut ensuite être saturée pour former l'*α*-tocophérol. Lors de la seconde voie de synthèse, une molécule de phytyl diphosphate va se greffer sur le carbone numéro 6 de l'acide homogentisique simultanément à

une réaction de décarboxylation, pour former le 2-méthyle-6-phytylplastoquinol ou phytyltoluquinol. Une méthylation en position 3 permet la synthèse du 2,3-diméthyle-6-phytylplastoquinol, qui subira une étape de cyclisation pour former le γ -tocophérol. Une 2^e méthylation en position 5 donne l' α -tocophérol (figure n°2). La synthèse du δ - et du β -tocophérol n'a pas encore été clairement élucidée (4).

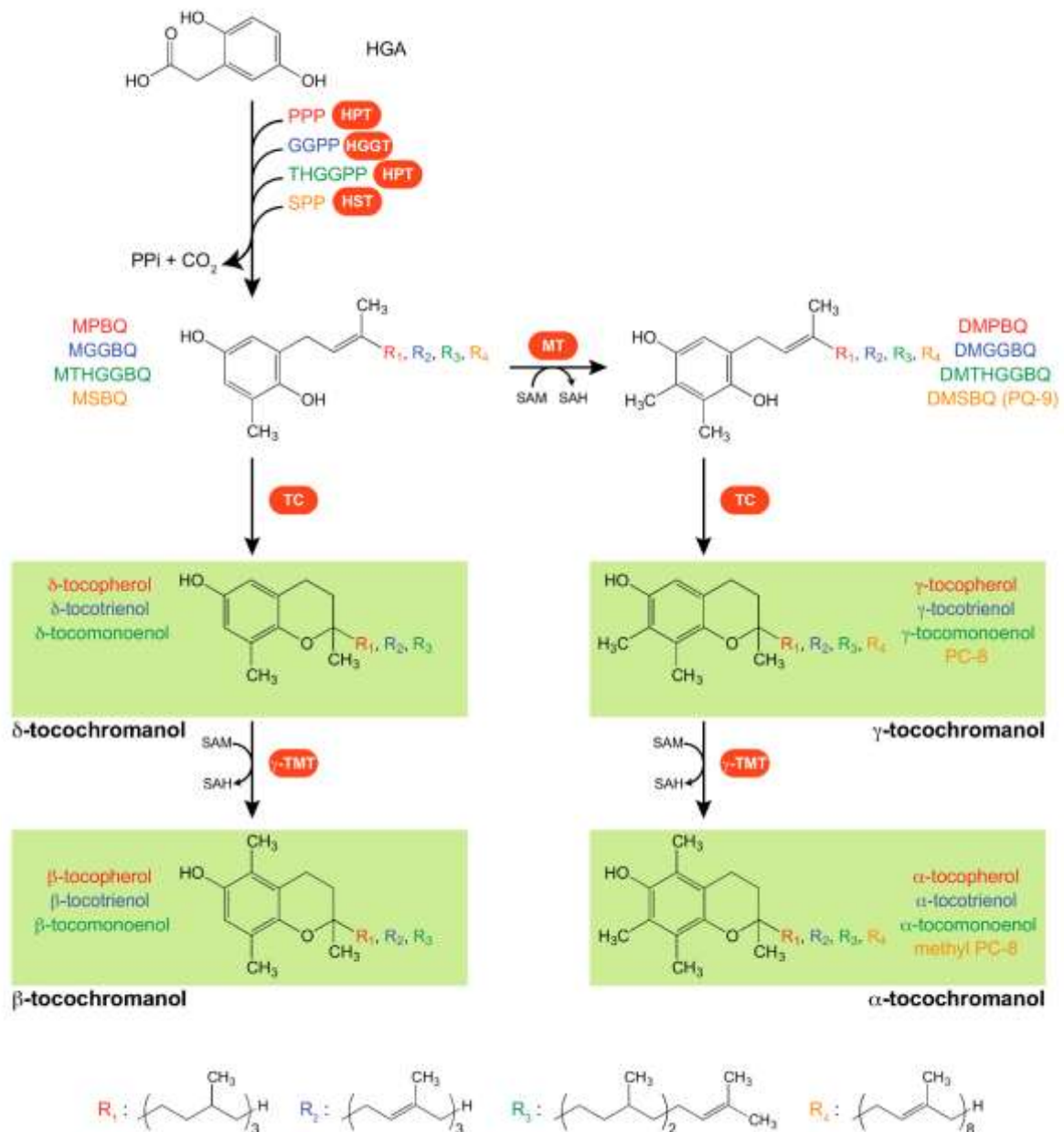


Figure 2 : Schéma des voies de biosynthèse du tocopherol chez les plantes (5)

En ce qui concerne les voies de biosynthèse du tocochromanol chez les plantes (comme le montre la figure ci-dessus, n°1), les noms de tocochromanol et de phényle benzoquinol sont codés par couleur pour distinguer chaque voie de tocochromanol :

- *rouge pour la voie du tocophérol,*
- *bleu pour la voie du tocotriénol,*
- *vert pour la voie du tocomonénol, et*
- *orange pour la voie du PC-8 et du méthyle PC-8.*

*Les formes α , β , γ et δ des tocophérols, des tocotriénols et des tocomonénols ont été identifiées chez les plantes. Pour les tocochromanols dérivés du solanesyle, seul le PC-8 a été identifié chez des plantes de type sauvage et seul le méthyle PC-8 a été identifié chez *Arabidopsis* transgénique surexprimant le gène γ -TMT / VTE4. Abréviations: HGA, homogentisate; HGGT, homogentisate de géranylgeranyltransférase; HPT, homogentisate phytyltransférase; HST, homogentisate solanesyltransférase; GGPP, géranylgeranyl pyrophosphate; γ -TMT, γ -tocophérol méthyltransférase; MT, méthyltransférase; PC-8, plastochromanol-8; PPI, pyrophosphate; PPP, phytyl pyrophosphate; PQ-9, plastoquinol-9; SAM, S-adénosyl-L-méthionine; SAH, S-adénosyl-L-homocystéine; SPP, pyrophosphate de solanesyle; TC, tocophérol cyclase; THGGPP, pyrophosphate de tétrahydrogéranylgeranyle.*

3. Sources alimentaires

Les tocophérols se retrouvent dans les produits d'origine animale ou végétale. Les produits d'origine végétale constituent la majeure partie des sources en vitamine E. On les retrouve notamment dans les céréales (seigle, blé, avoine...), les huiles (olive, soja, tournesol, maïs, olive, arachide...). Le tableau (I) liste les différentes sources de vitamine E dans l'alimentation.

Tableau 1 : Sources de vitamine E dans l'alimentation (6)

Apport alimentaire et recommandé	Teneur en alpha-tocophérol (mg / portion)	Pourcentage de la valeur quotidienne
Huile de germe de blé, 1 cuillère à soupe	20,3	100
Graines de tournesol, grillées à sec, 30g	7,4	37
Amandes, grillées à sec, 30g	6,8	34
Huile de tournesol, 1 cuillère à soupe	5,6	28
Huile de carthame, 1 cuillère à soupe	4,6	25
Noisettes, grillées à sec, 30g	4,3	22
Beurre de cacahuète, 2 cuillères à soupe	2,9	15
Cacahuète, grillées à sec, 30g	2,2	11
Huile de maïs, 1 cuillère à soupe	1,9	10
Epinards, bouillis, 1 demi-tasse	1,9	10
Broccoli, haché, bouilli, 1 demi-tasse	1,2	6
Huile de soja, 1 cuillère à soupe	1,1	6
Kiwi, 1 pièce de taille moyenne	1,1	6
Mangue, tranchée, 1 demi-tasse	0,7	4
Tomate, crue, 1 pièce de taille moyenne	0,7	4
Epinards, crus, 1 tasse	0,6	3

Le tableau suivant (II) présente la composition en vitamine E dans les céréales. Généralement, elles se répartissent de la façon suivante : on retrouve les 4 formes de tocophérol, mais aussi des tocotriénols.

Tableau II : Exemples de compositions en vitamine E dans les céréales (4)

Aliment	Tocophérols			Tocotriénols	
	α -tocophérol	β - et γ -tocophérol	δ -tocophérol	α -tocotriénol	β - et γ -tocotriénol
Blé	9.0	7.7	0.3	4.2	41.9
Orge	5.7	3.9	0.3	19.5	16.9
Maïs	13.7	46.1	-	-	-
Avoine	3.4	1.8	0.4	8.1	1.9
Fève de soja	4.1	19.5	4.7	0.3	0.8
Huile de maïs	488.1	1015.8	31.0	14.0	17.1

Dans une moindre mesure, on retrouve également la vitamine E dans les fruits (melon, fraise, banane...), les légumes (épinard, chou, poireau, salade). Les fruits ont des quantités faibles à l'exception des mûres. À titre informatif, les poires et les pommes ont une quantité plus importante en vitamine E dans la peau que dans leur chair. Dans les légumes on retrouve une teneur plus importante dans les feuilles vertes à maturité que les autres parties de la plante.

Pour les sources d'origine animale, la vitamine E est présente dans les graisses animales, le beurre, le lait, le fromage et le poisson. La vitamine E se présente essentiellement sous la forme d' α -tocophérol, mais cette forme est en quantité beaucoup plus faible dans les tissus animaux (organes et muscles). Au contraire dans le lait (de vache) la forme d' α -tocophérol est très présente, la teneur en vitamine E et de ses produits qui en dérivent vont varier en fonction de l'alimentation des vaches (3).

C. Métabolisme de la vitamine E

1. Le métabolisme cellulaire

a) Absorption intestinale vers le système vasculaire

La vitamine E est liposoluble. Pour bénéficier de l'absorption intestinale, du métabolisme hépatique et de la capture intracellulaire, elle doit emprunter la voie classique des molécules lipidiques. L'absorption intestinale de la vitamine E se fait donc en présence d'autres lipides. Le taux d'absorption est évalué entre 20 et 80%, ce qui est inférieur aux autres vitamines liposolubles. Par exemple, l'acide rétinoïque, les stérols des plantes, l'acide eicosapenténoïque (EPA, de l'anglais *eicosapentaenoic acid*), la consommation d'alcool et les fibres diététiques sont en compétition avec l'absorption de la vitamine E. Ceci explique qu'en cas de malabsorption sévère des lipides, la carence en vitamine E peut être au premier plan d'où la nécessité d'une complémentation systématique.

La vitamine E existe sous 2 formes : l' α -TOH (tocophérol) et l' α -TOH acétate, plus rare. Tout d'abord les triglycérides et les esters liposolubles sont partiellement traités par voie enzymatique dans l'estomac puis dans l'intestin. Comme la vitamine E dans l'alimentation humaine n'est pas estérifiée, l'intérêt d'une dégradation lipolytique dans le système digestif

est limité. Cependant la forme TOH acétate la plus stable requiert une hydrolyse supplémentaire par la bile du pancréas ou une estérase intestinale.

L'absorption de la vitamine E dans le duodénum se fait via des micelles (phospholipides et acides de la bile). Deux mécanismes d'absorption sont réalisés par les entérocytes (figure 3):

- Diffusion passive ;
- Transport par récepteur, similaire au transport du cholestérol. Ce sont les récepteurs de classe B type 1 (SR-B1) et les protéines Niemann-Pick C1 (NPC1L1), disposées sur la face apicale de la cellule.

Enfin, les transporteurs ABC (ATP-binding cassette) A1 exportent la vitamine des cellules vers le système lymphatique et sanguin. Les études sur le rat montrent que la vitamine E régule ces transporteurs, ce qui a une importance également dans la régulation du cholestérol.

b) Transport vers le foie

Aucune protéine de transport plasmatique spécifique de l' α -TOH n'a été décrite à ce jour. Ce sont les lipoprotéines qui assistent le transport des molécules lipidiques comme le cholestérol, les triglycérides et la vitamine E, entre le foie et les autres organes et tissus. Il n'y a pas de différence entre les stéréoisomères RRR et SRR de l' α -tocophérol lors du transport de la vitamine E. Dans des conditions physiologiques normales, l' α -TOH est transporté *via* des chylomicrons, VLDL et HDL (voir figure n°3). La répartition parmi ces lipoprotéines est encore floue (voir les références et propositions des autres articles cités). Durant la lipolyse, la vitamine E reste dans la lipoprotéine puis est importée dans le foie *via* les récepteurs LDL (LDLR).

Dans le foie, la vitamine E passe à travers plusieurs étapes de tri ou processus métaboliques. L' α -TOH est la forme de la vitamine E exclusivement (ou presque) sécrétée par les VLDL. Un mécanisme similaire a été suggéré pour le transfert de l' α -TOH vers les HDL *via* l'ABCA1.

Le transport vasculaire de la vitamine E est principalement lié aux lipoprotéines. Cependant, dans les fluides où la concentration en vitamine E est bien plus faible, comme les fluides folliculaires, une protéine alternative appelée Afamine (7) a été décrite. Elle fait partie

de la famille des albumines, d'où la dénomination « α -albumine ». Elle circule principalement sous sa forme libre. Avec 18 sites préférentiels pour la capture de la vitamine E, il a été proposé que l'Afamine est capable de transporter celle-ci lorsque le transport par lipoprotéine n'est pas assez efficace.

Les affinités relatives de l' α -TTP selon les formes de la vitamine E et ses stéréoisomères sont évaluées par référence à la RRR- α -TOH (vitamine E de source naturelle) (voir tableau n°3) (100%) :

Tableau III : Les affinités relatives de l' α -TTP

Beta-TOH	38%
A-T3	12%
SSR- α -TOH	11%
Gamma-TOH et trolox	9%
Delta-TOH, α -TOH acétate et α -TOH quinone	2%

L' α -TTP requiert structurellement : 3 groupes méthyle sur le cycle chromanol, en particulier en C5 ; 1 groupe hydroxyle libre ; et la chaîne phythyle.F

Comme l' α -TOH remplit tous ces critères, elle se fixe efficacement sur ce récepteur. Un ligand de l' α -TTP est protégé de la dégradation métabolique (ex : par l'omega-hydroxylase).

La principale fonction de l' α -TTP est de maintenir des concentrations normales en α -TOH dans le sang et dans les tissus extra-hépatiques. Cette fonction est assurée par le transport facilité de l' α -TOH des lysosomes aux membranes plasmiques, suivi par l'export continu d' α -TOH du foie vers le plasma. Il est accepté que l'incorporation d' α -TOH dans les VLDL requiert l' α -TTP, mais le mécanisme complet reste mal compris.

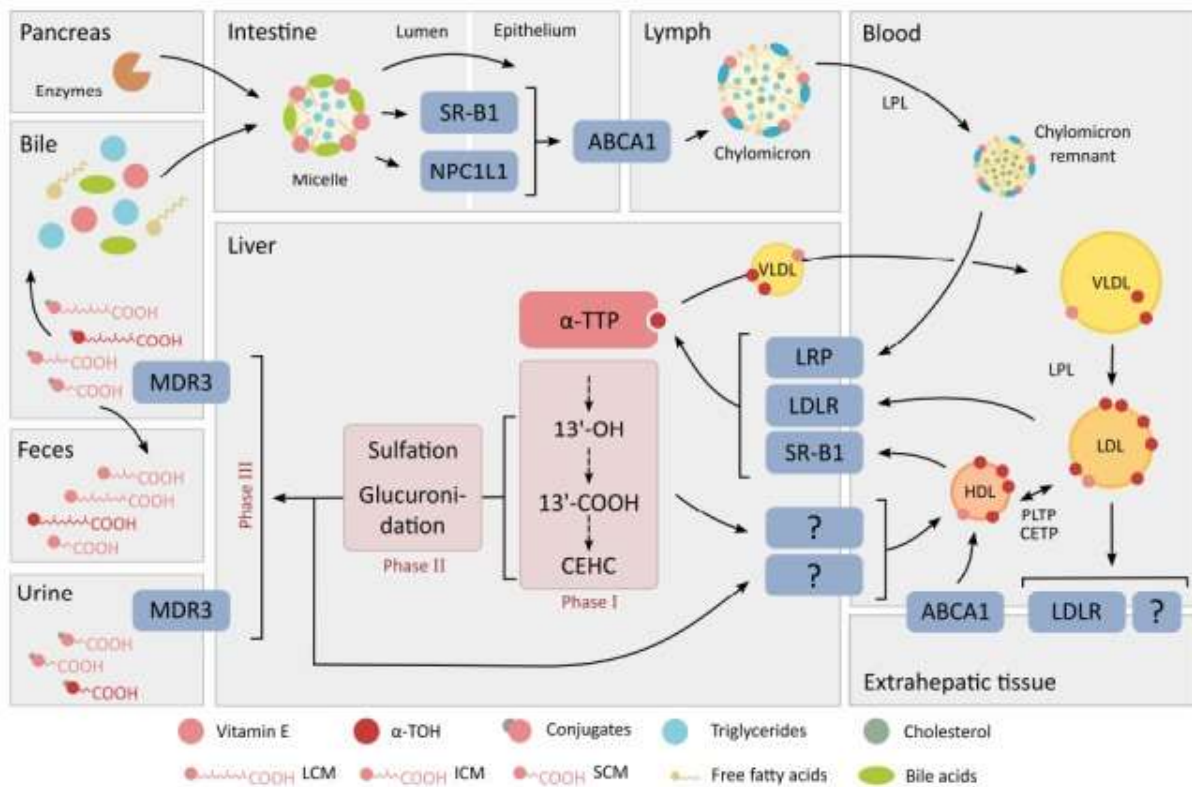


Figure 3 : Schéma général du métabolisme intracellulaire de la vitamine E (7)

En ce qui concerne l'absorption, le transport et le métabolisme de la vitamine E, la voie de la vitamine E après la prise par voie orale suit généralement celle des autres lipides. La digestion enzymatique pancréatique et intestinale suivie de la circulation et de la distribution dans le foie et les tissus non hépatiques est la même pour toutes les formes de vitamine E. La discrimination entre les différentes formes de vitamine E en faveur de l'α-TOH se produit principalement dans le foie par l'α-TTP, qui protège l'α-TOH contre la dégradation et l'excrétion excessives.

2. 2. Le catabolisme de la vitamine E

Le métabolisme de la vitamine E est principalement localisé dans le foie (figure n°4) (7), mais des voies extra-hépatiques ont également été décrites (7). Les processus de dégradation du métabolisme hépatique restent mal compris. Cependant, les mécanismes initiaux sont généralement acceptés, c'est-à-dire que tous les vitamères sont dégradés en métabolites physiologiques spécifiques des vitamines avec un anneau chromanol intact et une

chaîne latérale raccourcie. Fait intéressant, l'accumulation de vitamine E à des niveaux toxiques est empêchée par l'augmentation du métabolisme en réponse à des niveaux plus élevés de vitamine E. En raison de la liaison préférentielle à l' α -TTP¹, l' α -TOH est la forme de vitamine E la plus répandue chez Homme.

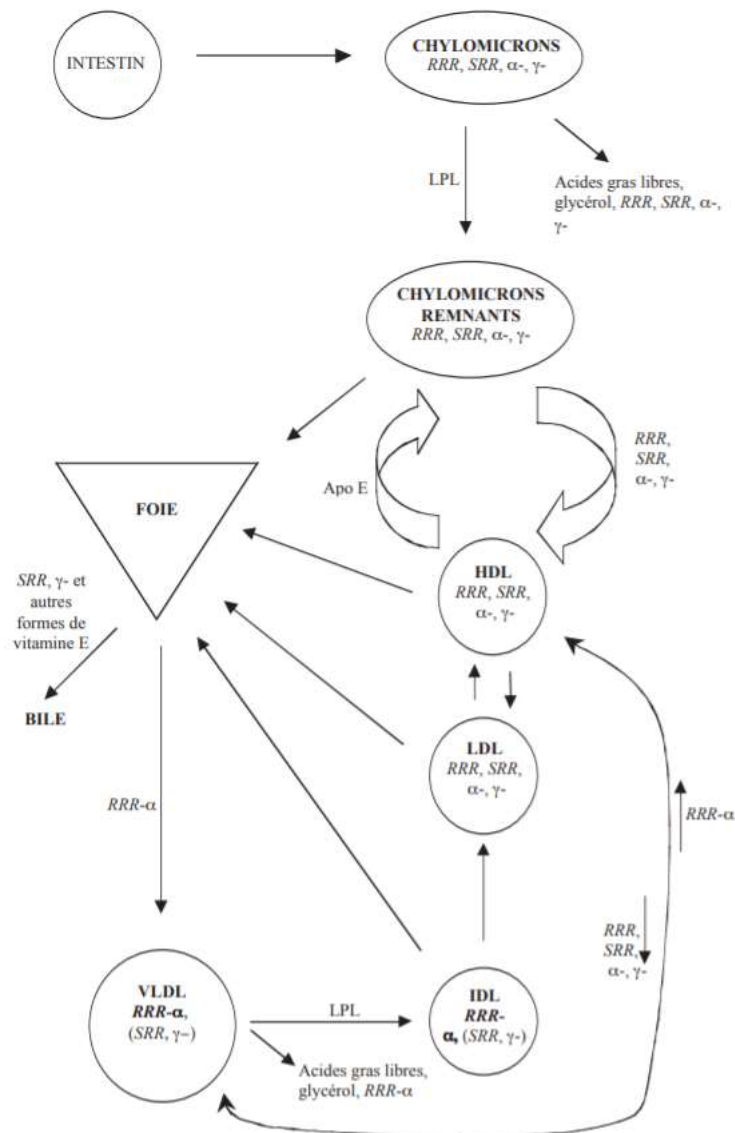


Figure 4 : Transport de la vitamine E au sein des lipoprotéines plasmatiques chez l'homme (3)

¹ L'Alpha-Tocopherol Transfer Protein (α -TTP) est une protéine cytosolique du foie. Elle facilite le transport de l' α -tocophérol dans le foie.

Une molécule a un atome de carbone lié à 4 groupements différents soit un centre chiral elle peut exister sous 2 formes distinctes, reflet l'une de l'autre. Ce sont des énantiomères. Les propriétés achirales comme le point de fusion, point d'ébullition, densité, solubilité sont identiques. Mais elles ont des caractéristiques chirales différentes et ont des propriétés biologiques différentes. Une molécule avec 3 centres chiraux compte sous 8 stéréoisomères différents. Ils se divisent en 4 paires d'énantiomères: RRRSSS, RSR-SRS, RRS-SSR, RSS-SRR. R pour rectus à droite - et sinister -gauche sont liés les groupements du centre chiral.

L' α -TTP protège la forme α de la dégradation, conduisant ainsi à l'accumulation d' α -TOH. Compte tenu des affinités plus faibles des autres formes de vitamine E avec l' α -TTP, les formes γ - et δ - sont probablement catabolisées plus rapidement (9). Malgré des taux cataboliques différents, toutes les formes de vitamine E suivent la même voie métabolique, comme le confirme la détection des produits finaux respectifs du métabolisme hépatique, à savoir les carbones α -, β -, γ - et δ -carboxyéthylhydroxychromanol (CEHC). Cependant, le taux de catabolisme est différent pour les formes à la vitamine E, probablement en raison d'affinités distinctes avec les enzymes clés (9). L'anneau chromanique n'est pas modifié pendant le catabolisme (les produits finaux cataboliques sont encore classés dans les formes α -, β -, γ - et δ -) ; c'est plutôt dans la chaîne latérale aliphatique que des modifications sont introduites.

Le catabolisme de la T3 suit le même principe, bien que d'autres enzymes telles que la 2,4-diénoyl-coenzyme A (CoA) réductase et la 3,2-énoyl-CoA isomérase (nécessaires au métabolisme des acides gras insaturés) soient probablement nécessaires à la dégradation de la chaîne latérale non saturée (9).

Le catabolisme de la molécule de vitamine E a lieu dans différents compartiments cellulaires : réticulum endoplasmique, péroxysomes et mitochondries. L'étape initiale au niveau du réticulum endoplasmique conduit à la formation de métabolites du 130-hydroxychromanol (130-OH) via l' α -hydroxylation par le cytochrome P450 (CYP) 4F2 ou CYP3A4, respectivement (10), la conjugaison des métabolites a lieu au cours du métabolisme, ce qui résulte principalement en métabolites sulfatés et glucuronidés. Cependant, des métabolites de la vitamine E modifiés par la glycine, la glycine – glucuronide et la taurine, ont également été identifiés (11).

Les métabolites à chaîne courte conjugués sont plus hydrophiles et se retrouvent donc principalement sous forme glucuronidée dans l'urine humaine. En revanche, les métabolites à longue chaîne et leurs précurseurs métaboliques sont sécrétés via la bile dans l'intestin et les métabolites dans les échantillons de selles ne sont pas conjugués. La voie fécale est considérée comme la principale voie d'excrétion de la vitamine E (12).

Comme la vitamine E, d'autres vitamines liposolubles, telles que les vitamines A, D et K, sont également métabolisées dans le corps humain. Bien que les métabolismes des vitamines A et D diffèrent par leur emplacement et les systèmes enzymatiques impliqués, la formation de métabolites actifs semble être un élément clé des deux voies métaboliques, c'est-à-dire que les deux vitamines atténuent leurs effets régulateurs sur les gènes par pré-activation métabolique. Par conséquent, la découverte du métabolisme de la vitamine E chez les animaux et les humains et les nouvelles preuves des fonctions biologiques importantes des métabolites de la vitamine E pourraient indiquer un mécanisme général d'activation métabolique des vitamines liposolubles dans le corps humain.

La dégradation métabolique de l' α -TOH se produit presque exclusivement dans le foie (Figure 3). Outre les métabolites résultant de l'oxydation du chromane, le métabolisme hépatique de l' α -TOH implique le CYP3A46-dépendant ω -hydroxylation et α -oxydation. Ce qui entraîne la formation des métabolites de l' α -tocophérol à longue chaîne (α -LCM7) α -130-OH8(130- (6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-yl) -2,6,10-triméthyltridécanol) et α -130-COOH9 (130- (6-hydroxy-2,5,7,8, -tétraméthylchroman-2-yl) -2,6,10-triméthyl-tridécanoïqueacide) et autres étapes de β -oxydation. Finalement, cela entraîne la formation de moyenne et de courte chaînes métabolites (α -SCM10) avec le produit final catabolique α -carboxyéthyl-hydroxychroman (α -CEHC11), respectivement.

Les métabolites à chaîne courte sont excrétés par l'urine et sont souvent utilisés comme marqueur de la fourniture d' α -TOH [11]. D'autres tocophérols, tels que γ et δ -tocophérol, sont dégradés et excrétés presque quantitativement via l'urine en tant que CEHCs γ et δ correspondants.

PARTIE 2 : LES RÔLES PHYSIOLOGIQUES DE LA VITAMINE E

Après avoir réalisé un rappel des caractéristiques principales de la vitamine E, on s'attardera dans les prochains chapitres aux rôles physiologiques de la vitamine E. Plus précisément, on traitera de sa fonction antioxydante, de ses influences sur le système immunitaire, sur diverses enzymes, sur le cholestérol, ou encore sur son rôle de cardioprotecteur et ses actions en synergie avec d'autres nutriments. Ainsi, comme toute vitamine, malgré la complexité qui la caractérise, elle revêt une grande importance pour le bon fonctionnement du corps humain.

A. Fonction antioxydante

Les antioxydants protègent les cellules des effets nocifs des radicaux libres, molécules contenant un électron non partagé. Les radicaux libres endommagent les cellules et pourraient contribuer au développement de maladies cardiovasculaires et du cancer. Les électrons non partagés sont hautement énergétiques et réagissent rapidement avec l'oxygène pour former des espèces chimiques oxygénées (Dérivés Réactifs de l'Oxygène ou DRO). Le corps forme des DRO de manière endogène lorsqu'il convertit les aliments en énergie, et les antioxydants pourraient protéger les cellules des effets nocifs des DRO. Le corps est également exposé aux radicaux libres provenant d'expositions environnementales, telles que la fumée de cigarette, la pollution atmosphérique et les rayons ultraviolets du soleil. Les DRO font partie des mécanismes de signalisation entre les cellules.

De nombreuses études ont été menées sur la fonction antioxydante de la vitamine E.

Comme le souligne Qing Jiang (12), l'ensemble des formes moléculaires de la vitamine E constitue de puissants antioxydants puisqu'elles éliminent les radicaux peroxy lipidiques en donnant de l'hydrogène à partir du groupe phénolique du cycle chromanol. La figure n°4 résume les activités antioxydantes des formes de la vitamine E. En raison de la présence d'une fraction phénolique similaire, toutes les formes de vitamine E sont considérées comme ayant des activités antioxydantes puissantes (voir figure n°5). Pour Claude-Louis Leger, « C'est l'antioxydant majeur des milieux lipidiques (huiles, membranes biologiques, lipoprotéines) » (13).

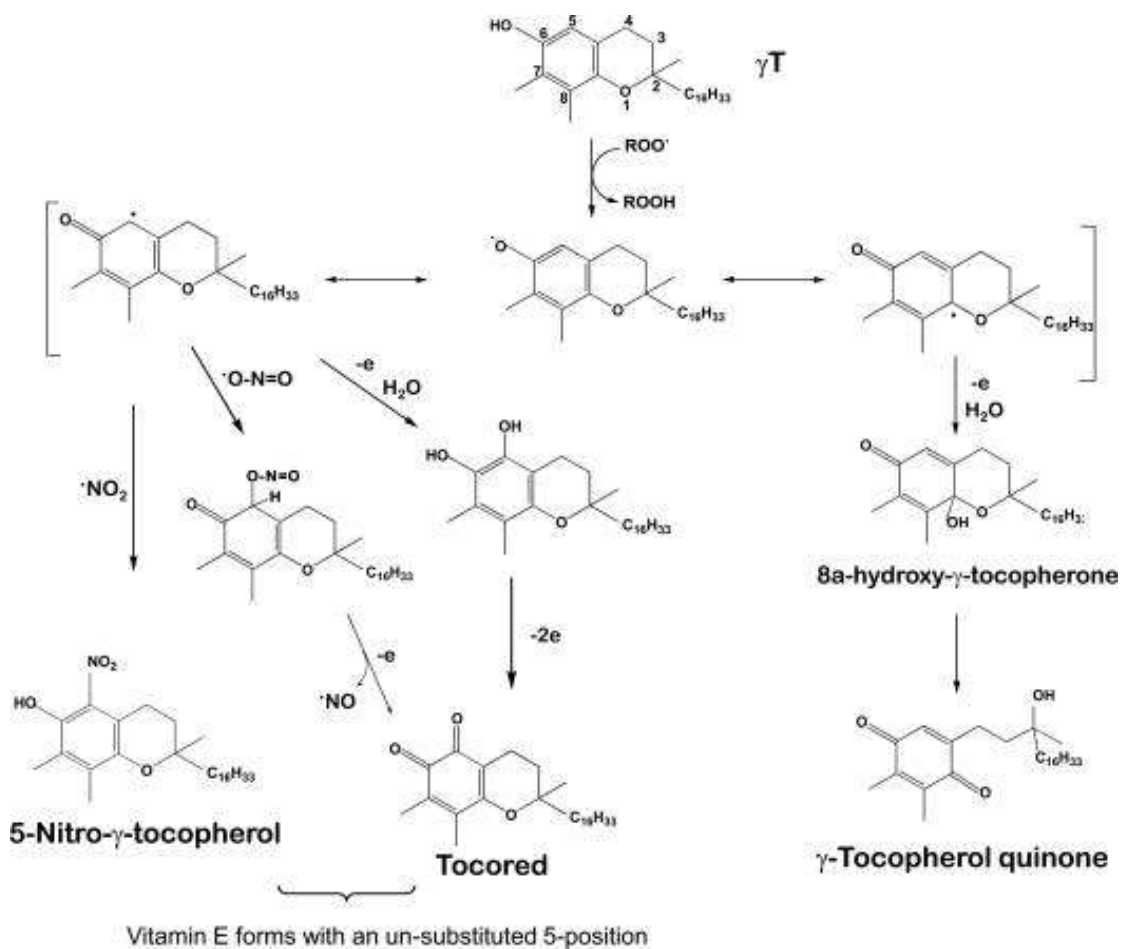


Figure 5 : Les activités antioxydantes des formes moléculaires de la vitamine E (12)

(14; 15; 16; 17) Il est clairement fait état que la forme α -tocophérol est la plus active chez l'homme avec des activités antioxydantes distinctives et la seule forme reconnue pour répondre aux besoins humains. De plus, cette forme est l'antioxydant liposoluble le plus important et protège les membranes de l'oxydation en réagissant avec les radicaux lipidiques créés lors de la réaction en chaîne de la peroxydation lipidique². Autrement dit, il ressort de ces études que la vitamine E est un important antioxydant liposoluble qui joue un rôle essentiel dans la préservation de la membrane contre les dommages causés par la peroxydation lipidique.

² La peroxydation des lipides est une réaction en chaîne qui se déroule en trois étapes : initiation, propagation et terminaison.

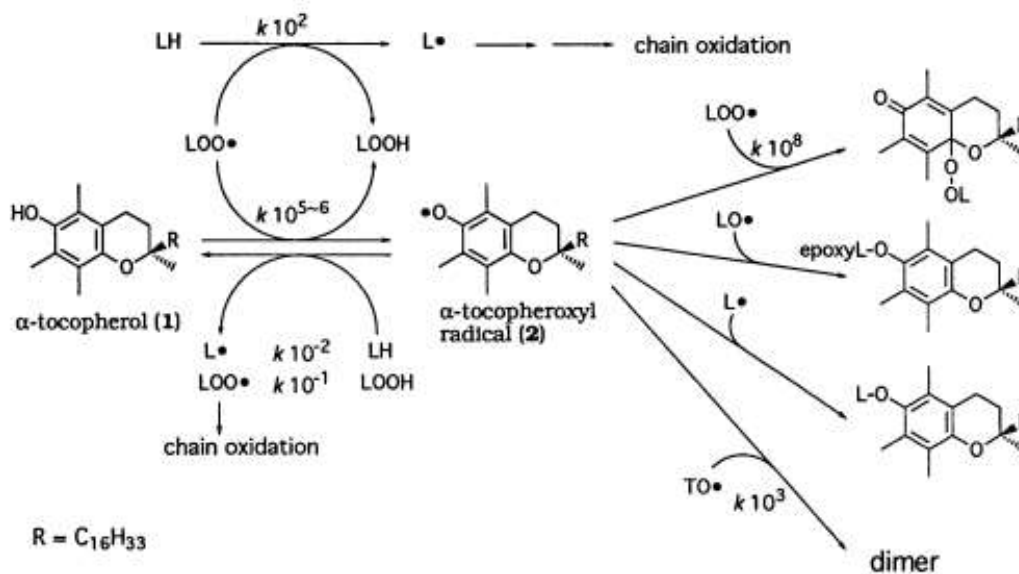


Figure 6 : Réaction du α -tocophérol par l'autoxydation³ de lipides insaturés (18)

On ne pourrait traiter de la fonction antioxydante de la vitamine E sans citer l'étude de Maret Traber et Jeffrey Atkinson, (21) qui constatent qu'il n'a pas encore été établi que les non- α -tocophérols suivent le même ordre d'efficacité antioxydant dans les membranes biologiques et que l'activité pro-oxydante toxique des analogues de la vitamine E est inversement proportionnelle à leur activité antioxydante.

Pour rappel le stress oxydant (22) est un déséquilibre entre les radicaux libres et les antioxydants présents dans le corps (figures n°7 et n°8). Les radicaux libres sont des molécules contenant de l'oxygène avec un nombre impair d'électrons. Le nombre irrégulier leur permet de réagir facilement avec d'autres molécules. Les radicaux libres peuvent provoquer des réactions chimiques à grande chaîne dans le corps, car ils réagissent très facilement avec d'autres molécules. Ces réactions s'appellent l'oxydation. Ils peuvent être bénéfiques ou nuisibles. Quant à eux, les antioxydants sont des molécules qui peuvent donner un électron à un radical libre sans se rendre instables. Cela a pour effet de stabiliser le radical libre et de le rendre moins réactif.

³ Oxydation lente.

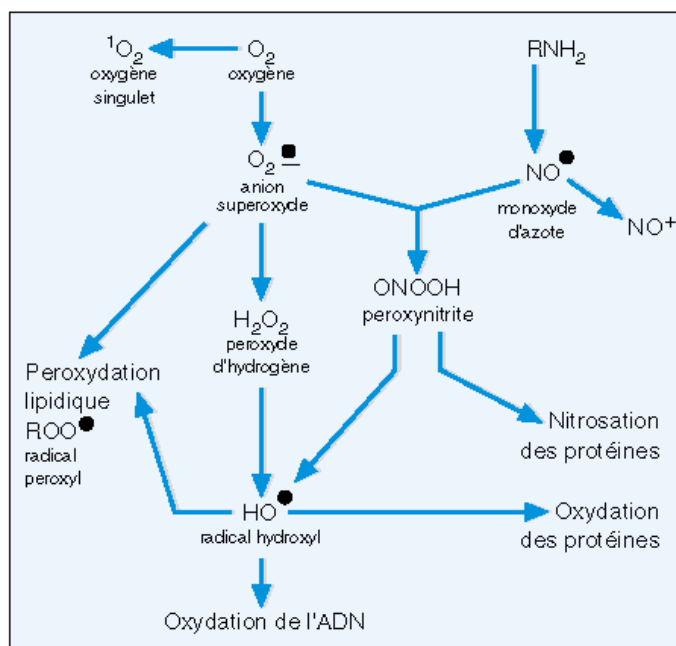


Figure 7 : Nature et relations entre les principaux radicaux libres⁴ et espèces réactives de l'azote et de l'oxygène intervenant dans le phénomène de stress oxydant (92)

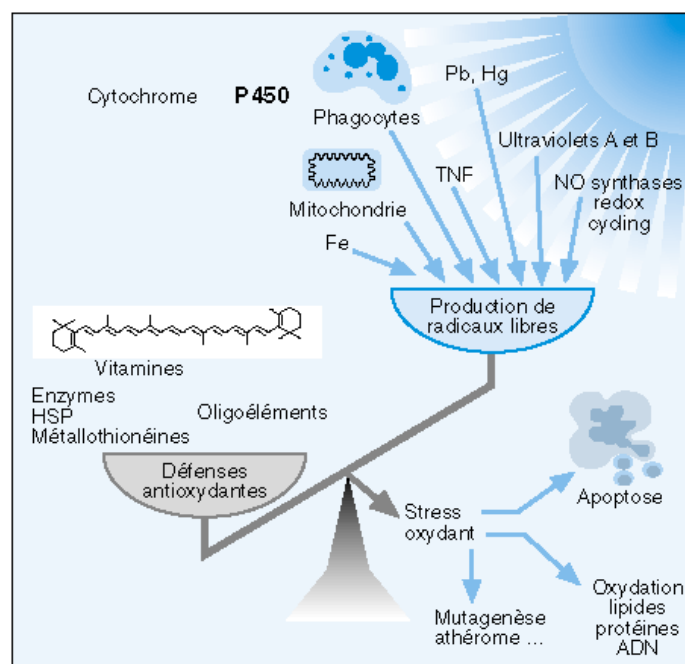


Figure 8 : Facteurs intervenant dans l'équilibre de la balance anti/pro-oxydante (TNF : facteur nécrosant des tumeurs ; HSP : protéines du choc thermique) (92)

⁴ dont l'électron non apparié est figuré par le symbole "rond noir".

B. Actions sur le système immunitaire

Les études de Moriguch (23), de Tengerdy (24), ou encore Meydani se sont concentrées sur les propriétés de la vitamine E et de ses actions sur le système immunitaire.

Comme le remarque Moriguchi (21), dans les cellules immunitaires, on sait que la teneur en α -tocophérol est plus élevée que dans les autres cellules, car la membrane cellulaire joue un rôle important dans la réponse immunitaire. Un constat clé à l'heure d'aujourd'hui où la population mondiale est vieillissante et le besoin en solution pour protéger le système immunitaire est primordial pour conserver ou allonger l'espérance de vie. Par ailleurs, l'étude de Meydani indique qu'un apport plus élevé en vitamine E est nécessaire pour maintenir les fonctions immunitaires chez les personnes âgées et améliorer la diminution des fonctions immunitaires cellulaires qui survient avec le vieillissement. Cette étude a été réalisée auprès de 32 sujets résidants dans une unité de recherche métabolique et qui ont reçu un placebo ou de la vitamine E (800 mg d'acétate de dl- α -tocophéryle) pendant 30 jours .

Cette découverte est liée à la diminution du taux sérique de vitamine E au cours du vieillissement et à l'action de la vitamine E en tant qu'antioxydant et immunostimulateur. Cette étude de Meydani *et al.* se concentre sur l'effet de la carence en vitamine E et de la supplémentation sur les réponses immunitaires chez l'animal et chez l'Homme, ainsi que sur les effets immunomodulateurs de la vitamine E au cours du vieillissement. En outre, les actions récentes de la vitamine E sur la différenciation des cellules T dans le thymus et l'augmentation anormale des fonctions immunitaires telles que l'allergie et les maladies auto-immunes sont abordées.

Différentes études montrent qu'une réduction ou carence en vitamine E peut avoir un effet négatif sur le système immunitaire. A l'inverse, l'apport supplémentaire en vitamine renforce le système immunitaire. (voir tableau 4 et 5) ci-dessous illustrent ces deux grands constats (21).

Tableau IV : Effet de carences en vitamine E sur le système immunitaire (21)

Réponse immunitaire	Résultat	Espèce(s)
Mitogenèse des lymphocytes T (LT)	Diminuée	Homme, souris, rat, cochon, chien
Production de l'interleukine-2 (IL-2)	Diminuée	Homme, rat
Mitogenèse des lymphocytes B (LB)	Diminuée	Souris, rat
Activité des lymphocytes NK	Diminuée	Souris, rat
Production d'anticorps	Diminuée	Souris
Titre d'anticorps	Diminué	Souris, poule
Phagocytose des macrophages	Diminuée	Rat
	Augmentée	Rat
Phagocytose des granulocytes	Diminuée	Homme, rat
Chimiotaxie des granulocytes	Diminuée	Homme, rat

Tableau V : Effet de l'apport supplémentaire en vitamine E sur le système immunitaire (21)

Réponse immunitaire	Résultat	Espèce(s)
Mitogenèse des lymphocytes T (LT)	Augmentée	Homme, souris, rat, cochon
	Aucun changement	Homme
Production de l'interleukine-2 (IL-2)	Augmentée	Homme, souris, rat
Activité des lymphocytes T auxiliaires	Augmentée	Souris
Mitogenèse des lymphocytes B (LB)	Augmentée	Souris, rat
Activité des lymphocytes NK	Augmentée	Souris, rat
Production d'anticorps	Augmentée	Souris, rat
Titre d'anticorps	Augmenté	Souris, rat, mouton
Sérologie	Aucun changement	Homme
Phagocytose des macrophages	Augmentée	Rat
Phagocytose des granulocytes	Augmentée	Homme
	Augmentée	Homme
Hypersensibilité de type IV (retardée)	Aucun changement	Homme

Selon Moriguchi et Muraga en cas de carence en vitamine E, la plupart des paramètres immunitaires montrent une tendance à la baisse, qui est associée à une augmentation des maladies infectieuses et à l'incidence de tumeurs. En revanche, la supplémentation⁵ en vitamine E a divers effets bénéfiques sur le système immunitaire de l'hôte. La diminution de l'immunité cellulaire avec le vieillissement ou pendant le développement du SIDA est nettement améliorée par la prise d'un régime riche en vitamine E. De plus, toujours selon ces

⁵ Apport supplémentaire.

chercheurs, la vitamine E joue un rôle important dans la différenciation des lymphocytes T immatures dans le thymus. La carence en vitamine E induit une différenciation moindre des lymphocytes T immatures, ce qui entraîne une diminution précoce de l'immunité cellulaire avec le vieillissement chez des rats spontanément hypertendus. À l'inverse, la supplémentation en vitamine E induit une différenciation plus forte des lymphocytes T immatures via une sélection positive accrue par les cellules épithéliales thymiques, ce qui entraîne une réduction de l'immunité cellulaire diminuée chez les personnes âgées. De plus, la supplémentation en vitamine E induit le rétablissement précoce de l'atrophie thymique après irradiation aux rayons X. Voici les principaux constats regroupés par l'étude à la fois globale et précise de Moriguchi et Muraga (24).

C. Actions sur les enzymes du métabolisme des médicaments

En ce qui concerne le métabolisme de la vitamine E⁶, la voie métabolique proposée des α et γ -tocophérols vers leurs CEHC respectifs repose principalement sur des données d'études *in vitro* dans lesquelles des métabolites intermédiaires ont été isolés et identifiés à partir de cellules HepG2 et de fractions subcellulaires de foie de rat incubées avec diverses formes de vitamine E (9; 10). Initialement, les tocophérols subissent une ω -oxydation de la chaîne latérale pour produire des métabolites de 130-OH-tocophérol. On suppose que la formation de 130-OH-tocophérol sera suivie de plusieurs étapes de β -oxydation conduisant à la formation de 5'-CMBHC (2,5,7,8-tétraméthyl-2-(4'-carboxy-4'-méthylbutyle) - 6 - hydroxychroman) et enfin le CEHC correspondant.

L'étape initiale d'oxydation est catalysée par le système du cytochrome P450 (CYP) des enzymes métabolisant les xénobiotiques. Des études en culture cellulaire (9) ont montré que le kétoconazole et la sésamine, inhibiteurs connus de l'activité du CYP, inhibent le métabolisme du tocophérol, alors que le traitement par la rifampicine, un inducteur du CYP3A, l'augmente le métabolisme du tocophérol. un rôle dans le métabolisme du tocophérol (11).

Des données *in vivo* soutiennent l'hypothèse selon laquelle un tocophérol module un sous-ensemble des enzymes du CYP, augmentant ainsi son propre métabolisme et empêchant l'accumulation toxique de la vitamine E.

⁶ Ce sujet a été décrit dans la partie 1.

Contrairement aux résultats ci-dessus, qui suggèrent que le CYP3A joue un rôle dans le métabolisme accéléré du tocophérol, des études (10) utilisant des microsomes d'insectes exprimant des enzymes CYP humaines recombinantes individuelles ont révélé que le CYP3A4 ne métabolisait ni le α -tocophérol ni le γ -tocophérol. Le CYP4F2 a plutôt été déterminé comme le seul CYP à métaboliser le γ -tocophérol et, dans une bien moindre mesure, le α -tocophérol, en leurs métabolites respectifs, le 13'-OH-tocophérol.

Comme indiqué ci-dessus, après l' ω -oxydation de la chaîne latérale, on pense que la vitamine E subit plusieurs étapes de β -oxydation. Cependant, la localisation subcellulaire *in vivo* des étapes de ω - et β -oxydation et des enzymes impliqués dans l'oxydation de la vitamine E n'a pas été identifiée. En fait, les produits intermédiaires de la β -oxydation proposés, autres que 5'- α -SCHLMC, n'ont pas, à ce jour, été isolés *in vivo*.

D. Action sur la cholestérolémie et le risque cardiovasculaire

L'effet de la vitamine E sur la cholestérolémie et principalement la diminution de taux de « mauvais cholestérol » LDL (*Low Density Lipoproteins*) n'est pas encore précisément démontré. L'étude de Niki E. (25) fait état des divergences de résultats et d'opinions sur la question. En effet, dans les études sur des animaux, la vitamine E s'avère couramment très efficace dans la prévention de l'athérosclérose⁷. Cependant, selon Niki (25), les études humaines sont un peu plus controversées. Si l'on résume son travail de synthèse, d'une part, 8 études différentes couvrant une période de 12 ans ont montré que la vitamine E était efficace pour prévenir l'athérosclérose chez l'Homme. Cependant 11 études réalisées sur 11 ans aboutissent à la conclusion inverse.

En effet, on constate deux points critiques qui affectent la capacité de la vitamine E à protéger les LDL de l'oxydation. Le cholestérol LDL peut s'oxyder de quatre manières différentes. Les dommages des radicaux libres sont au nombre de un, et les trois autres sont la lipoxigénase, le cytochrome P450 et l'oxygène singulet :

-La vitamine E n'est efficace que dans la lutte contre la forme radicalaire de l'oxydation.

-L'oxydation des LDL chez l'homme se produit souvent sur plusieurs années, voire plusieurs décennies. Toutefois, dans les études sur les animaux et les cellules, l'oxydation est

⁷ Accumulation de corps gras ou de cholestérol dans et sur les parois artérielles.

« artificielle » et à court terme. La principale différence entre les essais sur l'homme et l'expérimentation animale est que, en général, les essais sur l'homme commencent souvent après la modification oxydative du LDL à l'âge de 50 ans ou plus, alors que chez l'animal, la vitamine E ou un autre antioxydant est donné habituellement en même temps que l'apparition du stress oxydant ». C'est un point critique. Cela signifie que l'introduction de la vitamine E a lieu presque simultanément avec le début de l'oxydation. Cependant, chez les humains, l'oxydation se prépare lentement avant que l'on commence à prendre de la vitamine E.

La régulation de l'état réducteur et oxydant est essentielle pour la viabilité cellulaire, l'activation, la prolifération et le fonctionnement des organes. Les organismes aérobies ont des systèmes antioxydants intégrés, qui incluent des antioxydants enzymatiques et non enzymatiques qui sont généralement efficaces pour bloquer les effets nocifs des espèces réactives oxygénées (ROS, abréviation en anglais). Cependant, dans des conditions pathologiques, les systèmes antioxydants peuvent être dépassés. Le stress oxydatif contribue à de nombreuses pathologies et maladies (26; 27), notamment le cancer, les troubles neurologiques, l'athérosclérose, l'hypertension, l'ischémie / perfusion, le diabète, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, la fibrose pulmonaire idiopathique, la maladie pulmonaire obstructive chronique et l'asthme. Il est également à souligner que « la multiplicité des conséquences médicales de ce stress n'a rien de surprenant, car, selon les maladies, celui-ci se localisera à un tissu et à des types cellulaires particuliers, mettra en jeu des espèces radicalaires différentes et sera associé à d'autres facteurs variables et à des anomalies génétiques spécifiques à chaque individu. La plupart des maladies induites par le stress oxydant apparaissent avec l'âge, car le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale de radicaux.

Sous cet angle, il devient évident qu'il est plutôt irréaliste de penser qu'un an ou deux d'apport additionnel en vitamine E pourrait réparer les dommages causés par des décennies de stress oxydatif. Sur la base de ces deux constats, certains auteurs (28) ont conclu que la vitamine E pourrait être un traitement préventif et thérapeutique efficace de l'athérosclérose (voir la figure n°9) provoquée par l'oxydation des LDL si l'oxydation est provoquée par des dommages causés par les radicaux libres et si le complément est pris rapidement. D'autres comme Dotan estiment que la supplémentation de vitamine E cause plus d'effets négatifs que positifs.

Pour illustrer ces différents éléments, nous nous arrêtons sur une étude empirique menée par Leonard sur les effets de la vitamine E sur les taux de cholestérol des patients atteints d'hypercholestérolémie⁸ recevant des statines. Dans cet essai prospectif randomisé, à simple insu et contrôlé par placebo, « les patients qui prenaient de la lovastatine ou de la simvastatine pour un diagnostic principal d'hypercholestérolémie ont été soumis à un placebo pendant deux semaines, puis randomisés pour recevoir un supplément de 400 UI de vitamine E ou un placebo correspondant après le dîner pendant huit semaines, suivi d'une période de sevrage de deux semaines ».

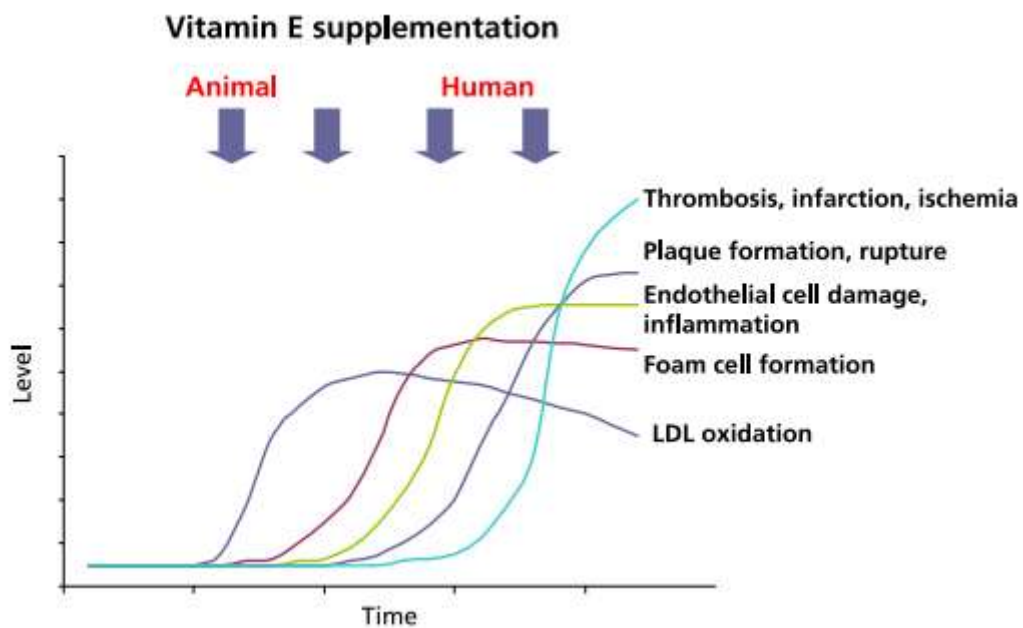


Figure 9 : Progression de l'athérosclérose et de la supplémentation en vitamine E (9)

Les chercheurs ont trouvé que l'apport additionnel en vitamine E augmentait auprès des patients suivis les concentrations plasmatiques d' α -tocophérol « environ 1,6 fois et l'excrétion de son métabolite urinaire a été multipliée par 4 de manière significative entre les semaines 2 et 6 ($p < 0,001$ pour les deux comparaisons) ». Au cours de la période de supplémentation de huit semaines, ils n'ont détecté aucune différence statistiquement significative de la fraction de cholestérol lipoprotéique entre les groupes. Cependant, ils noteront une diminution de 6% du cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL) qui a été

⁸ Cholestérolémie élevée

détectée dans le groupe vitamine E de la semaine 2 à la semaine 6 ($p < 0,05$), mais cette diminution n'a pas été suffisante pour modifier le rapport de risque cardiaque : « Ni l'activité du cytochrome P-450 isoenzyme (CYP) 3A (telle que mesurée par l'hydroxylation du cortisol urinaire) ni l'activité de la protéine de transfert de l'ester de cholestérol (CETP) n'ont été significativement modifiées au cours de l'étude ». En conclusion à leur étude, l'apport additionnel en vitamine E n'a pas affecté les niveaux de cholestérol total ou de lipoprotéines de faible densité chez les patients recevant de la lovastatine ou de la simvastatine. Une diminution faible, mais significative des taux de cholestérol HDL a été observée dans le groupe recevant une supplémentation en vitamine E au cours de la période de supplémentation, mais cette diminution n'était plus significativement différente de celle du groupe placebo deux semaines après le complément.

In fine, il est difficile de déterminer l'apport réel ou les actions de la vitamine E sur le cholestérol. Des études complémentaires et ciblées sont nécessaires pour mesurer l'influence de cette vitamine sur le « mauvais cholestérol ».

Nous allons revenir sur l'athérosclérose. Il s'agit d'une maladie de la paroi artérielle qui se produit au niveau des sites sensibles dans les principales artères. Elle est initiée par une rétention, une oxydation et une modification des lipides, qui provoquent une inflammation chronique, entraînant une thrombose ou une sténose. Les lésions athéroscléreuses peuvent provoquer une sténose avec une ischémie distale potentiellement mortelle ou peuvent déclencher une occlusion thrombotique des artères principales du cœur, du cerveau, des jambes et d'autres organes.

Les lésions commencent au niveau de la paroi interne des artères - l'intima - et touchent progressivement tout le mur artériel, y compris les médias et les adventices (voir figure n°11). Plusieurs facteurs de risque peuvent intensifier ou provoquer l'athérosclérose en raison de leurs effets sur les particules de lipoprotéines de basse densité (LDL) et de l'inflammation. Les facteurs de risque les plus fréquents sont l'hypertension, le tabagisme, le diabète sucré, l'obésité et les prédispositions génétiques ; les détails moléculaires de leur fonctionnement ne sont pas encore connus.

Notre connaissance des principales caractéristiques de l'athérosclérose humaine repose en grande partie sur des études de lésions des artères coronaires, avec des contributions importantes d'études portant sur des lésions très similaires au niveau des artères carotides et de l'aorte. Des études sur l'athérosclérose expérimentale chez diverses espèces animales, en

particulier chez des souris manipulées génétiquement, ont permis d'identifier des contributions de composants du métabolisme lipidique, de composants de la réponse inflammatoire et de divers types de cellules dans la lésion. Ces études chez l'animal ont démontré que les processus inflammatoires régulent étroitement les processus de développement des lésions, avec des contributions significatives des processus immunitaires adaptatifs et innés (38; 39).

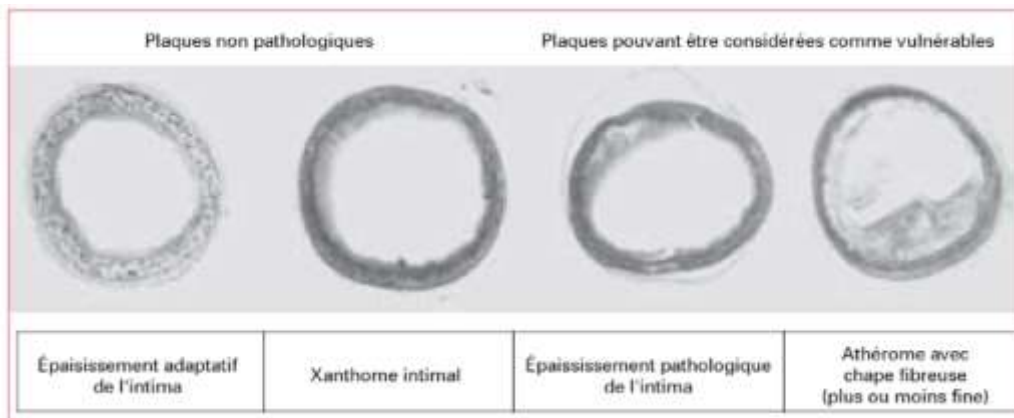


Figure 10 : Différents stades de l'athérome coronaire, de la plaque non pathologique à la plaque instable

E. Rôle cardioprotecteur (propriétés anti-inflammatoires, antiplaquettaires et vasodilatatrices)

Revenons sur les études de Leger (13) et Traber (19) qui mettent en évidence dans leur synthèse le rôle que peut avoir la prise de vitamine E sur le cœur et en particulier les maladies cardiovasculaires. Une étude de Sébastien Czernichow *et al.* (31) indique par ailleurs les essais de prévention primaire dans les maladies cardiovasculaires (voir figure n°10, à la page suivante). De cette synthèse, on peut faire les constats suivants :

- Réduction de la mortalité totale et de l'incidence des maladies cérébrovasculaires (Étude Linxian).
- Réduction de la mortalité d'origine cardiaque ischémique et vasculaire cérébrale, augmentation du risque d'hémorragie sous-arachnoïdienne et diminution du risque d'infarctus cérébral (pour la vitamine E). Augmentation de la mortalité d'origine cardiaque ischémique, par AVC et du risque d'hémorragie intracérébrale (β -carotène) (Étude ATBC).

- Aucun effet sur l'incidence d'infarctus myocardique inaugural non mortel et sur l'incidence des pathologies cardiaques mortelles (Étude ATBC - bis).
- Aucun effet sur l'incidence d'infarctus myocardique, sur l'incidence de l'AVC et sur la mortalité d'origine cardiovasculaire (β -carotène ou vitamine E) (Étude WHS).
- Aucun effet sur l'incidence de la mortalité d'origine cardiovasculaire, sur l'incidence de l'infarctus myocardique et de l'AVC. Aucun effet sur les pathologies vasculaires (Étude PHS).
- Arrêt prématuré, car effet bénéfique de l'aspirine ; aucun effet de la vitamine E (Étude PPP).
- Aucun effet sur les cardiopathies ischémiques (Étude Suvimax).

Essais (références)	Sujets	Suivi	Doses utilisées de supplémentation vitaminique
Linxian [35]	29 584 sujets en Chine	5,2 ans	30 mg de vitamine E, 50 μ g de sélénium, 15 mg de β -carotène
ATBC [39, 59]	29 133 hommes fumeurs en Finlande	6,1 ans	50 mg vitamine E et/ou 20 mg de β -carotène
ATBC [40]	27 271 hommes fumeurs en Finlande	6,1 ans	50 mg vitamine E et/ou 20 mg β -carotène
WHS [43]	39 876 femmes professionnelles de santé (USA)	4,1 ans	100 mg d'aspirine et/ou 600 UI de vitamine E et/ou 50 mg de β -carotène
PHS [41]	22 071 hommes médecins (USA)	12 ans	50 mg de β -carotène et/ou 325 mg d'aspirine (en alternance)
PPP [44]	4 495 sujets en Italie avec un facteur de risque cardiovasculaire	3,6 ans	100 mg aspirine et/ou 300 mg vitamine E
SUVIMAX [45]	12 735 sujets en France	8 ans	120 mg de vitamine C, 30 mg de vitamine E, 6 mg de β -carotène, 100 μ g de sélénium et 20 mg de zinc

Figure 11 : Essais de prévention primaire dans les maladies cardiovasculaires (31)

En conclusion de cette synthèse, les auteurs Czernichow *et al.* constatent que « Les essais d'intervention, randomisés et contrôlés sur des populations à risque élevé (gros fumeurs ou travailleurs exposés à l'amiante) et basés sur une mono-supplémentation à dose élevée n'ont pas montré leur intérêt. De plus, certains essais ont même montré un risque plus élevé de cancer dans le groupe supplémenté. [...] Il semble donc qu'un risque plus faible de ces maladies puisse être montré par une consommation de multiples nutriments, à dose nutritionnelle et en combinaison, comme dans une alimentation équilibrée » (31).

PARTIE 3 : LA SUPPLÉMENTATION EN VITAMINE E

La vitamine E se trouve naturellement dans certains aliments, notamment les huiles végétales, les céréales, la viande, la volaille, les œufs, les fruits, les légumes et l'huile de germe de blé. En outre, la vitamine E peut être ajoutée à d'autres aliments et est également disponible sous forme de complément alimentaire.

À l'état naturel, la vitamine E existe sous huit formes chimiques (α , β , γ et δ -tocophérol et α , β , γ et δ -tocotriénol). Ces différentes formes ont des niveaux d'activité biologique variables. L' α -tocophérol est la seule forme reconnue pour répondre aux besoins de l'homme.

La supplémentation en vitamine E est utilisée dans différentes situations (13) employée pour traiter la carence en vitamine E, ce qui est rare, mais peut survenir chez les personnes atteintes de certains troubles génétiques (notamment l'ataxie avec déficit isolé en vitamine E) et chez les prématurés de très faible poids. Certaines personnes utilisent la vitamine E pour traiter et prévenir les maladies du cœur et des vaisseaux sanguins (33), notamment l'infarctus du myocarde, ou encore les douleurs à la poitrine de type angor et aux jambes en raison de l'obstruction des artères et l'hypertension.

Comme détaillé dans les points suivants, la supplémentation en vitamine E est également utilisée dans d'autres pathologies :

- Le diabète et ses complications.
- Prévention du cancer, en particulier des cancers du poumon et de la bouche chez les fumeurs, du cancer colorectal et polypes, et du cancer de l'estomac, de la prostate et du pancréas. Ce
- Dans le traitement de maladies neurodégénératives et du système nerveux : la maladie d'Alzheimer et d'autres démences, la maladie de Parkinson, les crampes nocturnes, le syndrome des jambes sans repos et l'épilepsie.
- Chorée de Huntington et dans d'autres affections des nerfs et des muscles.

Chez la femme, la vitamine E pourrait prévenir les complications en fin de grossesse en raison d'hypertension artérielle (pré-éclampsie), du syndrome prémenstruel (SPM), de règles douloureuses, du syndrome ménopausique, des bouffées de chaleur associées au cancer du sein et des kystes mammaires.

Parfois, la supplémentation en vitamine E est également utilisée pour atténuer les effets indésirables de traitements médicaux tels que la dialyse et les radiations. Elle est également utilisée pour réduire les effets secondaires indésirables de certains médicaments tels que la perte de cheveux chez les personnes prenant de la doxorubicine et les dommages aux poumons de ceux prenant de l'amiodarone.

En outre, la vitamine E est parfois utilisée pour améliorer l'endurance physique, augmenter l'énergie, réduire les dommages musculaires après l'effort et améliorer la force musculaire. La vitamine E est également utilisée pour traiter les cataractes, l'asthme, les infections respiratoires, les troubles cutanés, le vieillissement cutané, les coups de soleil, la fibrose kystique, la stérilité, l'impuissance, le syndrome de fatigue chronique (SFC), les ulcères peptiques, ainsi que pour la prévention des allergies.

Enfin, la vitamine E est retrouvée dans des préparations dermatos pour ses effets anti-rides et protection pour se protéger contre les effets cutanés des produits chimiques utilisés pour le traitement du cancer (chimiothérapie). (14)

Dans le cadre de ces différentes utilisations, il est important de mettre en évidence les formes et les dosages conseillés de la vitamine E, ses indications médicales, ainsi que ses effets néfastes et risques.

Une recherche a souligné qu'il n'existait aucun effet indésirable lié à la consommation de vitamine E dans les aliments. Cependant, des doses élevées d' α -tocophérol peuvent provoquer une hémorragie et interrompre la coagulation sanguine chez les animaux. Des données *in vitro* suggèrent que des doses élevées inhibent l'agrégation plaquettaire. Deux essais cliniques ont révélé une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique chez les participants prenant de l' α -tocophérol. Étant donné que la majorité des patients de la seconde étude prenaient également de l'aspirine, cette découverte pourrait indiquer que la vitamine E a tendance à causer des saignements.

Deux méta-analyses d'essais randomisés ont également soulevé des questions sur la sécurité des doses importantes de vitamine E, y compris des doses inférieures à l'ATM. Ces méta-analyses ont associé la supplémentation à des augmentations faibles, mais statistiquement significatives de la mortalité toutes causes confondues. Une analyse a révélé un risque accru de décès à des doses de 400 UI / jour, bien que le risque ait commencé à augmenter à 150 UI. Dans l'autre analyse d'études portant sur des suppléments

d'antioxydants pour la prévention des maladies, les essais de la plus haute qualité ont révélé que la vitamine E, administrée seule (plage de doses allant de 10 UI à 5 000 UI / jour; moyenne de 569 UI) ou combinée à quatre autres antioxydants au maximum, ont entraîné une augmentation significative du risque de mortalité.

Les implications de ces analyses sur les effets indésirables potentiels des compléments de vitamine E à fortes doses ne sont pas claires. Les participants aux études incluses dans ces analyses étaient généralement d'âge moyen ou âgés et souffraient de maladies chroniques ou de facteurs de risque connexes. Ces participants ont souvent consommé d'autres suppléments en plus de la vitamine E. Certaines des études analysées ont eu lieu dans des pays en développement où les carences nutritionnelles sont fréquentes. Un examen du sous-ensemble d'études dans lesquelles des suppléments de vitamine E ont été administrés à des personnes en bonne santé pour la prévention primaire des maladies chroniques n'a révélé aucune preuve convaincante de l'augmentation de la mortalité par ces suppléments.

Cependant, comme indiqué précédemment, les résultats du grand essai SELECT montrent que les suppléments de vitamine E (400 UI / jour) peuvent nuire aux hommes adultes de la population étudiée en augmentant leur risque de cancer de la prostate. Des études de suivi évaluent si le risque de cancer était associé aux niveaux de base de vitamine E et de sélénium dans le sang avant la supplémentation et si des modifications dans un ou plusieurs gènes pourraient augmenter le risque de cancer de la prostate chez l'homme lorsqu'il prend de la vitamine E.

A. Formes et dosage conseillé

De nombreuses sociétés savantes (37; 38) recommandent d'apporter des antioxydants, notamment de la vitamine E, en adoptant un régime alimentaire bien équilibré et riche en fruits, en légumes et en grains entiers plutôt que de prendre des suppléments, jusqu'à ce que l'on connaisse davantage les risques et les avantages de la prise de suppléments.

Cependant, la supplémentation en vitamine E peut être prescrite selon les formes et des dosages bien précis.

1. Formes de la vitamine E dans les compléments alimentaires

La vitamine E est présente, à l'état naturel, dans de nombreux aliments. Les noix, les graines et les huiles végétales comptent parmi les meilleures sources d' α -tocophérol. Des quantités importantes sont disponibles dans les légumes à feuilles vertes et les céréales enrichies (39). Dans les régimes, la plupart des vitamines E se présentent sous forme de tocophérol gamma provenant de soja, de canola, de maïs et d'autres huiles végétales et produits alimentaires. Aussi, « d'après l'enquête INCA2, les principaux aliments contributeurs de vitamine E pour les adultes français sont les huiles (26 %), la margarine (8,2 %), les légumes (6,8 %) et les fruits (5,8 %). » (40)

Les suppléments de vitamine E ne fournissent généralement que de l' α -tocophérol, bien que certains produits contiennent d'autres tocophérols et même des tocotriénols. Sous sa forme naturelle, l' α -tocophérol est un stéréo-isomère. En revanche, l' α -tocophérol produit par synthèse contient des quantités égales de ses huit stéréo-isomères possibles ; le sérum et les tissus ne maintiennent que quatre de ces stéréo-isomères (41). Une quantité donnée d' α -tocophérol synthétique n'a donc que la moitié moins d'activité que la même quantité (en poids en mg) de la forme naturelle. C'est pourquoi on « exprime l'activité vitamine E totale d'un aliment en équivalents α -tocophérol (EAT). »

Il est à noter qu'un être humain a besoin d'environ 50% d'UI (Unité Internationale) d' α -tocophérol synthétique provenant de suppléments diététiques et d'aliments enrichis pour obtenir la même quantité de nutriment que sous leur forme naturelle. (42)

La plupart des suppléments de vitamine E fournissent au moins 100 UI de nutriments. Ces taux sont nettement plus élevés que les apports nutritionnels conseillés (ANC) (voir le paragraphe suivant). Cependant, une étude effectuée sur la population du Val-de-Marne indique que 40 à 90% des personnes sont en dessous des deux tiers des ANC, et jusqu'à 17 % en dessous du tiers. Au sein de la population française, les déficits en vitamine E sont donc répandus.

⁹ * DV = Daily Value

L' α -tocophérol dans les compléments alimentaires et les aliments enrichis est souvent estérifié afin de prolonger sa durée de vie tout en protégeant ses propriétés antioxydantes. L'organisme hydrolyse et absorbe ces esters (acétate d' α -tocophéryle et succinate) aussi efficacement que l' α -tocophérol (41).

2. Apports nutritionnels conseillés

L'ANC pour la vitamine E est de 12 mg par jour d'EAT. Cette recommandation avait été émise par Dupin et al. (43) fondée sur la consommation moyenne observée dans la population. En outre, il existe une limite à ne pas dépasser. Elle est de 52 mg par jour d'EAT, au-delà de laquelle de sécurité on peut observer des effets délétères comme l'asthénie ou hémorragies cérébrales (rares), notamment en cas d'hépatopathie cholestatique (diminution de l'excretion biliaire).

Il est également à noter que « l'IOM s'est appuyé sur les résultats d'études *in vitro* montrant qu'une concentration plasmatique d' α -tocophérol inférieure à 12 $\mu\text{mol/L}$ était associée à une hémolyse induite par le peroxyde d'hydrogène supérieure à 12 %, valeur considérée comme normale (45). Sur la base d'études d'intervention, l'IOM a considéré qu'un apport de 12 mg/j au moins était nécessaire pour atteindre cette concentration plasmatique. Le besoin a donc été fixé à 12 mg/j sans distinction de sexe, et la référence pour la population à 15 mg/j en tenant compte d'un coefficient de variation du besoin de 10 %. » (40)

Cependant, l'ANC dépend d'autres facteurs, à savoir l'âge et le sexe. Ainsi, le tableau présenté à la page suivante (voir tableau n°6) reprend ces différents ANC pour la vitamine E.

Tableau VI : Tableau 5 : ANC pour la vitamine E selon l'âge et le sexe en mg/j (en fonction des études de références) (40)

	Afssa (2001)	D-A-CH (2015)	Efsa (2015)	IOM (2000)	NHMRC (2006)	NCM (2014)	OMS (2004)
Hommes							
âge	20-65	- 25 ans +25 ans	+ de 18	19-+70	19-65	+ de 18	19-65
BNM	ND	ND	ND	12	ND	6	10 ^a
Référence populationnelle	12*	15*	13*	15	10*	10	ND
Femmes							
âge	20-54	19-65	+ de 18	19-50	19-50	+ 18	19-50
BNM	ND	ND	ND	12	ND	5	7,5 ^a
Référence populationnelle	12*	12*	11*	15	7*	8	ND

* Apport satisfaisant

^a Les données sont insuffisantes pour déterminer une RNP, il s'agit ici de la meilleure estimation du besoin (« best estimates requirements »).

ND : Non défini

Apport maximal tolérable de vitamine E (α -tocophérol)

L'apport maximal tolérable d'un supplément est la quantité maximale que la plupart des gens peuvent prendre en toute sécurité.

L'association « Food and Nutrition Board » a établi une liste d'apport maximal tolérable (AMT) pour la vitamine E en fonction du potentiel d'effets hémorragiques (voir tableau n°7). Les AMT s'appliquent à toutes les formes d' α -tocophérol supplémentaire, y compris les huit stéréoisomères présents dans la vitamine E de synthèse. Pour des doses allant jusqu'à 1 000 mg / jour (1 500 UI / jour de la forme naturelle ou 1 100 UI / jour de la forme synthétique), les adultes semblent être en sécurité, bien que les données soient limitées et basées sur de petits groupes de personnes prenant au moins 2 000 UI pendant quelques semaines ou quelques mois. Des apports à long terme supérieurs à l'AMT augmentent le risque d'effets délétères sur la santé (34).

Tableau VII : Apport maximal tolérable (AMT) pour la vitamine E (34)

Âge	Homme	Femme	Grossesse	Lactation
1–3 ans	200 mg (300 IU)	200 mg (300 IU)		
4–8 ans	300 mg (450 IU)	300 mg (450 IU)		
9–13 ans	600 mg (900 IU)	600 mg (900 IU)		
14–18 ans	800 mg (1,200 IU)	800 mg (1,200 IU)	800 mg (1,200 IU)	800 mg (1,200 IU)
19 ans et +	1,000 mg (1,500 IU)	1,000 mg (1,500 IU)	1,000 mg (1,500 IU)	1,000 mg (1,500 IU)

Selon l'ANSES, « en s'appuyant sur des études de coagulation chez l'homme qui n'ont montré aucun effet sur le temps de saignement jusqu'à une supplémentation de 537 mg/j, en appliquant à cette dose un facteur de sécurité de 2 et en arrondissant à la centaine supérieure, l'EFSA reprend ses conclusions 2006 et propose une LSS (Limites Supérieures de Sécurité) de 300 mg/j (d'équivalent d' α -tocophérol). » (40)

3. Besoins spécifiques pour les femmes enceintes et femmes allaitant

Les suppléments de vitamine E peuvent être nocifs s'ils sont pris en début de grossesse. Une étude a montré que les femmes prenant une supplémentation en vitamine E au cours des 8 premières semaines de grossesse présentaient une augmentation de 1,7 à 9 fois des malformations cardiaques congénitales. Il a été constaté que les mères de bébés atteints de malformations cardiaques avaient consommé de plus grandes quantités de vitamine E - une moyenne de 13,3 mg par jour - par rapport à 12,6 mg consommés par des mères en bonne santé. Notons que cette recherche fait suite à une étude réalisée en 2006 qui suggérait que l'apport en vitamine E doublait le taux de mortalité, entraînait un faible poids à la naissance et une augmentation des problèmes de santé du nouveau-né.

Cependant, certaines études (59) ont démontré que la supplémentation en vitamine E permettait d'améliorer l'état des nouveau-nés à la naissance en réduisant le nombre de cas de prématurité.

Aussi, la supplémentation de la femme enceinte dans le but d'augmenter préventivement le niveau plasmatique de la vitamine E chez le fœtus et le nouveau-né s'est avérée sans effet.

Ainsi, il est important de savoir quel est le dosage conseillé de vitamine E pour les femmes enceintes et femmes allaitantes. Dans un contexte d'incertitude, il apparaît que le dosage en vitamine E supplémenté demeure de 12 mg par jour, tant pendant la grossesse que pendant l'allaitement.

Cependant une publication récente de Rumbold et al. dans la revue Cochrane (44) conclut que « les données ne permettent pas de soutenir l'utilisation systématique de la supplémentation en vitamine E, en association avec d'autres compléments, pour la prévention de la mortinatalité, du décès néonatal, de l'accouchement prématuré, de la pré-éclampsie, des RPM avant terme ou à terme, ou de la mauvaise croissance fœtale. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer le rôle possible de la vitamine E dans la prévention du décollement placentaire. Il n'y avait aucune preuve convaincante que la supplémentation en vitamine E en association avec d'autres compléments génère d'autres effets importants, bénéfiques ou délétères. »

B. Indications médicales de la vitamine E dans situations pathologiques

La vitamine E est un antioxydant qui peut aider à protéger nos cellules contre les dommages engendrés par leur oxydation. En effet, un processus d'oxydation et de vieillissement accéléré a lieu dans notre corps lorsque les cellules sont exposées à des radicaux libres. Ainsi, sachant que la vitamine E est un puissant antioxydant, elle est employée pour réduire les dommages causés par les radicaux libres et ralentir le processus de vieillissement de nos cellules.

Au regard des rôles physiologiques de la vitamine E, notamment son rôle antioxydant, les chercheurs ont étudié l'utilisation de la vitamine E dans le traitement de diverses maladies dégénératives, notamment :

- Le rigidification des artères,
- L'hypertension artérielle,
- Les maladies cardiaques,
- Le cancer.

Plusieurs études ont montré que la vitamine E était associée à une diminution du risque de maladie chronique. Dans une étude sur la santé des femmes, un essai de prévention sur 10 ans mené auprès de femmes autrement en bonne santé a révélé que la vitamine E à 600 UI diminuait la mortalité cardiovasculaire de 24% et chez les femmes de plus de 65 ans de 49%.

Dans deux autres études, les résultats indiquent que le traitement antioxydant avec les vitamines E et C a ralenti la progression de l'athérosclérose dans l'épaisseur de l'intima des artères coronaires et carotides chez les patients hypercholestérolémiques et chez les transplantés cardiaques.

Selon l'étude Cache County, l'utilisation d'antioxydants (vitamine E > 400 UI et vitamine C > 500 mg) était associée à une prévalence réduite de la maladie d'Alzheimer chez les personnes âgées.

En outre, il apparaît que l'utilisation régulière de suppléments de vitamine E pendant 10 ans ou plus était associée à un risque plus faible de mortalité par maladie neurodégénérative, la sclérose latérale amyotrophique (maladie de Lou Gehrig).

Bien que l'ANC en vitamine E soit de 12 mg par jour, des suppléments de vitamine E sont disponibles dans le commerce à des doses bien plus élevées (de 100 à 1 000 UI). Les interactions médicament-nutriments suscitent de plus en plus d'inquiétude, car les compléments alimentaires peuvent avoir de puissants effets indésirables. Dans les points suivants, nous détaillons donc les nombreuses indications médicales de la vitamine E, en soulignant les résultats des études réalisées sur le sujet. Quant à eux, les effets néfastes et les risques sont présentés dans les derniers points de cette partie.

1. Carence en vitamine E

L'organisme a besoin de la vitamine E pour fonctionner, ce qui en fait une vitamine essentielle (45). Elle est liposoluble. Par conséquent, il faut que les matières grasses du régime alimentaire soient bien absorbées. La vitamine E est principalement stockée dans le foie avant d'être libérée dans le sang pour être utilisée.

La carence en vitamine E est rare et résulte généralement d'une condition sous-jacente. Certains prématurés ont également des taux faibles en vitamine E.

La valeur physiologique est généralement comprise entre 5,5 et 17/ L. Cette valeur peut être différente pour les prématurés et les enfants de moins de 17 ans. Ces taux peuvent également varier selon la littérature mais il est établi que lorsqu'un adulte possède moins de 4 mg / L de vitamine E dans le sang, il nécessite généralement une supplémentation.

Un taux bas de vitamine E peut entraîner :

- Une faiblesse musculaire : La vitamine E est essentielle au système nerveux central. Elle fait partie des principaux antioxydants de l'organisme et une carence entraîne un stress oxydatif pouvant entraîner une faiblesse musculaire.
- Des problèmes de coordination et de marche : Une déficience peut provoquer la perte de certains neurones, appelés cellules de Purkinje présentes dans le cervelet (régulation de la posture et de la motricité).
- Des engourdissements et picotements : Les fibres nerveuses endommagées peuvent empêcher les nerfs de transmettre correctement les signaux. Ce qui entraîne ces sensations, également appelées neuropathie périphérique.
- Une détérioration de la vision : Une carence en vitamine E peut affaiblir les récepteurs de la lumière dans la rétine et dans d'autres cellules de l'œil. Cela peut entraîner une perte de vision au fil du temps.
- Des problèmes du système immunitaire : Certaines recherches suggèrent qu'un manque de vitamine E peut inhiber les cellules immunitaires. Les personnes âgées peuvent être particulièrement à risque.

La faiblesse musculaire et les difficultés de coordination sont des symptômes neurologiques qui indiquent des dommages aux systèmes nerveux central et périphérique. Le système périphérique est le réseau de nerfs situés au-delà du cerveau et de la moelle épinière.

Ces neurones transmettent des messages dans tout le corps. Quant à lui, le système nerveux central communique entre le cerveau et la moelle épinière. Les gaines des neurones sont principalement composées de graisses. Lorsque le corps a trop peu de vitamine E, il contient moins d'antioxydants qui protègent ces graisses et la fonction du système nerveux se dégrade.

Les causes de carence en vitamine E peuvent être multiples. Il s'agit, notamment, de (46) :

- La génétique : La carence en vitamine E est fréquente dans certaines familles. En savoir plus sur les antécédents familiaux peut faciliter le diagnostic de certaines maladies héréditaires rares. Deux de ces maladies, l'abétalipoprotéïnémie congénitale et la carence familiale isolée en vitamine E (ou ataxie avec déficience isolée en vitamine E), sont chroniques et entraînent des taux de vitamine E extrêmement bas.
- Les conditions de santé : La carence en vitamine E peut également résulter de maladies qui réduisent considérablement l'absorption des graisses. En effet, le corps a besoin de graisse pour absorber correctement la vitamine E. Certaines de ces maladies incluent :
 - La pancréatite chronique ;
 - La maladie coeliaque ;
 - La maladie choléstatique du foie ;
 - La fibrose kystique.

La carence est également fréquente chez les nouveau-nés et les bébés nés prématurément qui ont un poids de naissance plus faible et moins de graisse (44). Les prématurés sont particulièrement à risque, car un tube digestif immature peut interférer avec l'absorption des graisses et de la vitamine E. Les carences en vitamine E chez ces nourrissons peuvent également entraîner une anémie hémolytique, qui détruit les globules rouges.

En cas de carence en vitamine E, la supplémentation en vitamine E est souvent efficace (47). Pour les nouveau-nés et bébés prématurés, la pratique actuelle consiste à fournir une supplémentation en vitamine E par le biais d'un tube dans l'estomac. Si nécessaire, elle peut également être administrée par voie intraveineuse. Bien qu'une dose puisse augmenter suffisamment les taux sanguins de vitamine E, plusieurs doses peuvent être nécessaires.

Enfin, les enfants et les adultes souffrant de déficiences causées par des maladies héréditaires nécessitent une supplémentation en doses élevées de vitamine E. La

supplémentation peut arrêter la progression de la maladie. Lorsque le déficit est détecté tôt, il peut prévenir les symptômes neurologiques.

2. Prévention des maladies cardiovasculaires

Les tocotriénols, un groupe de stéréoisomères de la vitamine E, présentent de nombreux avantages pour la santé, notamment leur capacité à abaisser le taux de cholestérol, ainsi que des activités anticancéreuses et suppressives des tumeurs. Plusieurs études (48; 49) ont déterminé les capacités cardioprotectrices des tocotriénols.

Tant dans les expériences de perfusion aiguë que dans les modèles chroniques, les tocotriénols atténuent les lésions d'ischémie-reperfusion myocardique, l'athérosclérose¹⁰ et la réduction des arythmies ventriculaires. Outre le rôle antioxydant des tocotriénols, il semble que la cardioprotection à médiation par les tocotriénols soit également obtenue par l'effet de preconditionnement, la meilleure méthode de cardioprotection jamais conçue à ce jour.

Par conséquent, les tocotriénols répondent probablement à la définition d'un agent de preconditionnement pharmacologique et offrent une formidable opportunité de faire des tocotriénols une option thérapeutique importante pour le système cardiovasculaire.

Les tocotriénols se trouvent principalement dans l'endosperme de la graine de presque tous les monocotylédones, tels que le blé, le riz, l'avoine, le seigle et le cerisier. Dans certains dicotis, l'endosperme contient également des tocotriénols. Ils sont également présents dans certaines espèces d'Apiaceae et également certaines espèces de Solanaceae telles que le tabac. Les tocotriénols ne peuvent pas être présents dans les endospermes, mais sont toujours présents sous la forme d'un mélange de tocophérol et de tocotriénol. C'est pourquoi les chercheurs utilisent normalement la fraction riche en tocotriénols (TRF), le rapport entre les tocotriénols et les tocophérols.

Le TRF de l'huile de son de riz (90:10) est le maximum identifié jusqu'à présent. Dans cette huile particulière, à part les quatre isoformes normales de tocotriénols, on trouve également deux nouvelles isoformes, le desmo et le didesmo-tocotriénols. L'extrait d'huile de palme brute du fruit d'*Elaeis guineensis* contient également une concentration plus élevée de TRF, presque 80:20. Normalement, les principaux composants de l'extrait de TRF issu de la

¹⁰ Cet aspect sera discuté dans le point 6.

palme contiennent principalement 36% de γ -tocotriénol, 26 à 30% de tocotriénol et 20 à 22% de tocophérol et 12% de tocotriénol.

Une alimentation riche en tocotriénols, notamment des tocotriénols alimentaires issus d'une TRF de l'huile de palme, a réduit la concentration de cholestérol plasmatique et d'apolipoprotéine B, de facteur plaquettaire 4 et de thromboxane B2, indiquant sa capacité à protéger contre l'agrégation plaquettaire et le dysfonctionnement endothélial. L'huile de palme rouge est l'une des sources les plus riches en caroténoïdes. Avec la vitamine E, les tocotriénols et l'acide ascorbique présents dans cette huile, cette dernière représente un puissant réseau d'antioxydants, qui peut protéger divers tissus et cellules contre les dommages oxydatifs (51).

Dans le cadre d'une étude sur les cœurs de rat, on a constaté que le tocotriénol était plus efficace que le tocophérol pour la protection contre le stress oxydatif induit par l'ischémie-reperfusion. Les tocotriénols se révèlent plus efficaces dans la protection du système nerveux central que le tocophérol (48).

Étant donné que les maladies cardiovasculaires contribuent de manière importante à la morbidité et à la mortalité, elles pèsent de plus en plus sur l'économie de nombreux pays. Divers facteurs ont été identifiés comme causes possibles de différentes maladies cardiaques telles que l'insuffisance cardiaque et la cardiopathie ischémique. Cependant, les tocotriénols sont très mal étudiés comparés aux tocophérols. C'est pourquoi il existe très peu de preuves de l'effet cardioprotecteur des tocotriénols, alors que l'effet cardioprotecteur des tocophérols est considérable.

En ce qui concerne les effets des tocotriénols dans les maladies cardiaques ischémiques, plusieurs études se sont penchées sur cette question. L'ischémie est une étape où il n'y a pas de circulation sanguine dans une cellule ; comme le sang est le seul vecteur d'air ou d'oxygène, les cellules subissent beaucoup de stress en raison du manque d'oxygène. Lorsque ce type de situation se présente dans le cœur, la maladie est appelée maladie cardiaque ischémique. Outre le dépôt de plaques d'athérosclérose, le stress oxydatif est également considéré comme l'une des principales causes de cardiopathie ischémique.

L'excellente propriété d'élimination des radicaux libres des tocotriénols atténue mieux le stress oxydatif par rapport aux tocophérols. C'est pourquoi les chercheurs ont considéré les

tocotriénols comme une meilleure option thérapeutique contre les cardiopathies ischémiques par rapport aux tocophérols.

On a constaté que les γ -tocotriénols agissaient comme un agent de préconditionnement du myocarde en activant l'expression de l'eNOS. L'eNOS est considéré comme l'une des principales causes du générateur de NO intracellulaire. Ce NO continue ensuite la vasodilatation et protège le cœur de la phase ischémique. En raison de la propriété de régulation eNOS, le γ -tocotriénol est maintenant considéré comme un agent de préconditionnement pharmacologique important. Dans une étude, il a été démontré pour la première fois que les effets bénéfiques du tocotriénol dérivé de l'huile de palme sont dus à sa capacité à réduire l'activation de c-Src, qui est liée à la stabilisation des protéasomes, principalement les 20S et 26S. Les tocotriénols ont une demi-vie extrêmement courte ; après ingestion orale, ils ne sont pas reconnus par la protéine de transport de l' α -tocotriénol, ce qui explique également leur faible biodisponibilité. Pour cette raison, le TRF a été utilisé dans une expérience pour déterminer ses effets immédiats sur le myocarde reperfusé ischémique. Les résultats indiquent que le tocotriénol bloque facilement l'augmentation de l'activation de la kinase Src et de l'inactivation du protéasome induite par l'ischémie-reperfusion, procurant ainsi une cardioprotection. Après cette observation, une autre étude du même groupe, mais cette fois-ci avec gavage de la TRF dérivée de l'huile de palme pendant 15 jours, a montré qu'il protège le cœur des lésions dues à une ischémie-reperfusion. Dans cette expérience, il a également été observé que le mécanisme clé pourrait être l'inhibition de l'activation de Src par TRF. L'ischémie / reperfusion myocardique a provoqué une induction de l'expression de la protéine c-Src ; l'inhibition de c-Src par l'IPP réduit l'ampleur de la lésion cellulaire. La capacité de la TRF à bloquer l'augmentation de la phosphorylation de c-Src semble jouer un rôle crucial dans sa capacité à protéger le cœur des lésions d'ischémie-reperfusion.

Il ressort clairement des éléments ci-dessus que les tocotriénols, en tant que TRF, fournissent une cardioprotection non seulement par sa propriété d'abaissement du cholestérol ou par sa réduction du stress oxydatif, mais également par leur capacité à effectuer une signalisation rédox en potentialisant un signal anti-gaine par la réduction des facteurs pro-apoptotiques, au moins une c-Src a été identifiée, entraînant ainsi une diminution de l'apoptose des cardiomyocytes. Sur un minimum de quatre isoformes différentes de tocotriénols, les α -tocotriénols et les γ -tocotriénols sont considérés comme les isoformes efficaces, en particulier, qui possèdent les capacités de cardioprotection

3. Prévention de l'athérosclérose

L'athérosclérose est le processus par lequel le dépôt de lipides sur la paroi des vaisseaux sanguins réduit les vaisseaux sanguins et finit par les bloquer à cause de ces dépôts graisseux. L'athérosclérose conduit finalement à une ischémie dans le muscle cardiaque et peut causer des lésions au muscle cardiaque. Le blocage complet des artères mène à l'infarctus du myocarde. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la principale cause de décès dans le monde d'ici à 2020 sera l'occlusion coronaire aiguë (55).

Comme mentionné précédemment, les tocotriénols ne diffèrent des tocophérols que par trois doubles liaisons de la chaîne isoprénoïde, qui semblent essentielles pour l'inhibition de la cholestérogénèse par une pénétration cellulaire accrue, suivie d'une meilleure interaction avec les plaques déposées. Dans certains essais cliniques menés auprès de patients hypercholestérolémiques, les tocotriénols ont réduit de manière significative le cholestérol sériques. Dans un autre type d'essai clinique similaire, les tocotriénols ont abaissé à la fois le cholestérol sérique, le cholestérol total (CT) et, plus intéressant encore, le cholestérol LDL.

À la fin des années 1980, il a été constaté que l'oxydation des LDL était l'une des principales causes de l'oxydation des lipides. Par conséquent, l'observation de Tan a attiré l'attention de nombreux chercheurs sur les tocotriénols en tant que meilleur agent oxydant antilipidique. Plus tard, une alimentation riche en tocotriénols, en particulier des tocotriénols alimentaires issus d'une huile de palme TRF, a réduit la concentration de cholestérol plasmatique et d'apolipoprotéine B, de facteur plaquettaire 4 et de thromboxane B₂, indiquant ainsi sa capacité à protéger l'agrégation plaquettaire et le dysfonctionnement endothélial.

Les tocotriénols, principalement l'isoforme γ - ou le mélange de tocotriénols, inhibent de manière significative la sécrétion de HMG-CoA réductase, ce qui réduit finalement la production de cholestérol dans les cellules.

Un autre mécanisme possible de protection de la peroxydation lipidique par les tocotriénols a été mis en évidence par la suppression de la synthèse du mévalonate par les isoprénoïdes qui épuise les tissus tumoraux de deux produits intermédiaires, le farnésyl pyrophosphate et le géranylgeranyl pyrophosphate, qui sont incorporés après la traduction dans des protéines associées au contrôle de la croissance.

À partir des observations ci-dessus, les chercheurs ont également comparé les tocotriénols aux statines. Dans l'une de leurs études, Qureshi et al. (55) ont montré que chez le poulet, lorsque les tocotriénols étaient administrés avec la lovastatine ou lorsque la lovastatine était comparée à l'action du tocotriénol, il n'y avait pas de différence en termes de pouvoir hypocholestérolémiant.

En phase hypercholestérolémique, il a également été observé que le γ -tocotriénol ou le mélange de tocotriénols augmentait le nombre de HDL, qui interagissaient ensuite avec les LDL pour réduire la concentration plasmatique de LDL dans le plasma, les HDL peuvent également passer par phagocytose pour réduire la concentration de LDL.

Dans un autre essai clinique, 100 mg / jour de TRF dérivés de l'huile de son de riz abaissent de manière significative le cholestérol sérique chez les patients hypercholestérolémiques. La même étude a montré que le tocophérol induisait la HMG-CoA réductase et que, par conséquent, à des doses plus élevées de TRF, on observe dans une certaine mesure l'effet opposé à 100 mg / jour de TRF. Cela peut être dû au fait que les tocotriénols ont été convertis *in vivo* en tocophérols. Cette étude a clairement montré que seuls les tocotriénols sont responsables de la diminution du cholestérol sérique, mais pas les tocophérols. Les tocophérols peuvent augmenter le taux de cholestérol en induisant la HMG-CoA réductase.

4. Prévention des cancers

Plusieurs grands essais contrôlés randomisés ont évalué l'effet de la supplémentation en vitamine E sur l'incidence du cancer.

L'étude ATBC a assigné 29 133 fumeurs de sexe masculin âgés de 50 à 69 ans vivant en Finlande à recevoir du bêta-carotène (20 mg par jour), de l' α -tocophérol (50 mg par jour), ou un placebo pour un suivi médian de 6,1 ans. La compliance était excellente, avec une médiane de 99% des gélules prises dans les groupes d'intervention. L'incidence des cancers du poumon, du cancer colorectal, du foie, des voies urinaires et des voies aérodigestives était similaire chez les sujets traités par α -tocophérol par rapport au placebo (56).

L'étude en double aveugle intitulée « Physicians' Health Study II » a porté sur la supplémentation des 14 641 hommes âgés d'au moins 50 ans en α -tocophérol (400 UI), vitamine C (500 mg), une multivitamine avec ou sans bêta-carotène ou un placebo pour un

suivi moyen de 8 ans. L'incidence des cancers du poumon, de la prostate, du cancer colorectal et d'autres cancers était similaire dans les groupes de la vitamine E et du placebo, ce qui a été confirmé par un suivi à long terme.

« SELECT » est une étude qui a randomisé 35 533 hommes âgés de 50 ans ou plus pour leur traitement par sélénium, α -tocophérol (400 UI par jour), l'association des deux ou un placebo. L'analyse initiale a révélé une augmentation non significative du risque de cancer de la prostate avec supplément placebo.

Au cours du suivi à long terme, les chercheurs ont découvert un risque accru de cancer de la prostate associé à la supplémentation en vitamine E par rapport au placebo, avec un risque absolu accru de 1,6 par 1 000 années-personnes. La combinaison de sélénium et de vitamine E n'a pas augmenté le risque de cancer de la prostate. Une autre analyse a révélé des incidences similaires de cancer de la vessie dans les groupes vitamine E et placebo.

L'étude intitulée « Women's Health Study » a assigné au hasard 39 876 professionnels de la santé âgés de 45 ans et plus vivant aux États-Unis à recevoir du bêta-carotène (50 mg tous les deux jours) avec ou sans aspirine (100 mg tous les deux jours) et/ou de la vitamine E (600 UI tous les 2 jours) ou placebo. L'essai a duré 12 ans, bien que la composante bêta-carotène se soit arrêté après une durée médiane de traitement de 2,1 ans. Les fumeurs actuels représentaient 13% de la cohorte au départ. La supplémentation en vitamine E n'a pas réduit le risque de cancer total ou de cancers du sein, du poumon et du côlon.

D'autres études n'ont pas non plus modifié l'incidence globale du cancer, ni la mortalité, ni l'incidence des cancers du poumon, de la bouche, du pharynx, du cancer colorectal, du sein, du mélanome, de la prostate ou du foie avec supplémentation en vitamine E, même chez les patients à haut risque.

En conclusion, on peut affirmer que les preuves disponibles suggèrent que la supplémentation en vitamine E ne prévient pas le cancer, bien qu'une grande étude ait révélé une légère augmentation du risque de cancer de la prostate. La supplémentation en vitamine E semble réduire le risque de neurotoxicité induite par la chimiothérapie et de plusieurs toxicités induites par les radiations, bien qu'une étude ait révélé des taux de récurrence accrus avec son utilisation.

5. Prévention des maladies oculaires (notamment DMLA)

Des recherches ont montré que la vitamine E, présente dans les noix, les céréales enrichies et la patate douce, peut protéger les cellules des yeux contre les dommages. Ces dommages sont causés par les radicaux libres, qui dégradent les tissus oculaires sains. Lorsque cela se produit, les risques de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et de formation de cataracte augmentent.

On a constaté que de nombreuses affections ophtalmologiques étaient modifiables par les éléments nutritifs (57) :

- La cataracte - une opacité du cristallin dans l'œil - a la prévalence la plus élevée parmi les troubles de la vue et les maladies des yeux liées à l'âge chez les adultes.
- Le glaucome, qui endommage le nerf optique, est la deuxième cause derrière la cataracte en tant que principale cause de cécité.
- La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), qui détruit progressivement la vision centrale nette et aiguë, est la principale cause de cécité et de déficience visuelle chez les personnes de 50 ans et plus dans le monde.
- En tant que complication du diabète, la rétinopathie diabétique, endommageant les minuscules vaisseaux sanguins de la rétine, est une cause majeure de cécité dans de nombreux pays.
- Un autre problème oculaire courant est le syndrome de sécheresse oculaire, qui survient lorsque l'œil ne produit pas de larmes correctement, ce qui rend difficile l'utilisation d'un ordinateur ou la lecture pendant une période prolongée.
- La rétinite pigmentaire est une maladie oculaire héréditaire relativement rare, caractérisée par les premiers signes apparaissant généralement dans la petite enfance. Elle entraîne une dégénérescence lente et progressive de la rétine.

Des études indiquent que la vitamine E réduit la progression de la DMLA (59) et de la formation de cataractes.

Des études ont montré que l'ajout de vitamine E à l'alimentation pouvait retarder la formation de cataracte. Une étude a démontré que des apports alimentaires plus élevés de lutéine et de zéaxanthine ainsi que de vitamine E réduisaient de manière significative le risque de cataracte. (60)

6. Prévention du déclin des facultés intellectuelles ou de la maladie d'Alzheimer

Depuis plus de 50 ans, la vitamine E est reconnue comme essentielle au maintien d'une santé neurologique optimale. L'importance vitale de la vitamine E est bien illustrée par les mutations du gène de la protéine de transfert du tocophérol (TTPA) qui, chez l'animal comme chez l'Homme, se manifestent par un trouble héréditaire, l'ataxie avec carence en vitamine E. Le gène *TTPA* code la protéine de transfert du tocophérol (TTP), qui régule le statut de la vitamine E dans l'ensemble du corps. L'ataxie avec carence en vitamine E se caractérise par une perte de proprioception, une ataxie spinocérébelleuse progressive, de faibles niveaux de vitamine E et un stress oxydatif élevé. Bien qu'il existe huit formes naturelles de vitamine E, l' α -tocophérol a suscité le plus d'attention. L'accent mis sur l' α -tocophérol est due au fait que cette forme présente l'activité biologique la plus élevée en raison de son affinité pour le TTP et des enzymes hépatiques P450 catabolisant préférentiellement les non- α -tocophérols en métabolites sécrétés hydrosolubles (61).

Sur le plan fonctionnel, l' α -tocophérol est considéré comme le principal antioxydant liposoluble qui maintient l'intégrité des cellules en empêchant la peroxydation des lipides dans les membranes cellulaires. Ainsi, il est raisonnable de supposer que les maladies liées au stress oxydant pourraient bénéficier de la supplémentation en vitamine E, en particulier de l' α -tocophérol. La connaissance de l'augmentation du stress oxydatif chez les patients atteints de troubles neurologiques comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et le syndrome de Down a conduit à de nombreuses études ayant pour objectif de tester l'hypothèse d'efficacité de la vitamine E.

On sait que le stress oxydatif augmente avec l'âge (62) et que, de ce fait, l'homme possède des mécanismes de compensation enzymatiques et non enzymatiques, y compris des propriétés antioxydantes de la vitamine E, pour lutter contre les perturbations des radicaux libres. Étant donné que la vitamine E est un micronutriment essentiel, l'être humain doit en consommer pour maintenir un niveau adéquat. Les conséquences d'un faible apport en vitamine E sur le déclin cognitif sont illustrées par plusieurs études. Sur un groupe de près de 3000 femmes âgées en bonne santé suivies pendant trois ans, il a été constaté que les personnes consommant des aliments plus riches en vitamine E présentaient un déclin cognitif réduit suite à une adaptation du mini-examen de l'état mental (MMSE) (65). De même, il a été

démontré que les personnes en bonne santé ayant participé à l'étude sur la santé des femmes présentaient un déclin cognitif moindre lorsqu'elles consommaient des suppléments de vitamine E plus élevés. Ensemble, ces études appuient la notion selon laquelle une vitamine E adéquate favorise la santé neurologique et soulèvent l'inquiétude qu'un déficit sub-clinique non reconnu de la vitamine E puisse contribuer au déclin cognitif avec le vieillissement.

La maladie d'Alzheimer est une affection neurologique progressive dévastatrice associée à l'âge avancé. Elle se caractérise initialement par une perte de mémoire à court terme qui se transforme en confusion, par des sautes d'humeur et par une incapacité à effectuer des tâches quotidiennes. Au regard de l'évolution de la démographie dans nos pays (du vieillissement de la population) et du nombre de personnes significatif touché par cette maladie, il existe donc un besoin urgent de développer des thérapies pour la combattre. Sur le plan histologique, la maladie d'Alzheimer est caractérisée par une accumulation de protéine tau hyperphosphorylée et de la protéine amyloïde formant les plaques séniles (64). La contribution du stress oxydatif a été de plus en plus reconnue et étudiée dans le contexte de l'étiologie de la maladie d'Alzheimer (65).

Un lien concret entre la vitamine E et la maladie d'Alzheimer est la diminution significative du taux de vitamine E dans le liquide céphalo-rachidien et le plasma des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. D'autres études ont corroboré individuellement les résultats des taux de vitamine E inférieurs dans le liquide céphalo-rachidien ou inférieurs dans le plasma. Toutefois, dans les études de moindre envergure, il n'y avait aucune différence entre les taux de vitamine E dans le liquide céphalo-rachidien et le plasma. Globalement, étant donné les études précédentes citant les associations positives entre la supplémentation en vitamine E et la santé cognitive, ces observations fournissent des arguments valables pour justifier des études directes sur la supplémentation en α -tocophérol en tant que stratégie d'intervention dans la maladie d'Alzheimer. De plus, la vitamine E est relativement peu coûteuse. Il est important de noter que les études analysant la corrélation entre les concentrations plasmatiques et les concentrations de liquide céphalo-rachidien, ainsi que le fait que la vitamine E est un nutriment essentiel (c'est-à-dire que les humains ne synthétisent pas la vitamine), donnent la preuve de la capacité du nutriment à franchir efficacement la barrière hémato-encéphalique.

En ce qui concerne différentes vitamines, au niveau cellulaire, des études ont cherché à définir le rôle de diverses formes de vitamine E dans les fondements moléculaires de la progression de la maladie d'Alzheimer, y compris les facteurs de risque classiques du stress oxydatif, de l'inflammation et de l'homéostasie du cholestérol. Les conséquences physiologiques des études sur la culture cellulaire demeurent une question en raison de l'absence de discrimination inhérente au TTP pour le tocophérol non α . Il est intéressant de noter qu'une étude de contrôle randomisée utilisant des échantillons humains du projet « Rush Memory and Aging Project » (MAP) a déterminé l'existence de micro-localisations de γ -tocophérol corrélées à la charge de plaques amyloïdes β . Ces résultats permettent en effet d'investiguer d'autres formes de vitamine E.

7. Affections dermatologiques

La vitamine E est utilisée depuis plus de 50 ans en dermatologie expérimentale et clinique. Un grand nombre de rapports de cas ont été publiés, mais il n'existe toujours pas d'essais cliniques contrôlés permettant de justifier des posologies et des indications cliniques bien définies. En revanche, les progrès de la recherche fondamentale sur la physiologie, le mécanisme d'action, la pénétration, la bioconversion et la photoprotection de la vitamine E dans la peau humaine ont conduit à la mise au point de nombreuses nouvelles formulations destinées aux produits cosmétiques et de soin de la peau.

En tant qu'organe le plus externe du corps, la peau est fréquemment et directement exposée à un environnement pro-oxydant, comprenant les rayons ultraviolets, les médicaments et les polluants atmosphériques. Outre les inducteurs externes d'attaque oxydative, la peau doit faire face à la génération endogène d'espèces réactives de l'oxygène et d'autres radicaux libres, qui sont produits en permanence au cours du métabolisme cellulaire physiologique. Pour contrer les effets nocifs des espèces réactives de l'oxygène, les différents compartiments de la peau (couche cornée / barrière cutanée, épiderme, derme, sous-cutané) sont équipés de systèmes antioxydants en couches spécifiques qui aident à maintenir un équilibre entre les espèces réactives de l'oxygène et les antioxydants et empêchent ainsi le stress oxydatif. La défense antioxydante dans les tissus cutanés peut être dépassée par une exposition accrue à des sources exogènes (exposition aux UV, par exemple) ou endogènes (troubles inflammatoires, par exemple), d'espèces réactives de l'oxygène, ou par une défense antioxydante principalement appauvrie (par exemple, par des défauts génétiques ou une

malnutrition) confrontée à un niveau normal de provocation pro-oxydante. Dans la peau, il a été démontré que les lipides induisaient des dommages oxydatifs dus à des stimuli environnementaux tels que les UVA, les UVB et l'ozone (67), des protéines et l'ADN.

L'irradiation de la peau humaine avec une lumière ultraviolette solaire simulée (SSUV; UVA et UVB), à des doses inférieures à celles qui provoquent une légère rougeur sur la peau un jour après l'exposition, engendre une réduction de près de moitié du niveau d' α -tocophérol de la couche cornée (66). Par conséquent, l'appauvrissement en α -tocophérol dans la couche cornée est considéré comme un événement très précoce et sensible de lésions photo-oxydatives de la peau (66). La sensibilité élevée de la vitamine E de la couche cornée à la SSUV peut s'expliquer, du moins en partie, par un manque de co-antioxydants dans la couche cornée. L'ascorbate, principal co-antioxydant hydrophile capable de recycler l' α -tocophérol photo-oxydé, n'est présent qu'à des concentrations très faibles dans le stratum corneum humain et murin, niveaux de tissu épidermique et dermique.

La vitamine E peut être épuisée :

- directement, par absorption des rayons UVB, et/ou
- indirectement, par des intermédiaires d'oxygène singulet¹¹ à l'état excité ou d'oxygène réactif générés par des photosensibilisateurs lors de l'absorption UV également dans la plage des UVA.

Comme il a été démontré que les UVB et les UVA seuls appauvrissent l' α -tocophérol murin, les deux mécanismes peuvent être pertinents. Les maxima d'absorption des α et γ -tocophérol se situent entre 290 et 295 nm (68) et s'étendent donc largement dans le spectre UV solaire. Il est intéressant de noter qu'une grande partie des UVB terrestres, situés entre 290 et 300 nm, est absorbée dans la couche cornée humaine. En outre, l'épuisement des rayons ultraviolets de l' α -tocophérol est maximal aux longueurs d'onde comprises dans l'intervalle de son maximum d'absorption dans les homogénats de peau de souris sans poils. Cette congruence suggère que l' α -tocophérol est détruit directement lors de l'absorption des UVB de courte longueur d'onde. En effet, la formation de radicaux tocopheroxyl se produit dans les homogénats de peau irradiés par la UVB. L'appauvrissement direct en α -tocophérol et la formation de son radical peuvent également affecter d'autres réserves d'antioxydants endogènes.

¹¹ L'oxygène singulet (1O₂) est la forme « excitée » de l'oxygène moléculaire qui est très instable et extrêmement réactif, et a une durée de vie est très limitée

L' α -tocophérol se régénère facilement de son radical aux dépens de réducteurs tels que l'ascorbate, qui peuvent eux-mêmes être régénérés par le glutathion (69). En plus de l'appauvrissement direct par les UVB, les niveaux d' α -tocophérol dans la peau peuvent également être consommés en raison de son action antioxydante qui brise la chaîne. L'absorption des photons UVB et UVA par les photosensibilisants endogènes (par exemple, les porphyrines, la riboflavine, les quinones et la bilirubine) a pour conséquence son état excité électroniquement. Le sensibilisateur excité réagit ensuite avec un autre substrat (réaction de type I) pour former des radicaux ou des ions radicalaires, ou avec l'oxygène (réaction de type II) pour générer de l'oxygène singulet. Les photosensibilisants, tels que la mélanine, sont présents en quantité variable dans la couche cornée (71). Par conséquent, leur potentiel dépendant de la longueur d'onde pour générer ou atténuer les radicaux libres et absorber les rayons UV peut moduler l'appauvrissement en α -tocophérol pendant et après l'exposition solaire.

Un autre facteur de stress exogène qui affecte les niveaux cutanés de vitamine E est l'ozone polluant de l'air présent sur les antioxydants cutanés : aucun épuisement de la vitamine E n'a été observé lors de l'analyse de l'épaisseur totale de la peau, mais un épuisement de l' α -tocophérol a été détecté dans l'épiderme externe lorsque les couches de peau ont été analysées séparément. Il a été conclu que l'ozone lui-même est trop réactif pour pénétrer profondément dans la peau et réagit rapidement avec les lipides et les protéines formant une barrière cutanée. Par conséquent, il a été démontré que la couche cornée est la couche de peau la plus susceptible à l'appauvrissement en vitamine E induit par l'ozone. De plus, il a été démontré que la vitamine E de la couche cornée est très susceptible au traitement topique au peroxyde de benzoyle.

En dépit de plus d'un demi-siècle de recherche, les études contrôlées sur l'efficacité de la vitamine E dans le traitement de troubles dermatologiques spécifiques sont encore insuffisantes. Dans la plupart des essais et des rapports de cas, la supplémentation orale en vitamine E est recommandée dans le traitement du syndrome des ongles jaunes, des maladies liées aux vibrations, de l'épidermolyse bulleuse, de la prévention du cancer, de la claudication, des ulcères cutanés, de la synthèse du collagène et de la cicatrisation des plaies (72). Il est clair que la vitamine E n'étant pas un médicament pharmaceutique, il existe un manque d'études contrôlées par placebo pour le traitement de ces affections. Cependant, dans

le domaine des soins de la peau, qui comprend les cosméceutiques¹², il existe un grand nombre de preuves expérimentales indiquant des effets photoprotecteurs. De plus, des études indiquent que l'utilisation de la vitamine E peut présenter des avantages dermatologiques dépassant la vocation des cosmétiques et s'étendre à un domaine appelé « cosméceutique ».

Bien que des rapports appuient l'utilisation topique de la vitamine E pour la prévention des cicatrices, les avantages de la vitamine E sur la formation de cicatrices ne sont pas concluants. Deux études contrôlées n'ont pas montré de prévention de la cicatrice par la vitamine E topique (73). Cependant, on ignore dans quelle mesure la stabilité et la formulation de la vitamine E topique ont pu influencer sur les résultats de ces études. De nouvelles preuves provenant d'études sur des modèles de souris diabétiques indiquent une implication du stress oxydatif dans la cicatrisation des plaies diabétiques et une amélioration significative de la cicatrisation des plaies grâce à la vitamine E topique.

Tsourelis-Nikita et al. ont mené une étude clinique à simple aveugle et contrôlée avec placebo dans le cadre de laquelle 96 patients atteints de dermatite atopique ont été traités avec un placebo ou de la vitamine E par voie orale (400 IE / jour) pendant 8 mois. Ils ont constaté une amélioration et une quasi-rémission de la dermatite atopique et une diminution de 62% des taux sériques d'IgE dans le groupe traité à la vitamine E. La corrélation entre la consommation d' α -tocophérol, les taux d'IgE et les manifestations cliniques de l'atopie suggère que la vitamine E par voie orale pourrait constituer un excellent complément thérapeutique pour la dermatite atopique.

Une autre étude multiclinique à double aveugle a révélé une amélioration significative du chloasma et des lésions de dermatite de contact pigmentées utilisant les vitamines topiques E et C, la combinaison se révélant nettement supérieure aux groupes de traitement à une seule vitamine. Les formulations topiques utilisées pour la dépigmentation qui contiennent les vitamines C et E, outre l'hydroquinone et les écrans solaires couramment utilisés, semblent être sûres et efficaces (74). De plus, il est prouvé que le stress oxydatif est impliqué dans la physiopathologie du mélanome et du cancer sans mélanome, et que la vitamine E ralentit la croissance du mélanome en favorisant l'apoptose des cellules tumorales et en inhibant l'angiogenèse médiée par le VEGF¹³. En dépit de ces résultats encourageants sur les effets cliniques bénéfiques de la vitamine E, il est nécessaire de poursuivre les

¹² Produits hybrides : un mélange entre produits cosmétiques et pharmaceutiques.

¹³ Vascular Endothelial Growth Factor

recherches sous forme d'essais contrôlés bien conçus pour clarifier le rôle de la vitamine E et de ses dérivés dans les affections cutanées susmentionnées et ultérieures.

En ce qui concerne l'utilisation de la vitamine E et de co-antioxydants pour la photoprotection, une série d'études sur les antioxydants non enzymatiques de la couche cornée du cornet ont démontré que la vitamine E était l'antioxydant constituant une barrière physiologique prédominante dans la peau humaine. Comparé aux couches épidermiques nucléées, il manque d'importants co-antioxydants, tels que la vitamine C, dans la couche cornée, ainsi que dans le derme. Pris ensemble, ces résultats suggèrent que la barrière cutanée, ainsi que le derme supérieur, révèlent un manque de protection antioxydante. En fait, lors de l'exposition aux UV solaires, ce sont les sites cutanés présentant les dommages les plus importants causés aux protéines oxydatives. En conséquence, une supplémentation en antioxydants avec de la vitamine E, ainsi que des co-antioxydants à activité synergique, tels que la vitamine C, peuvent renforcer les stratégies de photoprotection des écrans solaires.

Finalement, il est important de mettre en évidence la posologie et l'utilisation pratique de la vitamine E dans les produits de soin de la peau. Alors que de nombreux produits de soin de la peau prétendent contenir de la « vitamine E », ces produits peuvent en réalité contenir des concentrations et des formulations très différentes, notamment la vitamine E active, ses divers esters et de nombreux autres dérivés. Les données relatives au produit pour la formulation présentée par la Food and Drug Administration (FDA) en 1998 (75) indiquaient la présence de tocophérol dans 1 072 formulations cosmétiques, l'acétate de tocophéryle dans 1322, le linoléate de tocophérol dans 279, le nicotinate de tocophérol dans 3, le succinate de tocophérol dans 4, l'ascorbyle de potassium tocophérol phosphate dans 15 et le tocophersolane dans deux formulations. Bien que l' α -tocophérol topique soit principalement utilisé à des concentrations de 5% ou moins, des produits contenant des concentrations de 0,0001% et plus de 20% d'esters de vitamine E / de vitamine E ont été mis au point et commercialisés en Europe et aux États-Unis. Selon les données communiquées à la Cosmetic, Toiletry, et Fragrance Association (CFTA), l'acétate de vitamine E a été utilisé à des concentrations de 636%, le linoléate et le nicotinate de tocophérol à 62% (cette dernière étant recommandée à 0,1–1%), le dioléyl tocophérylméthylsilanol 3 à 6%, le phosphate de potassium ascorbyl-tocophéryle à 0,02% et le tocophersolane à 60,2% (76).

Il existe notamment un manque frappant de données publiées sur les études dose-réponse définissant le dosage optimal de la vitamine E. Cela pourrait certainement être dû à des exigences de contrôle d'efficacité limitées pour les produits non pharmaceutiques, tels que la vitamine E. En outre, il peut également être attribué à des paramètres d'étude mal définis, ainsi qu'à la difficulté de mesurer le stress oxydatif *in vivo*. Les avancées récentes en biophysique (par exemple, l'émission de photons ultra faibles, la spectroscopie Raman dans le proche infrarouge et l'électronique (77)) et la recherche biochimique (par exemple, l'identification récente de produits de photo-oxydation lipidiques de surface superficielle de la peau / SqmOOH) ont conduit à la mise au point de tests non invasifs (par exemple, le " test de photo-oxydation du sébum " (78)) qui aidera à mieux définir les courbes dose-réponse pertinentes des antioxydants tels que la vitamine E.

En utilisant cette approche, certains chercheurs ont démontré que même l'utilisation de produits de rinçage contenant de l' α -tocophérol à des concentrations inférieures à 0,2% entraînait une augmentation significative des taux de vitamine E dans la couche cornée de la peau humaine et une protection contre la peroxydation des lipides *in vivo*. Par conséquent, les formulations topiques contenant de l' α -tocophérol à des concentrations allant de 0,1% à 1% sont susceptibles de constituer des mesures efficaces de soin de la peau pour renforcer la protection antioxydante de la barrière cutanée. Selon la théorie du réseau antioxydant, des combinaisons de co-antioxydants tels que la vitamine C peuvent aider à renforcer les effets antioxydants et la stabilité de la vitamine E.

8. Soulagement des symptômes du syndrome prémenstruel

Le syndrome prémenstruel (SPM) a été décrit pour la première fois par Frank sous le nom de syndrome de tension prémenstruelle, il y a 70 ans (79). Il affecte des millions de femmes à travers le monde. On estime que 80 à 90% des femmes présentent les symptômes du SPM en âge de procréer. Parmi celles qui en souffrent, les symptômes sont sévères chez 3 à 8%.

Certaines femmes présentent des symptômes et des signes récurrents émotionnels et physiques lors de leurs cycles menstruels. Ceux-ci constituent le SPM quand ils sont liés à la phase lutéale tardive et interfèrent avec le fonctionnement quotidien (80). Le SPM est représenté par un éventail complexe de symptômes et de signes concernant l'humeur, le

comportement et les signes physiques. Les cas les plus fréquemment rapportés sont la tension, l'irritabilité, la dépression, l'anxiété, les sautes d'humeur, le besoin impérieux d'aliments glucidiques, les troubles du sommeil et les troubles somatiques tels que ballonnements abdominaux, œdèmes périphériques et douleurs mammaires (81). Cent cinquante symptômes et signes ont été associés au syndrome prémenstruel, mais aucun test de laboratoire de confirmation n'existe (80).

Diverses étiologies ont été proposées pour expliquer la cause sous-jacente du syndrome et différentes approches thérapeutiques ont donc été introduites pour le traitement de la maladie. Cela peut être dû en grande partie à la nature multiple du trouble et au rôle de différents facteurs biologiques, psychologiques et sociaux dans son développement, ainsi qu'au chevauchement des symptômes du syndrome avec ceux de nombreuses autres maladies psychologiques et gynécologiques (82). L'une des approches thérapeutiques proposées pour le syndrome consiste à compléter le régime en vitamines D et E. De nombreuses études ont été menées sur l'efficacité de ces suppléments, mais jusqu'à présent, aucun résultat décisif n'a été obtenu à cet égard et de nouvelles études bien conçues sont nécessaires pour confirmer leur efficacité et leur sécurité.

Les chercheurs (83) ont démontré que les suppléments de vitamine E entraînaient une amélioration significative des symptômes physiques chez les femmes atteintes du syndrome prémenstruel. Dans une étude clinique randomisée (84), il a été montré que dans le groupe recevant de la vitamine E, il existait des différences statistiquement significatives dans les symptômes physiques et mentaux après le traitement.

C. Les effets néfastes et risques de la supplémentation

Des effets indésirables et des risques peuvent être engendrés par la supplémentation de la vitamine E. Les effets néfastes de cette supplémentation sont induits, notamment, par ses propriétés anticoagulantes et son association avec d'autres compléments alimentaires. Aussi, ils peuvent apparaître chez les personnes souffrantes d'hypertension artérielle. En ce qui concerne les effets indésirables, ils semblent être rares, mais visibles à fortes doses. Certains risques doivent également être mis en évidence, à savoir les risques de cancer (notamment cancer de la prostate), les risques d'accidents vasculaires cérébraux, ainsi que les risques chez les femmes enceintes.

1. Effets néfastes de l' α -tocophérol

L'essai HOPE-TOO, étendu à 7 ans, n'a pas mis en évidence d'incidence du cancer ni de décès ni d'événements cardiovasculaires majeurs, mais a révélé des taux plus élevés d'insuffisance cardiaque congestive et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque associées à une supplémentation en α -tocophérol. Les auteurs ont finalement conclu que « les suppléments de vitamine E ne devraient pas être utilisés chez les patients atteints de maladie vasculaire ou de diabète. »

Les chercheurs de « GISSI-Prevention » (85) ont mesuré le développement d'insuffisance cardiaque congestive chez leurs patients et ont constaté une augmentation de 50% du risque de développer une insuffisance cardiaque congestive dans le groupe α -tocophérol.

Des études de plus petite envergure ont également observé des effets secondaires de l' α -tocophérol qui pourraient être liés à une maladie persistante. Dans un essai contrôlé randomisé mené auprès de 652 personnes âgées néerlandaises (86), une plus grande gravité des infections respiratoires, un plus grand nombre de symptômes et une durée totale plus longue de la maladie ont été observés chez les sujets recevant de l' α -tocophérol. Au cours des infections, les patients ont reçu un traitement lié à un épisode. Chez les patients hémodialysés, les anticorps anti-cardiolipine, liés à une augmentation de la progression de l'athérosclérose et à des épisodes thrombolytiques, étaient généralement en augmentation et même davantage après un an de supplémentation en α -tocophérol. Le traitement des patients atteints de diabète de type 2 avec 500 mg de RRR- α -tocophérol par jour pendant 6 semaines, contrairement au résultat attendu, a entraîné une augmentation significative de la pression artérielle systolique et diastolique.

Une étude a différencié les patients des personnes en bonne santé. Elle rapporte un effet nul de l' α -tocophérol sur la mortalité dans une population définie âgée de 65 ans ou plus avec ou sans prise de suppléments de vitamine E. Les auteurs ont toutefois précisé que l'effet nul « semble correspondre à la fois à une mortalité accrue chez les personnes atteintes de maladies cardio-vasculaires sévères et à un éventuel effet protecteur chez les patients non atteints. » Ils concluent que « les interactions potentielles entre la vitamine E et les médicaments couramment utilisés pour les maladies cardiaques devraient être étudiées plus avant. »

Il existe de nombreuses possibilités pour expliquer l'échec de l' α -tocophérol à prévenir les maladies cardiovasculaires et le cancer dans les grands essais cliniques, par exemple la sélection des sujets, les différences géographiques (et donc diététiques), le stade de la maladie, les critères d'évaluation choisis, la posologie, le mode d'application et nature chimique de la vitamine E. Même les propriétés pro-oxydantes de l' α -tocophérol ont été discutées (88). En tant que composé actif redox, l' α -tocophérol peut réagir de manière anti- ou pro-oxydative en fonction du partenaire de réaction, des concentrations de tous les partenaires et du milieu cellulaire dans lequel les réactions se produisent (88). Ainsi, on pensait que l' α -tocophérol avait besoin de co-antioxydants pour devenir bénéfiques. C'est l'une des raisons pour lesquelles l' α -tocophérol est associé à la vitamine C dans l'étude ASAP. Avec cette approche, un retard dans la progression de l'athérosclérose a été observé après 3 et 6 ans chez les hommes fumeurs. Dans ce contexte, il pourrait être intéressant de noter que chez les fumeurs présentant un degré d'oxydation élevé, la disparition de l' α -tocophérol du plasma était plus rapide lorsque le taux de vitamine C dans le plasma était bas. Il reste à déterminer si la vitamine C peut effectivement prévenir les effets indésirables de l' α -tocophérol. Une autre explication des effets indésirables observés chez les patients pourrait être le métabolisme de la vitamine E et les phénomènes de régulation connexes.

Les effets indésirables induits par la supplémentation de vitamine E sont rares. Cependant, ils sont visibles à fortes doses. La liste de ces effets indésirables est synthétisée dans le tableau ci-dessous.

Tableau VIII : Les effets indésirables de la vitamine E (>200 UI)

Effets secondaires courants de la vitamine E	<ul style="list-style-type: none"> - Nausée et vomissements - La diarrhée - Mal de tête - Fatigue ou faiblesse - Vision trouble - Apparition d'anomalies dans les ovaires ou les testicules
Effets secondaires graves de la vitamine E	<ul style="list-style-type: none"> - Saignements. - Nouveaux nés : entérocolite nécrosante.

2. Risques de cancer (notamment cancer de la prostate)

Un article publié dans le journal de l'American Medical Association, un essai de prévention du cancer au sélénium et à la vitamine E (SELECT), concluait qu'« une supplémentation alimentaire en vitamine E augmentait de manière significative le risque de cancer de la prostate parmi les hommes en bonne santé. » Cette nouvelle alarmante s'est vite répandue et de nombreux hommes se demandent maintenant s'il est prudent de prendre des suppléments de vitamine E à la lumière de cette nouvelle information.

À ce jour, deux grands essais randomisés contrôlés par placebo ont été menés sur des hommes en bonne santé afin d'examiner les effets de la supplémentation en vitamine E sur le cancer de la prostate: The Physicians's Health Study (PHS) II et suivait 14 641 hommes en bonne santé, âgés de 50 ans et plus, ayant reçu 400 unités internationales (UI) de vitamine E synthétique tous les deux jours pendant 8 ans. Dans SELECT, 35 533 hommes en bonne santé, âgés de 50 ans et plus, ont reçu 400 UI de vitamine E synthétique chaque jour pendant 7 ans. Dans les deux essais, la prise de suppléments de vitamine E n'avait aucun effet sur le risque de cancer de la prostate. Après une période médiane de 5,5 années sous SELECT, la supplémentation en vitamine E a été interrompue, mais le suivi des participants à l'étude a été poursuivi pendant un an et demi afin de documenter des événements supplémentaires. De manière inattendue, l'analyse SELECT a révélé un risque accru de 17% de diagnostic de cancer de la prostate chez les hommes ayant pris le supplément de vitamine E par rapport à ceux ayant reçu un placebo. Aucun mécanisme biologique n'a été proposé pour expliquer l'augmentation de l'incidence du cancer de la prostate.

Comme indiqué précédemment, certaines études confirment le rôle bénéfique de la vitamine E dans la prévention du cancer et des maladies cardiovasculaires. Par exemple, l'étude sur la santé des femmes a suivi 39 876 femmes qui ont pris 600 UI de vitamine E naturelle tous les 2 jours pendant 10 ans. Les chercheurs ont constaté que la supplémentation en vitamine E diminuait de 24% le nombre de décès liés au système cardiovasculaire, mais n'avait aucun effet sur les événements cardiovasculaires, l'incidence globale du cancer ou les décès liés au cancer. En général, les études ont donné des résultats mitigés et l'impact de la supplémentation en vitamine E sur le risque de maladies chroniques reste controversé.

Dès lors, il est légitime de se demander pourquoi les résultats sont si différents. L'étude sur la santé des femmes, PHS II et SELECT sont des essais randomisés contrôlés, également appelés essais cliniques ou études d'intervention. Dans ceux-ci, les individus sont assignés au hasard à un traitement (vitamine E dans ce cas) ou à un placebo, et l'impact de l'intervention sur l'incidence de la maladie est évalué après plusieurs années.

Les principaux problèmes qui se dégagent de ces essais randomisés contrôlés sont la dose de vitamine E (200 à 400 UI / jour), la forme de vitamine E (naturelle ou synthétique) et la population étudiée. La vitamine E synthétique (tout-rac- α -tocophérol ou dl- α -tocophérol) a la moitié de la bioactivité de la vitamine E naturelle (RRR- α -tocophérol ou d- α -tocophérol) - d'où, la « dose efficace » dans le PHS II et SELECT ne représentaient que 100 et 200 UI / jour, respectivement, et 300 UI / jour pour l'étude sur la santé des femmes. Des doses plus élevées peuvent être nécessaires pour réduire efficacement le stress oxydatif. Dans une étude dose-réponse, des réductions significatives des isoprostanes F2 (marqueurs du stress oxydatif) plasmatiques se sont produites uniquement à des doses quotidiennes d'au moins 1 600 UI de vitamine E de source naturelle. Il est à noter que cette dose est supérieure au niveau de consommation maximale tolérable de 1 500 UI / jour fixée par le Food and Nutrition Board de l'Institute of Medicine.

Le fait que les doses de vitamine E utilisées dans les essais randomisés contrôlés semblent insuffisantes pour réduire le stress oxydatif peut expliquer l'absence d'avantages en termes de risque de cancer. On ignore si le stress oxydatif joue un rôle causal dans le cancer de la prostate. De plus, on ignore pourquoi la supplémentation en vitamine E dans SELECT était associée à un risque accru de cancer de la prostate de 17%, alors que la supplémentation en vitamine E dans PHS II et l'étude sur la santé des femmes n'était associée à aucun risque accru de cancer chez l'homme et la femme, respectivement.

Enfin, la population étudiée dans SELECT comprenait des hommes en bonne santé ayant un régime alimentaire bien équilibré, dont la plupart ne présentaient probablement pas de déficit en vitamine E ni de stress oxydatif accru. Malheureusement, ni les niveaux de base de vitamine E dans le sang des participants à l'étude ni leur état de stress oxydatif n'ont été évalués. Dans les situations de stress, de maladie ou de carence, une supplémentation en vitamine E peut répondre à une demande accrue. Cependant, chez les personnes en bonne santé, la supplémentation en vitamine E ne présente aucun avantage supplémentaire sur le risque de maladie, comme le confirment les essais randomisés contrôlés discutés plus haut.

Par exemple, une étude sur l'effet de la supplémentation en vitamine E sur le risque de cancer chez 29 000 fumeurs finlandais ([ATBC]) a rapporté en 1998 que des suppléments quotidiens de 75 UI de vitamine E de synthèse âgés de moins de 8 ans étaient associés à une réduction de 32% et de 41% du diagnostic de cancer de la prostate et de la mortalité, respectivement, par rapport aux fumeurs non supplémentés. Cependant, entre autres limitations, l'étude ATBC n'a pas été conçue pour évaluer l'incidence du cancer de la prostate comme critère principal. Le stress oxydatif n'ayant pas été mesuré chez les sujets de l'étude, le mécanisme de l'effet protecteur éventuel de la vitamine E à faible dose reste obscur. Des facteurs autres que le stress oxydatif jouent un rôle important dans l'étiologie du cancer de la prostate, tels que les hormones endogènes, l'origine ethnique, l'âge et la consommation de graisses alimentaires. (93)

3. Risques d'accidents vasculaires cérébraux

Bien que le risque reste relativement faible, les chercheurs ont découvert que la prise de suppléments de vitamine E augmentait le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique, au cours duquel une hémorragie se produisait dans le cerveau. Mais, les suppléments de vitamine E réduisent le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique, le type d'accident vasculaire cérébral le plus courant, dans lequel le flux sanguin vers le cerveau est bloqué, selon les chercheurs.

Markus Schürks, un chercheur au Brigham and Women's Hospital de Boston, a dirigé une équipe internationale qui a analysé les données de la littérature médicale. Le groupe a examiné neuf essais publiés jusqu'en janvier 2010 incluant plus de 118 000 participants ; dont 59 357 ont pris des suppléments de vitamine E et 59 408 ont pris un placebo. Les essais n'incluaient pas de personnes prenant des multivitamines.

La vitamine E n'a pas eu d'effet significatif sur le risque général d'accident vasculaire cérébral. L'étude n'a pas évalué quelles doses de vitamine E ont produit quels résultats. Au lieu de cela, il a examiné toute association entre l'utilisation de vitamine E et les accidents vasculaires cérébraux. En examinant différents types d'AVC, les chercheurs ont constaté que :

- La prise de suppléments de vitamine E augmentait de 22% le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique, mais réduisait le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique de 10%.

- Un total de 223 accidents vasculaires cérébraux hémorragiques s'est produit parmi 50 334 personnes prenant des suppléments de vitamine E, alors que 183 accidents vasculaires cérébraux hémorragiques ont eu lieu chez celles prenant un placebo.
- Un total de 884 accidents vasculaires cérébraux ischémiques sont survenus chez 45 670 personnes prenant des suppléments de vitamine E, tandis que 983 accidents vasculaires cérébraux ischémiques étaient survenus chez 45 733 personnes prenant un placebo.

4. Risques chez les femmes enceintes

Bien qu'une carence en vitamine E soit rarement observée chez les adultes en bonne santé, une insuffisance alimentaire en vitamine E (présente dans les huiles végétales, les noix, les céréales et certains légumes verts feuillus) peut entraîner des complications telles que la pré-éclampsie et la naissance de nourrissons de petite taille. De plus, une carence en vitamine E peut être aggravée par une trop grande quantité de fer. C'est pourquoi il est important de rechercher les quantités optimales de vitamine E la grossesse.

L'étude de Rumbold a analysé 21 essais impliquant plus de 21 000 femmes. Quatre essais n'ont pas fourni de données aux analyses. Les essais étaient généralement de qualité variable. Il n'y a eu que trois études portant uniquement sur la supplémentation en vitamine E, mais aucune de ces études n'a fourni de données. Toutes les autres études incluaient de la vitamine C et des suppléments ou des médicaments supplémentaires.

Les résultats indiquent que la supplémentation systématique en vitamine E en combinaison avec d'autres suppléments pendant la grossesse n'améliorait pas les résultats chez les bébés et les femmes. Il y a eu une réduction du nombre de décollements placentaires chez les femmes recevant des suppléments de vitamine E en association avec d'autres agents, ce qui a été considéré comme une preuve de haute qualité. Cependant, il n'est pas évident si cette constatation était due à la vitamine E ou aux autres agents utilisés dans le supplément. Cela devrait être étudié dans le cadre de recherches ultérieures portant sur les mécanismes conduisant au décollement placentaire.

Cette étude a révélé que la supplémentation en vitamine E pendant la grossesse pouvait être nocive, en raison du risque accru de douleurs abdominales et de rupture prématurée des membranes fœtales chez les femmes supplémentées en vitamine E associée à d'autres suppléments. Il y a eu une augmentation de la rupture prématurée des membranes avant terme chez les femmes supplémentées en vitamine E et en d'autres agents.

Enfin, les nombreuses données disponibles permettent d'affirmer que la prise de vitamine E en association avec d'autres suppléments pendant la grossesse ne permet pas de prévenir des problèmes pendant la grossesse, notamment la mortinatalité, le décès, la prématurité, la pré-éclampsie et l'insuffisance pondérale à la naissance. En fait, cela peut augmenter les douleurs abdominales chez les femmes et également augmenter le nombre de femmes ayant une rupture précoce des membranes à terme.

CONCLUSION

La vitamine E se trouve naturellement dans certains aliments ; elle peut être ajoutée à d'autres ; et elle est disponible sous forme de complément alimentaire. Vitamine E est le nom donné à un groupe de composés liposolubles ayant des activités antioxydantes distinctes. La vitamine E existant à l'état naturel existe sous huit formes chimiques (α , β , γ et δ -tocophérol et α , β , γ et δ -tocotriénol) ayant des niveaux d'activité biologique variables. L' α -tocophérol est la seule forme reconnue pour répondre aux besoins de l'homme.

Les concentrations sériques de vitamine E (α -tocophérol) dépendent du foie, qui absorbe les nutriments une fois que les diverses formes ont été intégrées par l'intestin grêle. Le foie ne sécrète de préférence que l' α -tocophérol via la protéine de transfert hépatique d' α -tocophérol ; le foie métabolise et élimine les autres formes de vitamine E. En conséquence, les concentrations sanguines et cellulaires d'autres formes de vitamine E sont inférieures à celles de l' α -tocophérol et ont fait l'objet de moins de recherche.

Les antioxydants protègent les cellules des effets nocifs des radicaux libres, molécules contenant un électron non partagé. Les radicaux libres endommagent les cellules et pourraient contribuer au développement de maladies cardiovasculaires et du cancer. Les électrons non partagés sont hautement énergétiques et réagissent rapidement avec l'oxygène pour former des espèces réactives de l'oxygène. Le corps forme des espèces réactives de l'oxygène de manière endogène lorsqu'il convertit les aliments en énergie, et les antioxydants pourraient protéger les cellules des effets nocifs des espèces réactives de l'oxygène. Le corps est également exposé aux radicaux libres provenant d'expositions environnementales, telles que la fumée de cigarette, la pollution atmosphérique et les rayons ultraviolets du soleil. Les espèces réactives de l'oxygène font partie des mécanismes de signalisation entre les cellules.

La vitamine E est un antioxydant liposoluble qui arrête la production des espèces réactives de l'oxygène formées lorsque la graisse est oxydée. Les scientifiques ont étudié et étudient encore si, en limitant la production de radicaux libres et éventuellement par d'autres mécanismes, la vitamine E pourrait aider à prévenir ou à retarder les maladies chroniques associées aux radicaux libres.

En plus de ses activités en tant qu'antioxydant, la vitamine E est impliquée dans la fonction immunitaire et la signalisation cellulaire, la régulation de l'expression des gènes et d'autres processus métaboliques. L' α -tocophérol inhibe l'activité de la protéine kinase C, une enzyme impliquée dans la prolifération et la différenciation cellulaires dans les cellules du muscle lisse, les plaquettes et les monocytes. Les cellules endothéliales remplies de vitamine E recouvrant la surface intérieure des vaisseaux sanguins sont mieux à même de résister aux composants des cellules sanguines adhérant à cette surface. La vitamine E augmente également l'expression de deux enzymes qui inhibent le métabolisme de l'acide arachidonique, augmentant ainsi la libération de prostacycline de l'endothélium, ce qui dilate les vaisseaux sanguins et inhibe l'agrégation plaquettaire.

Les suppléments de vitamine E ne fournissent généralement que de l' α -tocophérol, bien que des produits « mélangés » contenant d'autres tocophérols et même des tocotriénols soient disponibles. L' α -tocophérol existe naturellement sous une forme stéréoisomère. En revanche, l' α -tocophérol produit par synthèse contient des quantités égales de ses huit stéréoisomères possibles ; le sérum et les tissus ne maintiennent que quatre de ces stéréoisomères. Une quantité donnée d' α -tocophérol synthétique (tout le rac- α -tocophérol ; communément appelé « DL ») n'a donc que la moitié moins d'activité que la même quantité (en poids en mg) de la forme naturelle α -tocophérol. L' α -tocophérol dans les compléments alimentaires et les aliments enrichis est souvent estérifié afin de prolonger sa durée de vie tout en protégeant ses propriétés antioxydantes.

De nombreuses études ont été faites sur le potentiel de la vitamine E pour la promotion de la santé et la prévention et le traitement des maladies. Les mécanismes par lesquels la vitamine E pourrait fournir cette protection incluent sa fonction d'antioxydant et ses rôles dans les processus anti-inflammatoires, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et le renforcement immunitaire. Cependant, un des principaux obstacles à la caractérisation des rôles de la vitamine E dans la santé est le manque de biomarqueurs validés pour l'apport en vitamine E et son statut permettant de relier les apports aux prédicteurs valables des résultats cliniques.

Il a été démontré que la vitamine E était efficace pour traiter le trouble du mouvement (ataxie) associé à une carence en vitamine E. Les suppléments de vitamine E sont utilisés dans le cadre du traitement de l'ataxie. Cette vitamine est également efficace en cas de carence en vitamine E. Prendre de la vitamine E en supplémentation est efficace pour prévenir et traiter les carences en vitamine E.

La vitamine E semble possiblement efficace pour :

- La maladie d'Alzheimer. La vitamine E pourrait ralentir l'aggravation des pertes de mémoire chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer modérément grave. Cependant, la vitamine E ne semble pas empêcher le passage de problèmes de mémoire bénins à la maladie d'Alzheimer à part entière.
- L'anémie. Certaines recherches montrent que la prise de vitamine E améliore la réponse au médicament érythropoïétine, qui affecte la production de globules rouges, chez les adultes et les enfants hémodialysés.
- Les troubles sanguins (bêta-thalassémie). La prise de vitamine E par voie orale semble bénéficier aux enfants atteints du trouble sanguin appelé bêta-thalassémie et carence en vitamine E.
- Certains cancers. Notamment le cancer de la vessie.
- Les lésions nerveuses liées à la chimiothérapie. La prise de vitamine E (α -tocophérol) avant et après le traitement par chimiothérapie par cisplatine pourrait réduire le risque de lésions nerveuses.
- La démence. Les recherches suggèrent que les hommes qui consomment de la vitamine E et de la vitamine C ont un risque réduit de développer la démence sous plusieurs formes. Cependant, cela ne semble pas réduire le risque de démence d'Alzheimer.
- La menstruation douloureuse (dysménorrhée). Prendre de la vitamine E pendant 2 jours avant et 3 jours après le début du saignement semble diminuer la gravité et la durée de la douleur et réduire la perte de sang menstruel.
- Les troubles du mouvement et de la coordination appelés dyspraxie. La prise de vitamine E par voie orale avec de l'huile d'onagre, de thym et de poisson semble améliorer les troubles du mouvement chez les enfants atteints de dyspraxie.
- La guérison d'un type de plaie cutanée appelée granulome annulaire. L'application de vitamine E sur la peau semble améliorer les lésions cutanées appelées granulomes annulaires.
- La maladie de Huntington. La vitamine E naturelle (RRR- α -tocophérol) peut améliorer les symptômes chez les personnes atteintes de la maladie de Huntington à un stade précoce. Cependant, cela ne semble pas aider les personnes atteintes d'une maladie plus avancée.

- Les saignements dans le système ventriculaire du cerveau. La prise de vitamine E par voie orale semble être efficace pour traiter les saignements dans le système ventriculaire du cerveau chez les prématurés.
- La maladie de Parkinson. Les premières preuves suggèrent que la consommation de vitamine E dans le régime pourrait être liée à une diminution du risque de maladie de Parkinson. Cependant, la prise de tout-rac- α -tocophérol (vitamine E synthétique) ne semble avoir aucun avantage pour les personnes atteintes de la maladie de Parkinson.
- Le syndrome prémenstruel (PMS). Prendre de la vitamine E par voie orale semble réduire l'anxiété, l'état de manque et la dépression chez certaines femmes atteintes du syndrome prémenstruel.
- La performance physique. Les recherches suggèrent que l'augmentation de l'apport en vitamine E dans le régime alimentaire est liée à l'amélioration des performances physiques et de la force musculaire chez les personnes âgées.
- Les coups de soleil. La prise de fortes doses de vitamine E (RRR- α -tocophérol) par voie orale, associée à la vitamine C, protège contre l'inflammation de la peau après une exposition aux rayons UV. Cependant, la vitamine E seule ne procure pas le même avantage. L'application de vitamine E sur la peau, associée à la vitamine C et à la mélatonine, procure une certaine protection lorsqu'elle est utilisée avant l'exposition aux UV.

Cependant, la supplémentation en vitamine E peut également induire des effets néfastes et des risques. Bien que les effets indésirables soient relativement rares, ils ont été mis en évidence dans plusieurs recherches. Il est à noter qu'ils sont visibles uniquement lorsque la supplémentation de vitamine E est réalisée à forte dose. Quant aux risques, les principaux éléments saillants issus des recherches sur la vitamine E indiquent des potentiels risques, liés à la supplémentation de cette vitamine, de cancer, d'accidents vasculaires cérébraux et pour les femmes enceintes.

Finalement, il est à recommander d'avoir un régime alimentaire sain et équilibré. De nombreuses associations gouvernementales recommandent que les besoins nutritionnels doivent être satisfaits principalement par les aliments. Les aliments sous formes riches en nutriments contiennent des vitamines et des minéraux essentiels, ainsi que des fibres alimentaires et d'autres substances naturelles pouvant avoir des effets positifs sur la santé. Mais, dans certains cas, les aliments enrichis et les suppléments diététiques peuvent être utiles pour fournir un ou plusieurs nutriments qui pourraient autrement être consommés en quantités inférieures aux quantités recommandées.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Golumbic, C.** Antioxidants and the Autoxidation of Fats. XII. The Antioxidant Properties of Tocopherols, Hydroxychromans, Hydroxycoumarans and Related Compounds. *Journal of the American Chemical Society*. 1941, Vol. 63, 4, pp. 1142–1142.
2. **Wolf, George.** The Discovery of the Antioxidant Function of Vitamin E : the contribution of Henri A. Mattill. *The Journal of nutrition*. 2005, Vol. 135, 3, pp. 363-366.
3. **Lindsay, D. G. et Astley, S. B.** European research on the functional effects of dietary antioxidants-EUROFEDA. *Molecular Aspects of Medicine*. 2002, Vol. 23, 1-3, pp. 1-38.
4. **Cuvelier C., Dotreppe O., Istasse L.** Chimie, sources alimentaires et dosage de la vitamine E. *Ann. Méd. Vét.* 2003, Vol. 147, pp. 315-324.
5. **Mène-Saffrané, Laurent.** Vitamin E biosynthesis and its regulation in plants. *Antioxidants*. 2017, Vol. 7, 1, p. 2.
6. Vitamin E -Fact Sheet for Health Professionals . *National Institutes of Health*. [En ligne] 17 August 2018. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional>.
7. **Schmölz, L.** Complexity of vitamin E metabolism. *World journal of biological chemistry*. 2016, Vol. 7, 1, p. 14.
8. **Grebenstein, N.** α -Tocopherol transfer protein is not required for the discrimination against γ -tocopherol in vivo but protects it from side-chain degradation in vitro. *Molecular nutrition & food research*. 2014, Vol. 58, 5, pp. 1052-1060.
9. **Birringer, M.** Identities and differences in the metabolism of tocotrienols and tocopherols in HepG2 cells. *The Journal of nutrition*. 2002, Vol. 132, 10, pp. 3113-3118.
10. **Sontag, T. J. et Parker, R. S.** Cytochrome P450 ω -hydroxylase pathway of tocopherol catabolism Novel mechanism of regulation of vitamin E status. *Journal of Biological Chemistry*. 2002, Vol. 277, 28, pp. 25290-25296.
11. **Johnson, C. H.** Novel metabolites and roles for α -tocopherol in humans and mice discovered by mass spectrometry–based metabolomics. *The American journal of clinical nutrition*. 2012, Vol. 96, 4, pp. 818-830.

12. **Jiang, Q.** Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radical Biology and Medicine*. 2014, 72, pp. 76-90.
13. **Léger, C. L.** La vitamine E: état actuel des connaissances, rôle dans la prévention cardiovasculaire, biodisponibilité. *Oléagineux, Corps gras, Lipides*. 2000, Vol. 7, 3, pp. 258-265.
14. **Do, T. D. T.** Antioxidant capacity and vitamin E in barley: Effect of genotype and storage. *Food chemistry*. 2015, 187, pp. 65-74.
15. **Niki, E.** Evidence for beneficial effects of vitamin E. *The Korean journal of internal medicine*. 2015, Vol. 30, 5, p. 571.
16. **Niki, E. et Traber, M. G.** A history of vitamin E. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2012, Vol. 61, 3, pp. 207-212.
17. **Fryer, M. J.** The antioxidant effects of thylakoid vitamin E (α -tocopherol). *Plant, Cell & Environment*. 1992, Vol. 15, 4, pp. 381-392.
18. **Yamauchi, R.** Vitamin E: Mechanism of its antioxidant activity. *Food Science and Technology International, Tokyo*. 1997, Vol. 3, 4, pp. 301-309.
19. **Traber, M. G. et Atkinson, J.** Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radical Biology and Medicine*. 2007, Vol. 43, 1, pp. 4-15.
20. **Favier, A.** Le stress oxydant. *L'actualité chimique*. 2003, pp. 108-115.
21. **Moriguchi, S. et Muraga, M.** Vitamin E and immunity. *Vitam. Horm.* 2000, Vol. 59, pp. 305-336.
22. **Tengerdy, R. P.** Vitamin E, Immune Response, and Disease Resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1989, Vol. 570, 1, pp. 335-344.
23. **Ikeda, S., Tohyama, T. et Yamashita, K.** Dietary sesame seed and its lignans inhibit 2, 7, 8-trimethyl-2 (2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman excretion into urine of rats fed γ -tocopherol. *The Journal of nutrition*. 2002, Vol. 132, 5, pp. 961-966.
24. **Parker, R. S., Sontag, T. J. et Swanson, J. E.** Cytochrome P450A-dependent metabolism of tocopherols and inhibition by sesamin. *Biochemical and biophysical research communications*. 2000, Vol. 277, 3, pp. 531-534.

25. **Niki, E.** Do free radicals play causal role in atherosclerosis? Low density lipoprotein oxidation and vitamin E revisited. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2010, Vol. 48, 1, pp. 3-7.
26. **Sohal, R. S., Mockett, R. J. et Orr, W. C.** Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002, Vol. 33, 5, pp. 575-586.
27. **Montagnier, L., Olivier, R. et Pasquier, C.** *Oxidative stress in cancer, AIDS, and neurodegenerative diseases*. s.l. : CRC Press, 1997.
28. **Noguchi, N. et Niki, E.** Dynamics of vitamin E action against LDL oxidation. *Free radical research*. 1998, Vol. 28, 6, pp. 561-572.
29. **Libby, P. et Theroux, P.** Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005, Vol. 111, 25, pp. 3481-3488.
30. **Paoletti, R., Gotto Jr, A. M. et Hajjar, D. P.** Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation*. 2004, Vol. 109, 23, pp. III-20.
31. **Czernichow, S., Blacher, J. et Hercberg, S.** Prévention des maladies cardiovasculaires par les vitamines antioxydantes. *Médecine thérapeutique Cardiologie*. 2003, Vol. 1, 3, pp. 172-180.
32. **Traber, MG.** Vitamin E. [auteur du livre] A. C. Ross, et al. *Modern nutrition in health and disease*. s.l. : Lippincott Williams & Wilkins, 2014, pp. 396-411.
33. **Léger, C. L.** La vitamine E et la prévention cardiovasculaire. *Annales de Biologie Clinique*. 2000, Vol. 58, 5, pp. 527-540.
34. **IOM.** *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids*. Washington, D. C : s.n., 2005.
35. **Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group.** The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *New England Journal of Medicine*. 1994, Vol. 330, 15, pp. 1029-1035.
36. **Bjelakovic, G., Nikolova, D. et Glud, C.** Antioxidant supplements and mortality. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2014, Vol. 17, 1, pp. 40-44.

37. **DeSalvo, K. B., Olson, R. et Casavale, K. O.** Dietary guidelines for Americans. *Jama*. 2016, Vol. 315, 5, pp. 457-458.
38. **Traber, M. G.** Mechanisms for the prevention of vitamin E excess. *Journal of lipid research*. 2013, pp. jlr-R032946.
39. **Département de l'agriculture des États-Unis.** Base de données nationale sur les nutriments de l'USDA pour référence standard, Service de recherche agricole. [En ligne] 2011. <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndlexternal> .
40. **ANSES.** *Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles*. s.l. : Avis de l'Anses Rapports d'expertise collective, Édition scientifique, 2016.
41. **Bendich, A.** Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids institute of medicine washington, DC: National Academy Press. *Nutrition*. 2001, Vol. 17, 4, p. 364.
42. **Darmon, M. et Darmon, N.** *L'équilibre nutritionnel - Concepts de base et nouveaux indicateurs : le SAIN et le LIM*. Paris : Lavoisier, 2008.
43. **Dupin, H. J., Abraham et Giachetti, I.** *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. Paris : Lavoisier, 1992.
44. **Rumbold, A. et Crowther, C. A.** Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005, Vol. 2.
45. **Traber, M. G. et Arai, H.** Molecular mechanisms of vitamin E transport. *Annual review of nutrition*. 1999, Vol. 19, 1, pp. 343-355.
46. **Packer, L.** *Vitamin E in Health and Disease: Biochemistry and Clinical Applications*. s.l. : CRC Press, 1992.
47. **Geissler, C. et Powers, H. J.** *Human nutrition*. s.l. : Oxford University Press, 2017.
48. **Serbinova, E., et al.** Palm oil vitamin E protects against ischemia/reperfusion injury in the isolated perfused Langendorff heart. *Nutrition Research*. 1992, Vol. 12, pp. S203-S215.
49. **Sen, C. K., Khanna, S. et Roy, S.** Tocotrienol: the natural vitamin E to defend the nervous system? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004, Vol. 1031, 1, pp. 127-142.

50. —. Tocotrienols: Vitamin E beyond tocopherols. *Life sciences*. 2006, Vol. 78, 18, pp. 2088-2098.
51. **Edem, D. O.** Palm oil: Biochemical, physiological, nutritional, hematological and toxicological aspects: A review. *Plant Foods for Human Nutrition*. 2002, Vol. 57, 3-4, pp. 319-341..
52. **Das, S., Nesaretnam, K. et Das, D. K.** Tocotrienols in cardioprotection. *Vitamins & Hormones*,. 2007, Vol. 76, pp. 419-433.
53. **Murray, C. J. et Lopez, A. D.** Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 1997, Vol. 349, 9064, pp. 1498-1504.
54. **Elson, C. E. et Qureshi, A. A.** Coupling the cholesterol- and tumor-suppressive actions of palm oil to the impact of its minor constituents on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzymeA reductase activity. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 1995, Vol. 52, pp. 205–207.
55. **Qureshi, A. A. et Peterson, D. M.** The combined effects of novel tocotrienols and lovastatin on lipid metabolism in chickens. *Atherosclerosis*. 2001, Vol. 156, pp. 39–47.
56. **Wright, M. E., Virtamo, J., Hartman, A. M., et al.** Effects of α -tocopherol and β -carotene supplementation on upper aerodigestive tract cancers in a large, randomized controlled trial. *Cancer*. 2007, Vol. 109, 5, pp. 891-898.
57. **Preedy, V. R.** *Handbook of nutrition, diet and the eye*. s.l. : Academic Press, 2014.
58. **Evans, J. R.** Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006, Vol. 2.
59. **Evans, J.** Antioxidant supplements to prevent or slow down the progression of AMD: a systematic review and meta-analysis. *Eye*. 2008, Vol. 22, 6, p. 751.
60. **Pham, D. Q. et Plakogiannis, R.** Vitamin E supplementation in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, tardive dyskinesia, and cataract: Part 2. *Annals of Pharmacotherapy*. 2005, Vol. 39, 12, pp. 2065-2072.

61. **Sontag, T. J. et Parker, R. S.** Influence of major structural features of tocopherols and tocotrienols on their ω -oxidation by tocopherol- ω -hydroxylase. *Journal of lipid research*. 2007, Vol. 48, 5, pp. 1090-1098.
62. **Berr, C.** Cognitive impairment and oxidative stress in the elderly: results of epidemiological studies. *Biofactors*. 2000, Vol. 13, 1-4, pp. 205-209.
63. **Folstein, M. F., Folstein, S. E. et McHugh, P. R.** "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975, Vol. 12, 3, pp. 189-198.
64. **Goedert, M., Sisodia, S. S. et Price, D. L.** Neurofibrillary tangles and β -amyloid deposits in Alzheimer's disease. *Current opinion in neurobiology*. 1991, Vol. 1, 3, pp. 441-447.
65. **Agostinho, P., A Cunha, R. et Oliveira, C.** Neuroinflammation, oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Current pharmaceutical design*. 2010, Vol. 16, 25, pp. 2766-2778.
66. **Thiele, J. J., Traber, M. G. et Packer, L.** Depletion of human stratum corneum vitamin E: an early and sensitive in vivo marker of UV induced photo-oxidation. *Journal of investigative dermatology*. 1998, Vol. 110, 5, pp. 756-761.
67. **McVean, M. et Liebler, D. C.** . Inhibition of UVB induced DNA photodamage in mouse epidermis by topically applied alpha-tocopherol. *Carcinogenesis*. 1997, Vol. 18, 8, pp. 1617-1622.
68. **Yuen, K. S. et Halliday, G. M.** α -Tocopherol, an inhibitor of epidermal lipid peroxidation, prevents ultraviolet radiation from suppressing the skin immune system. *Photochemistry and photobiology*. 1997, Vol. 65, 3, pp. 587-592.
69. **Mårtensson, J. et Meister, A.** Glutathione deficiency increases hepatic ascorbic acid synthesis in adult mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1992, Vol. 89, 23, pp. 11566-11568.
70. **Foote, C. S.** Definition of type I and type II photosensitized oxidation. *Photochemistry and photobiology*. 1991, Vol. 54, 5, pp. 659-659.

71. **Fitzpatrick, T. B., Szabo, G. et Wick, M. M.** Biochemistry and physiology of melanin pigmentation. *Biochemistry and physiology of the skin*. New York : Oxford University Press, 1983, pp. 687-712.
72. **Pehr, K. et Forsey, R. R.** Why don't we use vitamin E in dermatology? *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. 1993, Vol. 149, 9, p. 1247.
73. **Baumann, L. S. et Md, J. S.** The effects of topical vitamin E on the cosmetic appearance of scars. *Dermatologic Surgery*. 1999, Vol. 25, 4, pp. 311-315.
74. **Guevara, I. L. et Pandya, A. G.** Safety and efficacy of 4% hydroquinone combined with 10% glycolic acid, antioxidants, and sunscreen in the treatment of melasma. *International journal of dermatology*. 2003, Vol. 42, 12, pp. 966-972.
75. **FDA.** *Frequency of Use of Cosmetic Ingredients*. Washington, DC : FDA, 1998.
76. **Zondlo, F. M.** Final report on the safety assessment of tocopherol, tocopheryl acetate, tocopheryl linoleate, tocopheryl linoleate/oleate, tocopheryl nicotinate, tocopheryl succinate, dioleoyl tocopheryl methylsilanol, potassium ascorbyl tocopheryl phosphate, and tocoph. *Int J Toxicol*. 2002, Vol. 21, 3, pp. 51-116.
77. **Fuchs, J., Groth, N. et Herrling, T.** In vivo measurement of oxidative stress status in human skin. *Methods Enzymol*. 2002, Vol. 352, pp. 333–339.
78. **Ekanayake-Mudiyanselage, S., Elsner, P. et Thiele, J. J.** UVA and UVB induce depletion of vitamin E and generation of a highly sensitive lipid photooxidation product in human sebum. *Journal of Investigative Dermatology*. 2002, Vol. 119, 1, pp. 332-332..
79. **Frank, R. T.** The hormonal causes of premenstrual tension. *Archives of neurology & psychiatry*. 1931, Vol. 26, 5, pp. 1053-1057.
80. **Frye, G. M. et Silverman, S. D.** Is it premenstrual syndrome? Keys to focused diagnosis, therapies for multiple symptoms. *Postgraduate medicine*. 2000, Vol. 107, 5, pp. 151-159.
81. **Alvir, J. M. et Thys-Jacobs, S.** Premenstrual and menstrual symptom clusters and response to calcium treatment. *Psychopharmacology bulletin*. 1991, Vol. 27, pp. 145–148.

82. **Jurgens, T. et Whelan, A. M.** Advising patients on the use of natural health products to treat premenstrual syndrome. *Canadian Pharmacists Journal/Revue des Pharmaciens du Canada*. 2009, Vol. 142, 5, pp. 228-233.
83. **Bendich, A.** The potential for dietary supplements to reduce premenstrual syndrome (PMS) symptoms. *Journal of the American College of Nutrition*. 2000, Vol. 19, 1, pp. 3-12.
84. **Mandana, Z. et Azar, A.** Comparison of the Effect of Vit E, VitB6, Calcium and Omega-3 on the Treatment of Premenstrual Syndrome: A Clinical Randomized Trial. *Annual Research & Review in Biology*. 2014, Vol. 4, 7, p. 1141.
85. **Investigators, GISSI-Prevenzione.** Vitamin E increases the risk of developing heart failure after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzion trial. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2006, Vol. 7, 5, pp. 347-350.
86. **Graat, J. M., Schouten, E. G. et Kok, F. J.** Effect of daily vitamin E and multivitamin-mineral supplementation on acute respiratory tract infections in elderly persons: a randomized controlled trial. *Jama*. 2002, Vol. 288, 6, pp. 715-721.
87. **Bowry, V. W. et Stocker, R.** Tocopherol-mediated peroxidation. The prooxidant effect of vitamin E on the radical-initiated oxidation of human low-density lipoprotein. *Journal of the American Chemical Society*. 1993, Vol. 115, 14, pp. 6029-6044.
88. **Wu, D. et Nikbin Meydani, S.** Age-associated changes in immune function: impact of vitamin E intervention and the underlying mechanisms. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*. 2014, Vol. 14, 4, pp. 283-289.
89. **Ross, R.** Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England journal of medicine*. 1999, Vol. 340, 2, pp. 115-126.
90. **Complexity of vitamin E metabolism. Lisa Schmölz, Marc Birringer, Stefan Lorkowski, Maria Wallert.** 1, s.l. : Baishideng Publishing Group Inc, 26 February 2016, *World Journal of Biological Chemistry*, Vol. 7, pp. pp 14-43. ISSN 1949-8454.
91. **Aggerbeck, L. P.** Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science*. 1992, Vol. 258, 5084, pp. 999-1001.

92. —. Le stress oxydant : intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur. *Annales de biologie clinique*. 1997, Vol. 55, 1, pp. 9-16.

93. **Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group.** The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *New England Journal of Medicine*. 1994, Vol. 330, 15, pp. 1029-1035.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 11 mars 2019

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : Mohammed Saber GUIGA

Sujet :
Vitamine E : Métabolisme, rôle physiologique. Intérêt et risques d'une supplémentation.

Jury :

Président : Mme Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur des Universités en Biochimie

Directeur : Mme Natacha DREUMONT, Maître de conférences en Biochimie

Juges : Mme Brigitte BLANCHET, Pharmacien
Mme Anais COURTOIS, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 09/02/2019

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

M.

Mme Dreumont

Vu et approuvé,

Nancy, le 8.02.2019

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,



Vu,

Nancy, le 14 FEV. 2019

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement :

10618

