

La vitamine E : état actuel des connaissances, rôle dans la prévention cardio-vasculaire, biodisponibilité

Vitamin E: current state of knowledge, role in the prevention of cardiovascular disease, bioavailability

Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Volume 7, Numéro 3, 258-65, Mai - Juin 2000, Dossier : Les vitamines liposolubles

Auteur(s) : Claude-Louis LEGER

Résumé : Les propriétés anti-oxydantes de la vitamine E – qui font l’objet d’une large majorité des travaux effectués actuellement sur cette vitamine – n’ont été reconnues qu’au cours des années 50. La vitamine E avait cependant été découverte quelque trente ans plus tôt. Mais, paradoxe intéressant, son rôle comme micronutriment essentiel n’a été reconnu qu’à la fin des années 60. Cette vitamine jouit d’un certain nombre de particularités. C’est l’anti-oxydant majeur des milieux lipidiques (huiles, membranes biologiques, lipoprotéines). Elle présente différentes formes moléculaires : des vitamères a, b, g et d, chaque vitamère existant sous différentes formes stéréo-isomériques dont une seule, parmi les huit formes possibles, est naturelle : la forme RRR (figure 1). La molécule présente deux parties : un noyau 6-OH-chromane qui possède la fonction anti-oxydante, et une chaîne latérale à 16 atomes de carbone de structure isoprénique, celle-ci définissant deux grandes familles : les tocophérols à chaîne latérale saturée et les tocotriénols avec une chaîne latérale présentant trois doubles liaisons. Cette chaîne latérale détermine la lipophilicité et la stéréochimie de la molécule. C’est la stéréochimie de la molécule qui détermine à son tour la reconnaissance préférentielle de la forme RRR-a-tocophérol par un transporteur hépatique spécifique dont le rôle physiologique est aujourd’hui reconnu. Chacune de ces formes moléculaires (le nombre théorique est de 64) peut être caractérisée par une activité vitaminique E, définie par référence au pouvoir anti-abortif chez la rate gestante. Les tableaux 1 et 2 donnent cette activité en fonction de la molécule considérée. La forme naturelle de l’a-tocophérol, le RRR-a-tocophérol, possède l’activité la plus élevée, alors que la stéréo-isomérisation de la molécule n’exerce aucun effet sur ses propriétés anti-oxydantes. Enfin, c’est à partir de la fin des années 70 et du début des années 80 que les propriétés cellulaires régulatrices de la vitamine E vont être révélées. Elles font aujourd’hui l’objet de recherches actives sur les cascades de signalisation affectant différentes fonctions cellulaires. Elles ne semblent pas corrélées aux propriétés anti-oxydantes mais pourraient impliquer des étapes de reconnaissance stéréo-dépendantes.

Summary: Vitamin E is a generic term for a group of substances with a 6-OH-chroman nucleus. The most common one is the a-tocophérol and its natural form, the RRR-a-tocophérol stereoisomer. It has numerous functions. The antioxidant function is the most thoroughly studied and the best known. The role played by oxidized LDL – and its oxidation – in atherosclerosis and the fact that vitamin E is the major antioxidant in this lipoparticle have instigated in vitro, nutritional intervention and prospective cohort studies. They have led to establish that dietary vitamin E intake (only from food origin) is without effect on diminishing cardiovascular risk. Low doses of supplementation (50

IU/d) showed an effect in secondary prevention (morbidity) and no effect in primary prevention. Higher doses (330-400 IU/d) displayed a more pronounced effect in secondary prevention (morbidity) and could play a beneficial role on the mortality rate. However, a recent study showed a neutral effect of this supplementation level. The action on the cardiovascular risk is promising and plausible in terms of mechanisms of action. The bioavailability of vitamin E is rather high in the absence of lipid digestion and absorption and lipoprotein metabolism genetic disorders. Its safety at high and very high doses is explained by the presence of an hepatic recycling enzyme (the α -tocopherol transfer protein) which acts preferentially on the natural form RRR- α -tocopherol, and by an efficient mechanism for regenerating the reversibly oxidized form chromanoxyl. Future investigations will have to confirm the effects in secondary prevention and to initiate primary prevention trials as regards the cardiovascular diseases. They will have also to improve the knowledge and understanding of prevention regarding some forms of cancer, neurodegenerative diseases and age-related macular degeneration.

Keywords: vitamin E, cardiovascular risk, nutritional intervention, cellular action, LDL, requirement, bioavailability.

ARTICLE

Les propriétés anti-oxydantes de la vitamine E - qui font l'objet d'une large majorité des travaux effectués actuellement sur cette vitamine - n'ont été reconnues qu'au cours des années 50. La vitamine E avait cependant été découverte quelque trente ans plus tôt. Mais, paradoxe intéressant, son rôle comme micronutriment essentiel n'a été reconnu qu'à la fin des années 60.

Cette vitamine jouit d'un certain nombre de particularités. C'est l'anti-oxydant majeur des milieux lipidiques (huiles, membranes biologiques, lipoprotéines). Elle présente différentes formes moléculaires : des vitamères α , β , γ et δ , chaque vitamère existant sous différentes formes stéréo-isomériques dont une seule, parmi les huit formes possibles, est naturelle : la forme *RRR* (*figure 1*).

La molécule présente deux parties : un noyau 6-OH-chromane qui possède la fonction anti-oxydante, et une chaîne latérale à 16 atomes de carbone de structure isoprénique, celle-ci définissant deux grandes familles : les tocophérols à chaîne latérale saturée et les tocotriénols avec une chaîne latérale présentant trois doubles liaisons. Cette chaîne latérale détermine la lipophilicité et la stéréochimie de la molécule. C'est la stéréochimie de la molécule qui détermine à son tour la reconnaissance préférentielle de la forme *RRR*- α -tocophérol par un transporteur hépatique spécifique dont le rôle physiologique est aujourd'hui reconnu.

Chacune de ces formes moléculaires (le nombre théorique est de 64) peut être caractérisée par une activité vitaminique E, définie par référence au pouvoir anti-abortif chez la rate gestante. Les *tableaux 1* et *2* donnent cette activité en fonction de la molécule considérée. La forme naturelle de l' α -tocophérol, le *RRR*- α -tocophérol, possède l'activité la plus élevée, alors que la stéréo-isomérisation de la molécule n'exerce aucun effet sur ses propriétés anti-oxydantes.

Enfin, c'est à partir de la fin des années 70 et du début des années 80 que les propriétés cellulaires régulatrices de la vitamine E vont être révélées. Elles font aujourd'hui l'objet de recherches actives

sur les cascades de signalisation affectant différentes fonctions cellulaires. Elles ne semblent pas corrélées aux propriétés anti-oxydantes mais pourraient impliquer des étapes de reconnaissance stéréo-dépendantes.

La fonction anti-oxydante de la vitamine E

La vitamine E protège *in vivo* les structures sensibles à l'oxydation : les lipides, essentiellement sous forme condensée (dans les membranes et les lipoprotéines) [1], les bases nucléotidiques des brins d'ADN [2] et des protéines [3].

Dans ce mécanisme de protection, la vitamine E (alpha-TOH) est oxydée sous une forme régénérable, la forme radicalaire chromane-6-oxyle alpha-TO* (*figure 1*), par les espèces moléculaires oxydées préalablement formées, par exemple les radicaux acylperoxy. Ce qui fait l'une des particularités importantes de la vitamine E, c'est la nature physiologiquement régénérable de alpha-TO*. Celui-ci entre en effet dans une chaîne de réactions dont l'organisme est équipé qui fait elle-même intervenir une autre vitamine, la vitamine C (ascorbate), qui, une fois oxydée par suite de la régénération de alpha-TO*, est elle-même régénérée par le glutathion réduit et/ou l'acide dihydrolipoïque comme intermédiaire d'oxydo-réduction, et la glucose-6-phosphate-deshydrogénase comme pourvoyeur terminal d'éléments réducteurs (NADPH) [4,5]. Dans son rôle régénérateur, la vitamine C pourrait être partiellement remplacée par certains anti-oxydants d'origine alimentaire capables de réduire l'alpha-TO* (c'est le cas par exemple de composés polyphénoliques et non du bêta-carotène).

L'abstraction d'un atome d'hydrogène bisallylique - étape d'initiation de la lipoperoxydation - par alpha-TO* peut être considérée comme impossible dans les conditions *in vivo* [6]. Cela signifie qu'un rôle pro-oxydant de la vitamine E est nul chez un sujet normal.

La vitamine E est utilisée dans différentes situations : pathologiques (thérapies curatives), environnementales (protection des structures de la peau). Son rôle dans la prévention du cancer (c'est-à-dire dans la carcinoprotection envisagée d'une façon générale) n'est pas établi, bien que son action bénéfique puisse être évoquée dans le cancer de la prostate [7]. Son rôle préventif, le plus souvent comme adjuvant, dans des maladies neurodégénératives est sous investigation (il faudra suivre notamment les résultats des études sur la maladie d'Alzheimer). C'est dans le domaine de la prévention cardio-vasculaire que l'on a le plus de données et que la vitamine E suscite le plus d'intérêt. Le rôle antioxydant majeur (particulièrement au niveau des LDL) de la vitamine E et le rôle crucial des LDL oxydées dans l'athérosclérose ont suggéré très tôt qu'il pouvait exister une corrélation négative entre le taux plasmatique de vitamine E et le risque de maladies cardio-vasculaires (MCV). L'épidémiologie écologique a fourni des résultats qui vont dans ce sens [8]. Cette démarche est cependant insuffisante pour que l'on puisse admettre la plausibilité de la relation. De nombreux travaux ont suivi : *in vitro* ou impliquant des interventions nutritionnelles chez l'homme. Les résultats de ces travaux doivent être soigneusement évalués au stade actuel de nos connaissances. Nous les passerons brièvement en revue ici. Une analyse plus détaillée pourra être obtenue en [6].

Apports en vitamine E et protection des LDL contre l'oxydation

Il existe une relation directe entre suppléments en vitamine E (dans une gamme allant de moins de 50 mg/j à plus de 1 000 mg/j) et l'enrichissement en vitamine E du plasma, l'enrichissement en

vitamine E des LDL et l'augmentation de la protection anti-oxydante des LDL [6]. On observe par exemple que, statistiquement, une prise journalière de 200 mg de vitamine E augmente de 80 % la teneur plasmatique en vitamine E, de 60 % la teneur des LDL et d'environ 15 à 30 % la résistance à l'oxydation [6, 9, 10]. Un apport de 50 mg/j représente approximativement le seuil en deçà duquel la résistance à l'oxydation des LDL n'est pas sensiblement augmentée, alors que la teneur en vitamine E des LDL est augmentée de 20 % [6]. Les indicateurs des fonctions hépatique et rénale, des statuts hématologique et hémostatique, des enzymes anti-oxydantes, des lipides et des lipoprotéines plasmatiques, du pouvoir cytotoxique des neutrophiles ainsi que du titre des anticorps plasmatiques (indicateurs du statut immunitaire) ne sont pas modifiés par un apport pendant 4 mois de *all-rac*-alpha-tocophérol à la dose de 727 mg/j [10].

L'absence d'effet sur la concentration des antioxydants plasmatiques autres que la vitamine E lors d'apports élevés en vitamine E [9, 10] confirme l'absence d'effet pro-oxydant de cette vitamine *in vivo* mentionnée précédemment.

Les études effectuées en dehors de toute supplémentation en vitamine E, c'est-à-dire dans des conditions où l'apport de vitamine E est strictement d'origine alimentaire (on sait que le niveau d'apport peut difficilement dépasser dans ce cas 30 mg/j) montrent que le taux plasmatique de vitamine E n'est pas corrélé au niveau d'apport [11-13], que le taux plasmatique n'est pas corrélé à celui des LDL [14], et que la teneur en vitamine E des LDL n'est pas liée à la résistance à l'oxydation des LDL [15], absence de corrélation récemment confirmée sur une population culturellement très différente [16].

Ces résultats suggèrent fortement que, dans le cas où une meilleure résistance à l'oxydation des LDL serait recherchée pour prévenir l'athérosclérose, seule la supplémentation en vitamine E à des niveaux d'apport supérieurs (voire largement supérieurs) à 50 mg/j pourrait être efficace.

Les études épidémiologiques prospectives

La grande majorité de ces études [17-22] aboutit à la conclusion que des apports alimentaires sont sans effet sur la morbidité/mortalité cardiovasculaire et qu'un effet préventif ne peut être envisagé qu'à partir d'un apport au moins égal à 100 mg/j.

Une étude arrive à une conclusion inverse [23]. La consommation de vitamine E d'origine alimentaire est inversement corrélée au risque de mortalité coronarienne, alors qu'aucune relation n'existe entre ce risque et la prise d'une supplémentation en vitamine E. Cela pourrait être dû, d'après les auteurs, soit à la faiblesse de l'effectif recevant une supplémentation, soit au fait que, les données sur la durée de la supplémentation faisant défaut, une proportion élevée de femmes prenant depuis peu de temps la supplémentation affaiblirait la relation.

Les études d'intervention nutritionnelle

Les niveaux de supplémentation étudiés vont de 30 à 300 mg/j.

L'étude finlandaise dite ATBC [24] (*The Alpha-tocopherol, Beta-carotene Cancer Study Group*) a pour objectif premier d'examiner l'effet d'une faible supplémentation en vitamine E (*all-rac*-alpha-tocophérol acétate, 50 mg/j, soit 50 UI/j) et/ou bêta-carotène (20 mg/j) sur le risque de cancer du poumon chez des fumeurs ; l'objectif secondaire étant d'examiner les conséquences de cette

supplémentation sur le risque d'autres cancers ou de pathologies non cancéreuses. La durée totale de l'étude n'excède pas 8 ans. Les deux résultats essentiels sont l'absence d'effet de la vitamine E sur le risque de cancer du poumon et l'augmentation du risque liée à la supplémentation en bêta-carotène (+ 18 %). Pour ce qui concerne les pathologies vasculaires, l'apport de vitamine E s'avère sans effet significatif sur l'ensemble de la population. On peut cependant noter que le taux de mortalité par ischémie cardiaque a tendance à diminuer avec la vitamine E (de 75 à 71 décès pour 10 000 personnes-an), et à augmenter avec le bêta-carotène (de 69 à 77 décès pour 10 000 personnes-an), tandis que le taux de mortalité par congestion cérébrale (ischémique et hémorragique) n'a pas été modifié (il existerait une tendance à l'augmentation pour la forme hémorragique compensée par une diminution, seulement avec la vitamine E, pour la forme ischémique, mais l'incidence de ces manifestations, inférieure à 10 pour 10 000 personnes an, est trop faible pour être analysée statistiquement).

La population de l'étude ATBC comporte des sujets cardiaques (1 862 sur 29 000) sur lesquels les auteurs étudient l'impact de la supplémentation en vitamine E. Il s'agit donc d'une étude d'effet en prévention secondaire. Les résultats montrent que dans ce cas la vitamine E abaisse de 38 % les ischémies cardiaques non fatales, mais n'a pas d'effet sur la mortalité par infarctus du myocarde [25]. En revanche, le résultat obtenu avec le bêta-carotène dans cette étude est réellement préoccupant puisqu'il augmente de 75 % la mortalité par infarctus.

Une publication reposant sur la population de l'étude ATBC a examiné les sujets sans atteinte myocardique [26]. Elle a permis de montrer l'absence d'effet en prévention primaire de la vitamine E, confirmant les premiers résultats portant sur l'ensemble de la population, ainsi que l'absence d'effet chez les patients souffrant de manifestations angineuses légères [27].

L'étude ATBC montre donc que, dans une population finlandaise, la supplémentation en vitamine E à un niveau de dosage faible qui, dans le meilleur des cas, ne conduirait pas à un apport total (aliment + supplément) supérieur à 80 mg/j, est sans effet en prévention primaire et présente un effet en prévention secondaire sur les ischémies à issue non fatale mais sans traduction en termes de mortalité. Cela confirme les résultats des deux précédents chapitres.

L'étude Chaos (*Cambridge Heart Antioxidant Study*) [28] examine l'effet en prévention secondaire, chez des patients souffrant d'une athérosclérose coronaire cliniquement démontrée, d'un apport de 268 mg/j de RRR-alpha-tocophérol (400 UI/j, à comparer à 50 UI/j dans l'étude précédente). Dans ce cas, la diminution du risque d'ischémie cardiaque à issue non fatale est supérieure à celle de l'étude ATBC (77 % contre 38 %). L'étude montre que le risque de mortalité cardio-vasculaire n'est pas modifié, confirmant que la vitamine E, dans un autre type de population et à un niveau d'apport 8 fois supérieur à celui de l'étude ATBC, n'entraîne aucune baisse de mortalité cardio-vasculaire.

L'étude italienne GISSI (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarcto miocardico*) [29] examine l'effet, en prévention secondaire, de la prise journalière séparée ou simultanée d'esters éthyliques d'acides eicosapentaénoïque et docosahéxaénoïque de la famille n-3 (1:2, w/w) et de *all-rac*-alpha-tocophérol (1 g/j d'esters éthyliques, 300 mg/j, soit 330 UI/j, de vitamine E) sur la morbidité/mortalité chez des patients ayant eu depuis moins de 3 mois un infarctus du myocarde. Ces patients sont suivis médicalement et sous traitements (antiagrégant, bêta-bloquants...). Leur alimentation est de type méditerranéen (riche en fruits et légumes, apport régulier d'huile d'olive) réalisant un apport probablement élevé en anti-oxydants. De ce point de vue, cette population

diffère substantiellement des populations des deux études précédentes. La supplémentation en vitamine E ne révèle aucun effet bénéfique sur les événements cardiovasculaires majeurs combinés (décès toute cause, accidents cardiaques ou cérébraux non fatals). Un bénéfice semble se dessiner en matière de mortalité cardio-vasculaire. Il apparaît uniquement lorsque l'on compare la supplémentation en vitamine E seule au groupe témoin et mérite, selon les auteurs, un suivi complémentaire. Il semble donc, sous réserve de confirmation, que l'apport d'un supplément vitaminique E en prévention secondaire de l'ordre de 300 mg/j pourrait être bénéfique en termes de mortalité et non en termes de morbidité (conclusion inverse de celle des études ATBC et Chaos).

L'étude canadienne HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*) [30] porte sur 267 centres répartis dans 19 pays. Les patients - à haut risque d'accident cardio-vasculaire - reçoivent pendant des temps comparables aux études précédentes une dose journalière de vitamine E identique (en quantité et nature) à celle de l'étude Chaos. Cette étude est, à notre connaissance, la seule à ce jour qui ne montre aucun effet de ce niveau d'apport en vitamine E en même temps sur le nombre de manifestations cardio-vasculaires, la mortalité cardio-vasculaire et la mortalité toutes causes confondues.

De tels écarts entre les études citées peuvent s'expliquer, notamment par le contexte socio-culturel et alimentaire de chaque population, le stade de l'évolution du processus athérogénique au début de l'intervention et le traitement médicamenteux des patients en prévention secondaire. Il faut insister sur le fait, bien connu *in vitro*, que des synergies existent entre antioxydants et que l'effet de la vitamine E peut donc être potentialisé dans une étude, alors qu'il ne l'est pas dans une autre, par le simple fait qu'une alimentation peut être plus riche qu'une autre en un anti-oxydant ou un cocktail d'anti-oxydants. Le problème réel réside dans le fait que tester ces synergies dans des études d'intervention nutritionnelle peut rapidement aboutir à des coûts expérimentaux très élevés. Il demeure cependant que ces écarts entre les études actuelles soulignent la nécessité de se prémunir de tout biais éventuel en multipliant les études d'intervention nutritionnelle.

En conclusion, si la prudence s'impose au moment de conclure sur les études d'intervention à but préventif - puisqu'une étude sur quatre a mis en évidence un effet neutre de la vitamine E -, il semble établi par des approches différentes que les faibles apports (peu différents de ce qu'une alimentation riche en aliments à haute teneur en vitamine E pourrait apporter, soit 30-40 UI/j) n'ont pas d'effet en prévention primaire. Les apports faibles ou des suppléments raisonnables (jusqu'à 400 UI/j) [31, 32] de vitamine E semblent avoir un effet protecteur soit sur la morbidité, soit sur la mortalité cardio-vasculaire en prévention secondaire. Cette propriété mérite d'être confirmée. Il faut remarquer enfin que, par manque de données expérimentales, nous sommes sans réponse à la question portant sur le niveau d'apport de vitamine E efficace en prévention primaire.

Les études cliniques sur la paroi vasculaire

La vitamine E apportée sous forme de suppléments intervient dans un sens bénéfique sur des manifestations ou des mécanismes pathologiques prenant place au niveau vasculaire. C'est ce que nous allons examiner maintenant.

Un effet bénéfique sur la progression des atteintes coronaires ou de la gravité de la sténose chez des patients recevant ou non un régime hypocholestérolémiant et traités ou non par un mélange colestipol-niacine est obtenu uniquement avec des apports en vitamine E supérieurs à 100 UI/j [33,

34]. La vasodilatation endothélium-dépendante de l'artère brachiale, elle-même corrélée avec celle des artères coronaires, est améliorée par un apport de 300 mg/j de *all-rac*-alpha-tocophérol acétate (300 UI/j) chez des patients angineux dénués d'altération cliniquement décelable du flux des coronaires [35]. Cette vaso-dilatation est également améliorée par 300 UI/j de vitamine E en traitement adjuvant de la simvastatine chez des patients hypercholestérolémiques [36]. Les monocytes provenant de volontaires sains recevant la dose de 800 mg/j de *RRR*-alpha-tocophérol acétate (1 200 UI/j) pendant huit semaines présentent une moindre production d'espèces réactives de l'oxygène (la forme superoxyde O_2^{*-}), une moindre production d'une cytokine athérogénique (IL1beta) et une moindre adhésion aux cellules endothéliales, tous ces phénomènes étant impliqués ou caractéristiques de la formation de la plaque d'athérome [37]. Un apport de vitamine E de 50 mg/j (*RRR*-alpha-tocophérol, soit 75 UI/j) permet de diminuer l'agrégation plaquettaire, donc le risque ischémique lié à la formation du « clou plaquettaire » sur une lésion athérosclérotique [38].

Fonctions de la vitamine E permettant d'expliquer ces effets

Le rôle oxydo-protecteur bien connu de la vitamine E vis-à-vis des LDL a déjà été évoqué. Il s'explique pour partie par l'interruption de la lipoperoxydation en chaîne que celle-ci permet de réaliser. Il peut également s'expliquer, dans le cas d'une alimentation riche en huile de maïs par exemple, par le rôle joué par le gamma-tocophérol en tant que piège à peroxy-nitrite (formé en grande quantité dans des conditions pathologiques au niveau de la paroi vasculaire) ou vis-à-vis de ses dérivés nitrés [39]. Mais il existe d'autres mécanismes qui rendent compte d'un effet oxydo-protecteur de la vitamine E.

Des travaux récents ont permis d'établir le rôle de O_2^{*-} dans la formation des LDL oxydées [40]. Or la vitamine E a une action inhibitrice directe sur la production de O_2^{*-} par les monocytes/macrophages [41] dont on connaît une partie du mécanisme [42]. Cette inhibition est directement fonction de la teneur en vitamine E des LDL dans une gamme de valeurs que l'on rencontre habituellement dans différentes populations [6, 41].

En diminuant la formation de LDL oxydées, la vitamine E agit indirectement sur le métabolisme des cellules endothéliales dans un sens qui favorise le statut anti-athérogénique de l'endothélium : elle s'oppose donc à l'expression, dépendante des LDL oxydées, de molécules d'adhésion comme VCAM-1 [43] et de la protéine chimioattractante des monocytes (MCP1) et de son récepteur CCR2 [44] qui interviennent toutes deux dans le processus inflammatoire de migration des monocytes vers l'intima, lieu où se développe le processus athérogénique. Elle s'oppose de la même façon à la différenciation des monocytes en macrophages (cellules capables d'internaliser les LDL oxydées et d'évoluer vers la cellule spumeuse caractéristique des stries lipidiques de la plaque d'athérome) [45] et à l'expression de récepteurs des monocytes intervenant dans l'adhésion [46]. Elle modifie la synthèse des eicosanoïdes, diminue la fibrinolyse (augmente la sécrétion de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène et diminue celle de l'activateur du plasminogène) [47] et diminue la production de NO et la relaxation vasculaire dépendante de l'endothélium [48].

La vitamine E agit également par des voies indépendantes des LDL oxydées. C'est le cas pour l'effet sur la relaxation des vaisseaux [49] - qui pourrait être médié par l'inhibition de la protéine kinase C -, pour l'effet direct sur la sécrétion de PGI2 et sur l'activateur du plasminogène [50, 51]. La vitamine E (l'alpha-tocophérol, le beta-tocophérol et non le gamma-tocophérol) diminue l'activité du récepteur « scavenger » SR-A responsable de la captation des LDL oxydées par les macrophages ainsi que l'expression de l'ARNm homologue par un mécanisme faisant intervenir l'activité transcriptionnelle

de AP-1 [52]. En revanche, notre équipe a montré récemment sur des cellules MCF-7 transfectées (données non publiées) que tous les vitamères de la vitamine E inhibaient l'activité transcriptionnelle d'AP-1. La vitamine E diminue également la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires en agissant sur une voie impliquant la protéine kinase C [53].

La vitamine E inhibe l'agrégation plaquettaire par des voies dépendante et indépendante des LDL oxydées [54, 55]. Cette inhibition a un effet majeur sur la thrombose qui mène aux phénomènes thrombo-emboliques ou à la lésion thrombo-athérosclérotique, l'un des stades cliniques ultimes de l'athérosclérose.

Il faut signaler que les concentrations de vitamine E généralement utilisées dans ces études *in vitro* sont de nature physiologique.

Besoins physiologiques et biodisponibilité de la vitamine E

Les apports nutritionnels conseillés en France sont de 12 mg/j chez l'adolescent et l'adulte, de 7 à 10 mg/j de 4 à 12 ans, de 3 à 5 mg/j chez le nourrisson et l'enfant. Ces apports peuvent être atteints par un apport strictement alimentaire (sans supplémentation). Ils sont bien inférieurs aux besoins de prévention que nous avons évoqués plus haut (pour une discussion de ce point, voir [6]). La consommation de vitamine E la plus fréquente en France est de 9 à 11 mg/j chez l'homme et de 8 à 10 mg/j chez la femme, loin des niveaux d'apports carenciels ($\frac{3}{4}$ 5 mg/j), si l'on se réfère à quatre des cinq enquêtes disponibles à ce jour (Bourgogne, 1996 ; Esvitaf, 1986 ; ASPCC, 1998 ; Suvimax, 1998). Une partie de la population, notamment les personnes âgées et les moins de 18 ans, pourrait avoir une consommation proche de 5 mg/j. Il n'existerait pas, hors cas pathologiques (voir ci-dessous), de véritables statuts carenciels dans la population française. La situation est bien différente dans les pays du tiers monde où sévit la malnutrition. On peut avancer que, dans l'immense majorité des cas, cette malnutrition comporte un défaut d'apport et/ou de biodisponibilité chronique de la vitamine E qui pose d'ailleurs de réels problèmes en cas de supplémentation isolée en fer [57]. Rappelons que les signes cliniques propres à la carence en vitamine E sont de type hématologique, neurologique, musculaire et ophtalmologique.

La première des priorités, en termes de nutrition, consiste à respecter les apports nutritionnels conseillés dans les apports alimentaires. Pour ce faire, il faut :

- * privilégier les huiles végétales insaturées courantes riches en vitamine E ou en d'autres anti-oxydants (tournesol, olive) sans augmenter la consommation totale de matières grasses ; la meilleure façon d'atteindre ce double but serait d'enrichir par voie technologique ou génétique les huiles actuellement mises sur le marché ;

- * augmenter la consommation de fruits et légumes. Même s'ils contiennent des quantités beaucoup plus faibles de vitamine E que les matières grasses végétales (approximativement 100 fois moins), ils apportent également des anti-oxydants hydrosolubles (vitamine C, flavonoïdes et polyphénols) susceptibles d'économiser la vitamine E de l'organisme en la régénérant sous sa forme active [58-60]. Un régime riche en anti-oxydants et pauvre en graisses saturées est associé à un faible risque cardio-vasculaire (voir l'étude des 7 pays [61]).

Il reste que l'une des données susceptibles de conduire à l'identification de situations à risque carenciel est celle qui a trait à la biodisponibilité de la vitamine E. Une situation caricaturale est bien

représentée par ce que l'on a appelé pendant longtemps la carence idiopathique familiale isolée en vitamine E et que l'on désigne de nos jours sous le nom de « ataxie avec déficience isolée en vitamine E » (*ataxia with isolated vitamin E deficiency* ou AVED). Cette carence est due en effet à une anomalie génétique dans laquelle la protéine hépatique de transfert du *RRR*-alpha-tocophérol (*alpha-tocopherol transfer protein* ou ATTP) qui participe à la charge en vitamine E des lipoprotéines excrétées par le foie a subi une ou plusieurs mutation(s) qui la rend(ent) non fonctionnelle [62]. Les porteurs de cette anomalie génétique ont des niveaux très faibles, voire indétectables, de vitamine E plasmatique dans des conditions d'apport alimentaire normales [63]. Chez le sujet normal, cette protéine hépatique a une fonction de recyclage : elle régule le niveau plasmatique de vitamine E (*RRR*-alpha-tocophérol), maintient son niveau entre les repas et durant les périodes de jeûne, évite l'augmentation anormale de concentration pour des niveaux d'apport élevés, rôles qui ne sont pas exercés vis-à-vis du gamma-tocophérol [64]. Pour des apports entre 400 et 800 mg/j, les teneurs plasmatiques et des LDL en vitamine E ne dépassent pas respectivement 2,2 et 2,5 fois la valeur de base [6]. Il n'existe pas de fonction équivalente pour la vitamine A, la vitamine D et le beta-carotène, ce qui explique probablement l'inocuité propre à la vitamine E jusqu'à des niveaux d'apport de 1 500 UI/j (1 g/j de *RRR*-alpha-tocophérol) [31]. Il est d'ailleurs intéressant de noter que des niveaux d'apport élevés se traduisent par une excrétion biliaire élevée de vitamine E [65]. Enfin, il a été récemment observé que les stéréo-isomères non naturels de l'alpha-tocophérol sont, par rapport au stéréo-isomère naturel, préférentiellement excrétés sous la forme d'un métabolite oxydé urinaire, le 2,5,7,8-tétraméthyl-(2'-carboxyéthyl)-6-OH-chromane (*figure 1*) [66].

L'absorption intestinale de la vitamine E chez l'homme est relativement mal connue. On l'estime à 70 % du volume ingéré dans les années 70. Chez le rat, elle serait de l'ordre de 65 % [64]. Elle dépend du déroulement normal de l'absorption lipidique. C'est la raison pour laquelle les malabsorptions lipidiques chroniques (mucoviscidose, cholestases, a-beta-lipoprotéïnémie et, plus généralement, dysfonctionnement intestinal) conduisent à des situations de carence. La présence d'une phase micellaire (donc des sels biliaires) est nécessaire, mais la taille de l'émulsion ne semble pas influencer sur la quantité de vitamine E (*all-rac*-alpha-tocophérol) présente dans les chylomicrons [67]. L'utilisation de molécules deutérées diversement marquées a permis récemment de proposer que la forme naturelle de l'alpha-tocophérol pourrait avoir une biodisponibilité deux fois supérieure à celle des autres stéréo-isomères (synthétiques) [68]. Ce résultat laisserait supposer que la forme synthétique a une valeur en unité internationale, UI, ou en tocophérol-équivalent, TE, 50 % plus faible que la forme naturelle. Or, elle est connue pour avoir une valeur seulement 25 % plus faible (*tableau 1*). Ce point méritera d'être éclairci dans l'avenir.

Il a été montré que l'âge pouvait avoir une influence sur le transport post-prandial de la vitamine E, cette influence provenant principalement de modifications affectant le métabolisme des lipoprotéines. La possibilité d'une diminution de la biodisponibilité du *all-rac*-alpha-tocophérol acétate avec l'âge est évoquée [69].

Besoins liés à des situations pathologiques identifiées

Les niveaux d'apport en vitamine E dépassent de très loin l'apport nutritionnel conseillé dans : l'anémie hémolytique du nouveau-né prématuré (10 à 20 mg/kg/j), les pathologies du prématuré occasionnées par l'oxygénothérapie (100 mg/kg/j dans la fibroplasie rétrolentale [70]), la malabsorption chronique due à des anomalies génétiques (50 UI/j dans la mucoviscidose [71, 72],

225 UI/kg/j dans l'a-beta-lipoprotéinémie [73]), l'ataxie avec déficience isolée en vitamine E (1 200 UI deux fois par jour [73]), la maladie d'Alzheimer (2 000 UI/j, voir commentaires en [32]), et chez les patients hémodialysés chroniques (500 UI/j [74]). En revanche, 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 [75].

Il faut insister sur le fait que, dans les cas d'apports élevés en vitamine E, seuls le statut de la vitamine K et, par voie de conséquence et pour les mêmes raisons, les traitements impliquant la warfarine, sont préoccupants. On connaît en effet le rôle dépresseur de la warfarine sur les facteurs de la coagulation dépendants de la vitamine K. Le mécanisme d'action de la vitamine E sur la coagulation impliquerait des produits d'oxydation quinoniques de la vitamine E, non recyclables par l'organisme (*figure 1*), qui agiraient sur la carboxylase vitamine K-dépendante responsable de la conversion sous leur forme active de différents facteurs de la coagulation [7]. En cas d'apports élevés en vitamine E, il est donc important d'avoir un suivi fonctionnel de la coagulation, d'autant plus justifié en cas de traitement par des anti-coagulants ou de subcarence en vitamine K, et de prévoir, si nécessaire, une supplémentation d'appoint en vitamine K.

CONCLUSION

La vitamine E a de multiples fonctions. Certaines d'entre elles, au moins, s'expliquent par son rôle d'anti-oxydant majeur des milieux lipidiques. Son inocuité en cas d'apports massifs (jusqu'à 100 fois l'apport nutritionnel conseillé) est inhabituelle si l'on se réfère à d'autres micro-nutriments, mais s'explique par l'existence d'une fonction hépatique spécifique de « recyclage » de la forme naturelle de l'alpha-tocophérol exercée par l'ATTP et d'un système efficace de régénération de la forme oxydée chromanoxyle. Il se pourrait que d'autres protéines de transfert de la vitamine E existent, avec une distribution tissulaire plus large que celle de l'ATTP [77, 78].

Son action sur le risque cardio-vasculaire à des niveaux d'apport supérieurs à l'apport strictement alimentaire est prometteuse, prouvée dans la plupart des études d'intervention nutritionnelle en prévention secondaire, plausible au plan des mécanismes d'action. Elle mériterait d'être confortée par des études d'intervention nutritionnelle en prévention primaire [6]. Bien que cette dernière approche pose des problèmes méthodologiques, voire éthiques, le bénéfice en prévention primaire, s'il était prouvé, serait considérable en termes de santé publique. Les synergies avec d'autres anti-oxydants, voire d'autres thérapies, ne doivent pas être négligées dans les investigations futures mais multiplient il est vrai démesurément le nombre des interventions à tester. Les recherches doivent se poursuivre enfin dans le domaine de la prévention d'autres pathologies (y compris en accompagnement d'autres thérapies) au premier rang desquelles se trouvent certains cancers [79] et des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer [32]. Des résultats récents suggèrent que des recherches sur la prévention de la dégénérescence maculaire liée à l'âge par la vitamine E pourraient être justifiées [80].

REFERENCES

1. LÉGER C (1992). Vitamine E, tocophérols, composés apparentés et structures membranaires. Paris, CL Léger éd., *Polytechnica*.
2. DUTHIE SJ, MA A, ROSS MA, COLLINS AR (1996). Antioxidant supplementation decreases oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Cancer Res*, 56 : 1291-5.
3. POULIN JE, COVER C, GUSTAFSON MR, KAY MB (1996). Vitamin E prevents oxidative modification of brain and lymphocyte band 3 proteins during aging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93 : 5600-3.
4. CHAN AC, CHOW CK, CHIU D (1999). Interaction of antioxidants and their implication in genetic anemia. *Proc Soc Exp Biol Med*, 222 : 274-82.
5. STOYANOVSKY DA, GOLDMAN R, DARROW RM, ORGANISCIAC DT, KAGAN VE (1995). Endogenous ascorbate regenerates vitamin E in the retina directly and in combination with exogenous dihydrolipoic acid. *Curr Eye Res*, 14 : 181-9.
6. LÉGER CL (2000). La vitamine E et la prévention cardiovasculaire. *Ann Biol Clin*, 58 : 527-40.
7. GEY KF (1998). Vitamin E plus vitamin C and interacting conutrients required for optimal health. A critical and constructive review of epidemiology and supplementation data regarding cardiovascular disease and cancer. *Biofactors*, 7 : 113-74.
8. GEY KF, PUSKA P, JORDAN P, MOSER UK (1991). Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr*, 53 : 326S-34S.
9. PORKKALA-SARATAHO EK, NYSSÖNEN MK, KAIKKONEN JE, POULSEN HE, HAYN EM, SALONEN RM, SALONEN JT (1998). A randomized, single-blind, placebo-controlled trial of the effects of 20 mg alpha-tocopherol on the oxidation resistance of atherogenic lipoproteins. *Am J Clin Nutr*, 68 : 1034-41.
10. MEYDANI SN, MEYDANI M, BLUMBERG JB, LEKA LS, PEDROSA M, DIAMOND R, SCHAEFER EJ (1998). Assessment of the safety of supplementation with different amounts of vitamin E in healthy older adults. *Am J Clin Nutr*, 68 : 311-8.
11. WILLETT CH, STAMPFER MJ, UNDERWOOD BA, TAYLOR JO, HENNEKENS CH (1983). Vitamins A, E, and carotene : effects of supplementation on their plasma levels. *Am J Clin Nutr*, 38 : 559-66.
12. STRYKER WS, KAPLAN LA, STEIN EA, STAMPFER MJ, SOBER A, WILLETT WC (1998). The relation of diet, cigarette smoking, and alcohol consumption to plasma beta-carotene and alpha-tocopherol levels. *Am J Epidemiol*, 127 : 283-96.
13. GASCON-VILAP, GARCIA-CLOSAS R, SERRA-MAJEM L, PASTOR C, RIBAS L, RAMON JM, MARINE-FONT A, SALLERAS L (1997). Determinants of the nutritional status of vitamin E in a non-smoking Mediterranean population. Analysis of the effect of vitamin E intake, alcohol consumption and body mass index on the serum alpha-tocopherol concentration. *Eur J Clin Nutr*, 51 : 723-8.

14. ZIOUZENKOVA O, WINKLHOFER-ROOB BM, PUHL H, ROOB JM, ESTERBAUER H (1996). Lack of correlation between the alpha-tocopherol content of plasma and LDL, but high correlations for gamma-tocopherol and carotenoids. *J Lipid Res*, 37 : 1936-46.
15. ESTERBAUER H, GEBICKI J, PUHL H, JURGENS G (1992). The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med*, 13 : 341-90.
16. MERAJI S, ZIOUZENKOVA O, RESH U, KHOSCH-SORUR A, TATZBER F, ESTERBAUER H (1997). Enhanced plasma level of lipid peroxidation in Iranians could be improved by antioxidants supplementation. *Eur J Clin Nutr*, 51 : 318-25.
17. LOSONCZY KG, HARRIS TB, HAVLIK RJ (1996). Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons : the Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. *Am J Clin Nutr*, 64 : 190-6.
18. KIM I, WILLIAMSON DF, BYERS T, KOPLAN JP (1993). Vitamin and mineral supplement use and mortality in a US cohort. *Am J Public Health*, 83 : 546-50.
19. RIMM EB, STAMPFER MJ, ASCHERIO A, GIO-VANUCCI E, COLDITZ GA, WILLETT WC (1993). Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med*, 328 : 1450-6.
20. STAMPFER MJ, HENNEKENS CH, MANSON JE, COLDITZ GA, ROSNER B, WILLETT WC (1993). Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med*, 328 : 1444-9.
21. MEYER F, BAIRATI I, DAGENAIS GR (1996). Lower ischemic heart disease incidence and mortality among vitamin supplement users. *Can J Cardiol*, 12 : 930-4.
22. KNEKT P, REUNANEN A, JARVINEN R, SEPP-ANEN R, HELIÖVAARA M, AROMAA A (1994). Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol*, 139 : 1180-9.
23. KUSHI LH, FOLSOM AR, PRINEAS RJ, MINK PJ, WU Y, BOSTICK RM (1996). Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 334 : 1156-62.
24. HEINONEN OP, ALBANES D (1994). The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1029-35.
25. RAPOLA JM, VIRTAMO J, RIPATTI S, HUTTUNEN JK, ALBANES D, TAYLOR PR, HEINONEN OP (1997). Randomised trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet*, 349 : 1715-20.
26. VIRTAMO J, RAPOLA JM, RIPATTI S, HEINONEN OP, TAYLOR PR, ALBANES D, HUTTUNEN JK (1998). Effect of vitamin and beta carotene on the incidence of primary nonfatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease. *Arch Intern Med*, 158 : 668-75.
27. RAPOLA JM, VIRTAMO J, RIPATTI S, HAUKKA JK, HUTTUNEN JK, ALBANES D, TAYLOR PR, HEINONEN OP (1998). Effects of alpha tocopherol and beta carotene supplements on symptoms, progression, and prognosis of angina pectoris. *Heart*, 79 : 454-8.

28. STEPHENS NG, PARSONS A, SCHOFIELD PM, KELLY F, CHEESEMAN K, MITCHINSON MJ (1996). Randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease : Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet*, 347 : 781-6.
29. MARCHIOLI R, BOMBA E, CHIEFFO C, MAGGIONI AP, SCHWEIGER C, TOGNONI G (1999). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction : results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*, 354 : 447-55.
30. YUSUF S, DAGENAIS G, POGUE J, BOSCH J, SLEIGHT P (2000). Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 342 : 154-60.
31. PRYOR WA (2000). Vitamin E and heart disease : basic science to clinical intervention trials. *Free Rad Biol Med*, 28 : 141-64.
32. VATASSERY GT, BAUER T, DYSKEN M (1999). High doses of vitamin E in the treatment of disorders of the central nervous system in the aged. *Am J Clin Nutr*, 70 : 793-801.
33. HODIS HN, MACK WJ, LABREE L, CASHIN-HEMPHILL L, SEVANIAN A, JOHNSON R, AZEN SP (1995). Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis. *JAMA*, 273 : 1849-54.
34. AZEN SP, QIAN D, MACK WJ, SEVANIAN A, SELZER RH, LIU CR, HODIS HN (1996). Effect of supplementary antioxidant vitamin intake on carotid arterial wall intima-media thickness in a controlled clinical trial of cholesterol lowering. *Circulation*, 94 : 2369-72.
35. MOTOYAMA T, KAWANO H, KUGIYAMA K, HIRASHIMA O, OHGUSHI M, TSUNODA R, MORIYAMA Y, MIYAO Y, YOSHIMURA M, OGAWA H, YASUE H (1998). Vitamin E administration improves impairment of endothelium-dependent vasodilatation in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll Cardiol*, 32 : 1672-9.
36. NEUNTEUFLE T, KOSTNER K, KATZENSCHLAGER R, ZEHETGRUBER M, MAURER G, WEIDINGER F (1998). Additional benefit of vitamin E supplementation to simvastatin therapy on vasoreactivity of the brachial artery of hypercholesterolemic men. *J Am Coll Cardiol*, 32 : 711-6.
37. Devaraj S, Li D, Jialal I (1996). The effects of alpha tocopherol supplementation on monocyte function. Decreased lipid oxidation, interleukin 1beta secretion, and monocyte adhesion to endothelium. *J Clin Invest*, 98 : 756-63.
38. MABILE L, BRUCKDORFER KR, RICE-EVANS C (1999). Moderate supplementation with natural alpha-tocopherol decreases platelet aggregation and low-density lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis*, 147 : 177-85.
39. CHRISTEN S, WOODALL AA, SHIGENAGA MK, SOUTHWELL, KEELY PT, DUNEAU MW, AMES BN (1997). Gamma-tocopherol traps mutagenic electrophiles such as NO(X) and complements alpha-tocopherol : physiological implications. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94 : 3217-46.

40. FANG X, WEINTRAUB NL, RIOS CD, CHAPPELL DA, ZWACKA RM, ENGELHARDT JF, OBVERLEY LW, YAN T, HEISTAD DD, SPECTOR AA (1998). Overexpression of human superoxide dismutase inhibits oxidation of low-density lipoprotein by endothelial cells. *Cir Res*, 82 : 1289-97.
41. CACHIA O, LÉGER CL, DESCOMPS B (1998). Monocyte superoxide production is inversely related to normal contents of alpha-tocopherol in low-density lipoprotein : physiological implications. *Atherosclerosis*, 138 : 263-9.
42. CACHIA O, EL BENNA J, PEDRUZZI E, DESCOMPS B, GOUGEROT-POCIDALO MA, LÉGER CL (1998). alpha-tocopherol inhibits the respiratory burst in human monocytes. Attenuation of p47^{phox} membrane translocation and phosphorylation. *J Biol Chem*, 273 : 32801-5.
43. KHAN BV, PARTHASARATHY SS, ALEXANDER RW, MEDFORD RM (1995). Modified low density lipoprotein and its constituents augment cytokin-activated vascular cell adhesion molecule-1 gene expression in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest*, 95 : 1262-70.
44. WEBER C, DRAUDE G, WEBER KS, WUBERT J, LORENZ RL, WEBER PC (1999). Downregulation by tumor necrosis factor-alpha of monocyte CCR2 expression and monocyte chemotactic protein-1-induced transendothelial migration is antagonized by oxidized low-density lipoprotein : a potential mechanism of monocyte retention in atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis*, 145 : 115-23.
45. PARTHASARATHY S, RANKIN SM (1992). Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *Prog Lipid Res*, 31 : 127-43.
46. WEBER C, ERL W, WEBER PC (1995). Enhancement of monocyte adhesion to endothelial cells by oxidatively modified low-density lipoprotein is mediated by activation of CD11b. *Biochem Biophys Res Commun*, 206 : 621-8.
47. JIALAL I, DEVARAJ S (1996). The role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Nutr*, 126 : 1053S-7S.
48. DESRUMAUX C, DECKERT V, ATHIAS A, MASSON D, LIZARD G, PALLEAU V, GAMBERT P, LAGROST L (1999). Plasma phospholipid transfer protein prevents vascular endothelium dysfunction by delivering alpha-tocopherol to endothelial cell. *FASEB J*, 13 : 883-92.
49. KEANEY JF JR, GUO Y, CUNNINGHAM D, SHWAERY GT, XU A, VITA JA (1996). Vascular incorporation of alpha-tocopherol prevents endothelial dysfunction due to oxidized LDL by inhibiting protein kinase C stimulation. *J Clin Invest*, 98 : 386-94.
50. TRAN K, CHAN AC (1990). R, R, R- alpha-tocopherol potentiates prostacyclin release in human endothelial cells. Evidence for structural specificity of the tocopherol molecule. *Biochim Biophys Acta*, 1043 : 189-97.
51. HUANG N, LINEBERGER B, STEINER M (1988). alpha-tocopherol, a potent modulator of endothelial cell function. *Thromb Res*, 50 : 547-57.
52. TEUPSER D, THIERY J, SEIDEL D (1999). Alpha-tocopherol down-regulates scavenger receptor activity in macrophages. *Atherosclerosis*, 144 : 109-15.

53. BOSCOBOINIK D, SZEWCZYK A, HENSEY C, AZZI A (1991). Inhibition of cell proliferation by alpha-tocopherol, role of protein kinase C. *J Biol Chem*, 266 : 6188-94.
54. TAKAHASHI Y, CHIBA H, MATSUNO K, AKITA H, HUI SP, NAGASAKA H, NAKAMURA H, KOBAYASHI K, TANDON NN, JAMIESON GA (1996). Native lipoprotein inhibit platelet activation induced by oxidized lipoproteins. *Biochem Biophys Res Commun*, 222 : 453-9.
55. FREEDMAN JE, FAHRAT JH, LOSCALZO J, KEANEY JF Jr (1996). alpha-tocopherol inhibits aggregation of human platelets by a protein kinase C-dependent mechanism. *Circulation*, 94 : 2434-40.
56. LÉGER CL, LEMOINE A, NARBONNE JF (1997). Vers la prise en compte de la prévention de certaines pathologies dans la définition des apports vitaminiques conseillés. *OCL*, 4 : 324-8.
57. WILLIAMS ML, SHOTT RJ, O'NEAL PL, OSKI FA (1975). Role of dietary iron and fat on vitamin E deficiency anemia of infancy. *N Engl J Med*, 292 : 887-90.
58. CARBONNEAU MA, LÉGER CL, MONNIER L, BONNET C, MICHEL F, FOURET G, DEDIEU F, DESCOMPS B (1997). Supplementation with red wine phenolics increases the antioxidant capacity of plasma and vitamin E of low density lipoprotein without changing the lipoprotein Cu²⁺-oxidability : Possible explanation by phenolics location. *Eur J Clin Nutr*, 51 : 682-90.
59. IGARASHI O, YONEKAWA Y, FUJIYAMA-FUJIHARA Y (1991). Synergistic action of vitamin E and vitamin C *in vivo* using a new mutant of Wistar-strain rats, ODS, unable to synthesize vitamin C. *J Nutr Sci Vitaminol*, 37 : 359-69.
60. JACQUES PF, HALPNER AD, BLUMBERG JB (1995). Influence of combined antioxidant nutrient on their plasma concentrations in an elderly population. *Am J Clin Nutr*, 62 : 1228-33.
61. KROMHOUT D (1999). Fatty acids, antioxidants, and coronary heart disease from an epidemiological perspective. *Lipids*, 34 : S27-S31.
62. OUAHCHI K, ARITA M, KAYDEN H, HENTATI F, BEN HAMIDA M, SOKOL R, ARAI H, INOUE K, MANDEL JL, KOENIG M (1995). Ataxia with isolated vitamin E deficiency is caused by mutations in the alpha-tocopherol transfer protein. *Nat Genet*, 9 : 141-5.
63. TRABER MG, SOKOL RJ, KOHLSCHÜTTER A, YOKOTA T, MULLER DPR, DUFOUR R, KAYDEN HJ (1993). Impaired discrimination between stereoisomers of a-tocopherol in patients with familial isolated vitamin E deficiency. *J Lipid Res*, 34 : 201-10.
64. KAYDEN HJ, TRABER MG (1993). Absorption, lipoprotein transport, and regulation of plasma concentrations of vitamin E in humans. *J Lipid Res*, 34 : 343-58.
65. TRABER MG, KAYDEN HJ (1989). Preferential incorporation of alpha-tocopherol vs gamma-tocopherol in human lipoproteins. *Am J Clin Nutr*, 49 : 517-26.
66. TRABER MG, ELSNER A, BRIGELIUS-FLOHÉ R (1998). Synthetic as compared with natural vitamin E is preferentially excreted as alpha-CEHC in human urine : studies using deuterated alpha-tocopheryl acetates. *FEBS Lett*, 437 : 145-8.

67. BOREL P, PASQUIER B, ARMAND M, TYSSANDIER V, GROLIER P, ALEXANDRE-GOUABAU MC, ANDRÉ M, SENFT M, PEYROT J, JAUSSAN V, LAIRON D, AZAIS-BRAESCO V (2000). Processing of vitamin A and E in the human gastrointestinal tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, sous presse.
68. BURTON GW, TRABER MG, ACUFF RV, WALTERS DN, KAYDEN H, HUGHES L, INGOLD KU (1998). Human plasma and tissue alpha-tocopherol concentrations in response to supplementation with deuterated natural and synthetic vitamin E. *Am J Clin Nutr*, 67 : 669-84.
69. BOREL P, MEKKI N, BOIRIE Y, PARTIER A, GROLIER P, ALEXANDRE-GOUABAU MC, BEAUFRERE B, ARMAND M, LAIRON D, AZAIS-BRAESCO V (1997). Postprandial chylomicron and plasma vitamin E responses in healthy older subjects compared with younger ones. *Eur J Clin Invest*, 27 : 812-21.
70. HITTNER HM, GODIO LB, RUDOLPH AJ, ADAMS JM, GARCIA-PRATS JA, FRIEDMAN Z, KAUTZ JA, MONACO WA (1981). Retrolental fibroplasia. Efficacy of vitamin E in a double blind clinical study of preterm infants. *N Engl J Med*, 305 : 1365-71.
71. WILFOND BS, FARRELL PM, LAXOVA A, MISCHLER E (1994). Severe hemolytic anemia associated with vitamin E deficiency in infants with cystic fibrosis. Implications for neonatal screening. *Clin Pediatr (Phila)*, 33 : 2-7.
72. PETERS SA, KELLY FJ (1996). Vitamin E supplementation in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 22 : 341-5.
73. CAVALIER L, OUAHCHI K, KAYDEN HJ, DI DONATO S, REUTENAUER L, MANDEL JL, KOENIG M (1998). Ataxia with isolated vitamin E deficiency : heterogeneity of mutations and phenotypic variability in a large number of families. *Am J Hum Genet*, 62 : 301-10.
74. CRISTOL JP, BOSCH JY, BADIOU S, LEBLANC M, LORRHO R, DESCOMPS B, CANAUD B (1997). Erythropoietin and oxidative stress in haemodialysis : beneficial effects of vitamin E supplementation. *Nephrol Dial Transplant*, 12 : 2312-7.
75. LÉGER CL, DUMONTIER C, FOURET G, BOULOT P, DESCOMPS B (1998). A short term supplementation of pregnant women before delivery does not improve significantly the vitamin E status of neonates - Low efficiency of the vitamin E placental transfer. *Internat. J Vit Nut. Res*, 68 : 203-99.
76. DOWD P, ZHENG ZB (1995). On the mechanism of the anticlotting action of vitamin E quinone. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92 : 8171-5.
77. STOCKER A, ZIMMER S, SPYCHER SE, AZZI A (1999). Identification of a novel cytosolic tocopherol-binding protein : structure, specificity, and tissue distribution. *IUBMB Life*, 48 : 49-55.
78. COPP RP, WISNIEWSKI T, HENTATI F, LARNAOUT A, BEN HAMIDA M, KAYDEN HJ (1999). Localization of alpha-tocopherol transfer protein in the brains of patients with ataxia with vitamin E deficiency and other oxidative stress related neurodegenerative disorder. *Brain Res*, 822 : 80-7.

79. SHKLAR G, OH SK (2000). Experimental basis for cancer prevention by vitamin E. *Cancer Invest*, 18 : 214-22.

80. DELCOURT C, CRISTOL JP, TESSIER F, LÉGER CL, DESCOMPS B, PAPOZ L (1999). Age-related macular degeneration and antioxidant status in the POLA study. *Arch Ophthalmol*, 117 : 1384-90.

Illustrations

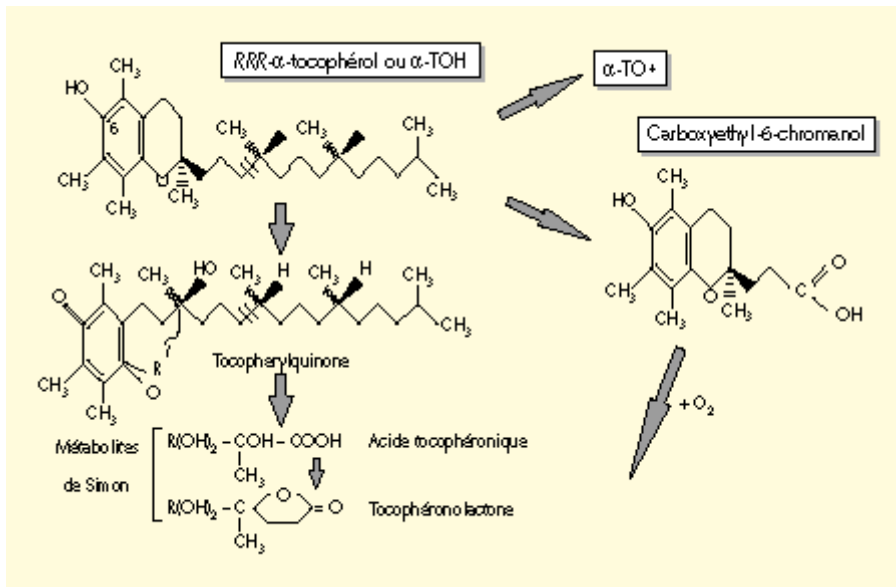


Figure 1. La forme naturelle de la vitamine E avec ses 3 centres d'asymétrie en 2 (sur le noyau 6-OH-chromane), 4' et 8' (sur la chaîne latérale). La forme oxydée recyclable alpha-TO* et les dérivés oxydés irréversiblement présents dans l'urine sont également montrés.

Forme	UI ^{a,b,c}	UTE ^{a,b,c}	Forme	UI ^d	UTE ^d
RRR- α -T ^{ae}	1,49	1	all-rac- α -T-acétate	1	0,67
RRR- β -T	0,75	0,5	all-rac- α -T	1,1	0,74
RRR- γ -T	0,15	0,1	RRS- α -T ^a	1,34	0,9
RRR- δ -T	0,05	0,03	RS α -T	1,09	0,73
RRR- α -T3 ^{**}	0,45	0,3	RS β -T	0,85	0,57
RRR- β -T3	0,08	0,05	SRR- α -T	0,46	0,31
RRR- γ -T3	0,015	0,01	SSR- α -T	0,31	0,21
RRR- δ -T3	nd [§]	nd	SRS- α -T	0,55	0,37
			SSS- α -T	1,1	0,74

Tableau 1. *Activité biologique de 1 mg de chaque forme de vitamine E, exprimée par référence à l'Unité Internationale (UI) ou à l'Unité RRR-alpha-Tocophérol-Equivalent (UTE), fondée sur les propriétés anti-abortives chez la ratte gestante.*

* T = tocophérol ; ** T3 = tocotriénol ; § non déterminé.

^a Bunyan J, McHale D, Green J, Marcinkiewicz S, *Br J Nutr* 1961, 15 : 253-7.

^b Tan B, *J Am Oil Chem Soc* 1989, 66 : 770-6.

^c Kamal-Eldin A, Appelqvist LA, *Lipids* 1996, 31 : 671-702.

^d Weiser H, Vecchi M, *Internat. J Vit Nutr Res* 1982, 52 : 351-70.

^e Les propriétés anti-oxydantes sont identiques pour tous les stéréo-isomères (Devaraj S, Adams-Huet B, Fuller CJ, Jialal I, *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 1997, 17 : 2273-9), elles ne dépendent que de la structure du noyau chromane (Burton GW, Doba T, Gabe EJ, Hughes L, Lee FL, Prasad L, Ingold KU, *J Am Chem Soc* 1985, 107 : 7053-65).

Forme	UTE	Pptés anti-oxydantes ^a	Pptés anti-oxydantes ^b	Pptés anti-oxydantes ^c	Hémolyse des GR ^d	Production de PGI ₂ ^e	Effet anti-prolifératif
RRR- α -T	1	1	1	1	1	1	1
RRR- β -T	0,5	0,44	0,71	0,54	0,25	0,88	0
RRR- γ -T	0,1	0,47	0,68	0,50	0,18	0,96	0,82
RRR- δ -T	0,03	0,1	0,28	0,47	0,03	0,88	0,82

Tableau 2. *Comparaison des activités biologiques et des propriétés anti-oxydantes des vitamères de la vitamine E.*

^a Mukai K, Watanabe Y, Uemoto Y, Ishizu K, *Bull Chem Soc Jpn* 1986 ; 59: 3113-6.

^b Burton GW, Ingold KU, *J Am Chem Soc* 1981 ; 103 : 6472-7.

^c Niki E, Tsuchiya J, Yoshikawa Y, Yamamoto Y, Kamiya Y. *Bull Chem Soc Jpn* 1986 ; 59 : 497-503.

^d Century B, Horwitt MK, Fed. *Proc. Am Soc Exp Biol* 1965 ; 24 : 906-16.

^e Tran K, Chan AC. *Biochim Biophys Acta* 1990 ; 1043 : 189-97.

^f Chatelain E, Boscoboinik DO, Bartoli GM, Kagan VE, Gey FK, Packer L, Azzi A. *Biochim Biophys Acta* 1993 ; 1176 : 83-9.
