

## I. Athérosclérose

Les complications de l'athérosclérose (تصلب الشرايين) représentent la première cause de mortalité et de morbidité dans les pays à haut niveau de vie. L'athérosclérose restant sans traitement spécifique étiologique (المسببة), la correction des facteurs de risque est actuellement le meilleur moyen de lutter contre ce fléau. Certains facteurs de risque (عوامل الخطر) comme l'âge ou les facteurs génétiques ne sont pas modifiables mais ils doivent être pris en compte pour l'estimation du risque.

### I.1. Définition

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire de la paroi des artères (الشرايين) qui est responsable de plusieurs maladies cardiovasculaires (القلب والأوعية الدموية), telle que la cardiopathie ischémique (أمراض القلب الإقفارية) regroupent un ensemble de troubles consécutifs à l'insuffisance d'apports en oxygène au muscle cardiaque en raison du développement et des complications de l'athérosclérose au niveau d'une ou plusieurs artères coronaires (عدم وصول الأكسجين الكافي إلى عضلة القلب نتيجة لتطور ومضاعفات تصلب الشرايين في (واحد أو أكثر من الشرايين التاجية).

Dans les pays industrialisés, les maladies cardiovasculaires constituent la principale cause de mortalité. En 2007, 800 000 personnes sont mortes de maladies cardiovasculaires aux États-Unis.

### I.2. Étapes du développement de l'athérosclérose

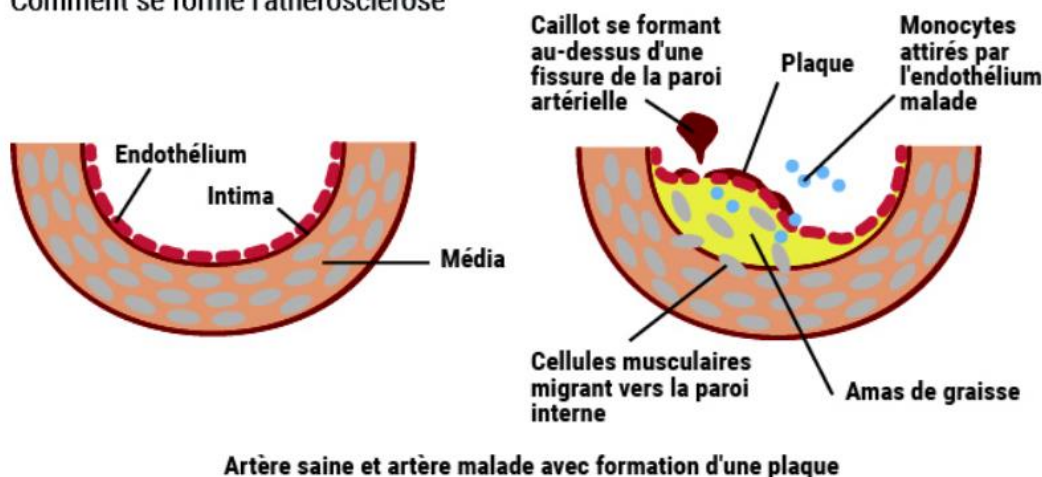
L'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique de la paroi des artères caractérisée par l'accumulation de macrophages spumeux. Ce processus commence par :

- L'infiltration des LDL dans la paroi vasculaire artérielle (La perméabilité de la paroi est donc un facteur initial de la maladie) ;
- Les LDL qui infiltrent la paroi vont par la suite être retenues dans l'intima via des liaisons entre l'apoB (apolipoprotéine B) et les glycosaminoglycanes (GAG) ;
- Les LDL retenues seront soumises à des modifications oxydatives causées par diverses enzymes présentes dans l'intima ;

- La formation des stries lipidiques dans la lésion débute par l'accumulation de macrophages qui internalisent les LDL oxydées (LDLox) via leur récepteurs éboueurs (scavengers) ;
- Les macrophages qui internalisent les LDLox deviennent activés et relâchent des cytokines
- Pro-inflammatoires ;
- La lésion progresse par le développement d'une plaque fibreuse caractérisée par la prolifération de cellules musculaires lisses ;

La lésion d'athérosclérose peut, pendant plusieurs années, ne montrer aucun symptôme apparent pour le patient tant que le flux sanguin n'est pas perturbé. Cependant, les symptômes de la maladie apparaissent si la lésion obstrue (يعوق) la lumière de l'artère. De plus, les macrophages qui internalisent les LDL peuvent mourir par apoptose; dans les lésions avancées, la mort de ces cellules crée des corps nécrotiques qui participent à entretenir l'environnement inflammatoire. S'il y a une rupture de la plaque, il peut y avoir la formation de thrombose ou d'une embolie (الجلطة أو الانسداد) qui peut compromettre l'arrivée d'oxygène à des organes importants tels que le cœur ou le cerveau. Il survient alors des complications médicales tels qu'un l'infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (نوبة قلبية أو سكتة دماغية).

#### Comment se forme l'athérosclérose

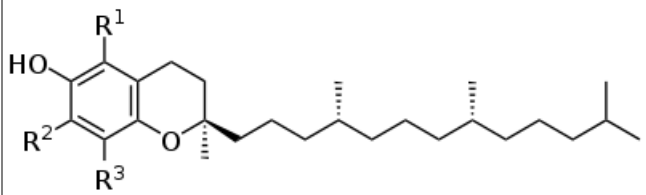


Un facteur de risque est défini comme une condition associée à une augmentation de l'incidence de la maladie avec un lien supposé causal.

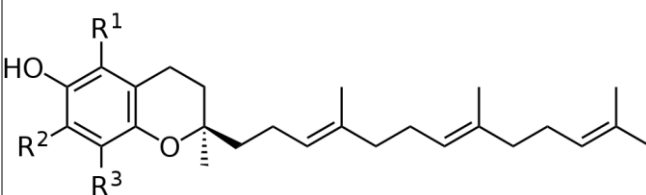
### Forme chimique et absorption de la vitamine E

Le terme "vitamine E" recouvre huit formes différentes de la vitamine, produites uniquement par les plantes et dont les structures chromanol similaires : le tocophérol triméthyle ( $\alpha$ -), diméthyle ( $\beta$ - ou  $\gamma$ -) et monométhyle ( $\delta$ -), et les tocotriénols correspondants (T3). Les T3 ont une chaîne latérale insaturée, alors que les tocophérols contiennent une queue phytyle saturée.

#### Structure et dénomination des quatre tocophérols :

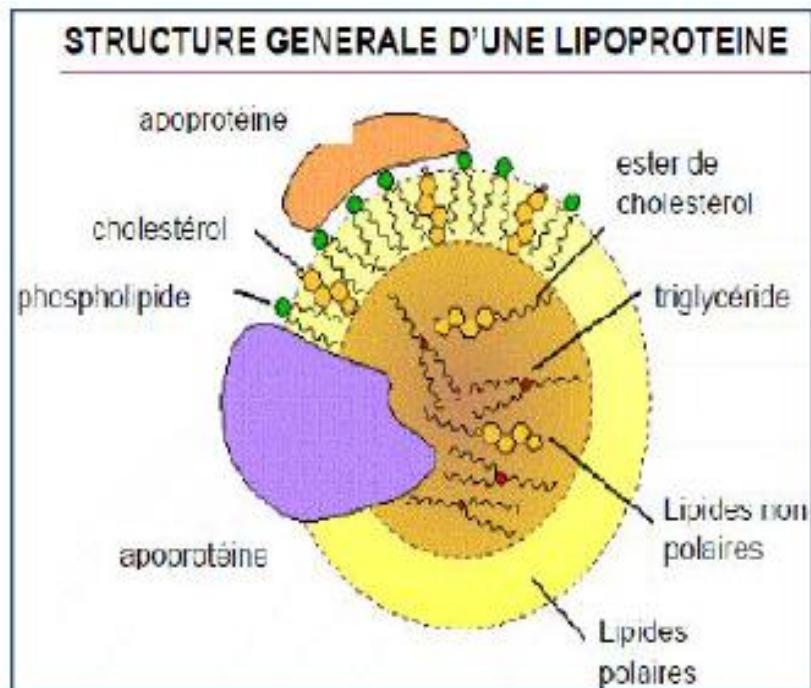
Substituants des tocophérols	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Nom
	<u>CH<sub>3</sub></u>	<u>CH<sub>3</sub></u>	<u>CH<sub>3</sub></u>	<u><math>\alpha</math>-tocophérol</u>
	<u>CH<sub>3</sub></u>	<u>H</u>	<u>CH<sub>3</sub></u>	<u><math>\beta</math>-tocophérol</u>
	<u>H</u>	<u>CH<sub>3</sub></u>	<u>CH<sub>3</sub></u>	<u><math>\gamma</math>-tocophérol</u>
	<u>H</u>	<u>H</u>	<u>CH<sub>3</sub></u>	<u><math>\delta</math>-tocophérol</u>

#### Structure et dénomination des quatre tocotriénols :

Substituants des tocotriénols	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Nom
	<u>CH<sub>3</sub></u>	<u>CH<sub>3</sub></u>	<u>CH<sub>3</sub></u>	$\alpha$ -tocotriénol
	<u>CH<sub>3</sub></u>	<u>H</u>	<u>CH<sub>3</sub></u>	$\beta$ -tocotriénol
	<u>H</u>	<u>CH<sub>3</sub></u>	<u>CH<sub>3</sub></u>	$\gamma$ -tocotriénol
	<u>H</u>	<u>H</u>	<u>CH<sub>3</sub></u>	$\delta$ -tocotriénol

La vitamine E disponible dans le commerce consiste en un mélange de tocophérols et de tocotriénols, qui se compose des huit stéréo-isomères possibles en quantités égales, ou de leurs esters. La forme ester empêche l'oxydation de la vitamine E et prolonge sa durée de vie. À l'exception des personnes souffrant de syndromes de malabsorption, ces esters sont facilement hydrolysés dans l'intestin et sont absorbés sous la forme non estérifiée. Les sources naturelles de vitamine E sont les huiles végétales : L'huile de graines de carthame, l'huile de soja, et l'huile de palme.

La biodisponibilité des différentes formes de vitamine E est très variable. Une fois ingérées, toutes les formes de vitamine E sont absorbées par les cellules intestinales et libérées dans la circulation dans les chylomicrons.



- Lipoprotéine selon la densité (en fonction de la taille) :

**Les chylomicrons**

**VLDL** : Very Low Density Proteins, Lipoprotéines de très basse densité

**IDL** : Intermediate Density Proteins, Lipoprotéines de densité intermédiaire

**LDL** : Low Density Proteins, Lipoprotéines de basse densité

**HDL** : High Density Proteins, Lipoprotéines de haute densité

- Lipoprotéines selon les principales classes de lipides portées :

**Chylomicrons** : Triglycérides exogènes (en périodes post prandiales)

**VLDL** : Triglycérides Endogènes

**LDL** : Cholestérol (vers les cellules)

**HDL** : Phospholipides + cholestérol (vers le foie)

Les vitamines atteignent le foie par l'intermédiaire des restes de chylomicrons. Dans le foie, une protéine spécifique, la protéine de transfert de l' $\alpha$ -tocophérol ( $\alpha$ -TTP), cible sélectivement la RRR-AT (An evaluation of natural (RRR- $\alpha$ -tocopheryl acetate) pour l'incorporer dans les lipoprotéines de très faible densité (VLDL : transportent les triglycérides principalement vers les muscles). D'autres formes sont beaucoup moins bien retenues et sont excrétées par la bile, l'urine (sous forme de carboxyéthylhydroxychromanes) ou par des voies inconnues. Les affinités relatives des analogues du tocophérol pour l' $\alpha$ -TTP, calculées à partir du degré de compétition pour la forme  $\alpha$ , sont les suivantes :  $\alpha$ -tocophérol, 100% ;  $\beta$ -tocophérol, 38% ;  $\gamma$ -tocophérol, 9% ;  $\delta$ -tocophérol, 2%.

L'augmentation du stress oxydatif basal et de l'état inflammatoire chez les souris  $\alpha$ -TTP-nulles, ainsi qu'une sévérité accrue de l'athérosclérose a été constaté. Des études *in vitro* démontrent les propriétés antioxydantes supérieures de l'AT dans la prévention de la peroxydation des lipides LDL en raison de sa solubilité dans les lipides et de son incorporation préférentielle dans les lipoprotéines. Dans l'ensemble, l'AT est le principal et le plus puissant antioxydant soluble dans les lipides dans le plasma et les LDL. L'AT est présent dans les particules de LDL en quantités (5-9 molécules/particule de LDL) qui peuvent être facilement modifiées par l'apport alimentaire ou une supplémentation orale. Plusieurs sources de données confirment l'existence d'une relation entre de faibles niveaux d'AT et le développement de l'athérosclérose. Par conséquent, les micronutriments alimentaires, en particulier ceux qui ont des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes (par exemple, l'AT) ont des effets bénéfiques potentiels en ce qui concerne les maladies cardiovasculaires.

### **Une supplémentation en $\alpha$ -tocophérol chez l'homme**

Plusieurs études ont montré que la supplémentation en AT diminue l'oxydation des LDL initiée par le cuivre *in vitro* ou par des cellules en culture. De même une augmentation de l'AT des LDL *in vitro* peut prolonger la phase de latence de l'oxydation.

Des études sur des êtres humains ont montré qu'une :

- supplémentation en AT peut réduire la susceptibilité des LDL à l'oxydation. La dose minimale d'AT nécessaire pour obtenir un effet bénéfique sur les LDL est de 400 UI/j. Chez l'homme, une supplémentation en AT (100–600 mg/j pendant deux semaines) a été

démontré qu'il abaisse les isoprostanes F2 urinaires (biomarqueur du stress oxydatif) de 34 % à 36 % dans l'hypercholestérolémie sujets et chez les personnes diabétiques.

- Une supplémentation d'adultes en bonne santé avec 400 UI/j de RRR-AT pendant huit semaines entraînait une baisse des niveaux de F2-isoprostanes urinaires.
- D'autres études ont suggéré un effet pro-oxydant de la vitamine E (400 UI) chez les fumeurs de cigarettes consommant un régime riche (20%) en graisses polyinsaturées. Ces données suggèrent que la vitamine E peut fonctionner comme un prooxydant chez les fumeurs de cigarettes qui consomment un régime alimentaire riche en AGPI qui dépasse de loin le régime alimentaire américain normal.