



M. DE LORGERIL
TIMC IMAG UMR 5525 CNRS,
Groupe PRETA Cœur et Nutrition,
Université de Grenoble, LA TRONCHE.

Antioxydants et prévention cardiovasculaire

Les antioxydants suscitent un grand engouement en médecine préventive.

En cardiologie, c'est sur la base de la théorie oxydative de l'athérosclérose (qui stipule que l'altération oxydative des lipoprotéines riches en cholestérol est la principale cause des lésions athéromateuses) que les antioxydants font espérer une protection significative contre les maladies ischémiques du cœur. L'épidémiologie d'observation a grandement contribué à la popularité de cette théorie et aux espoirs fondés sur les antioxydants.

Inversement, la recherche clinique n'a pas, en général, confirmé que des antioxydants administrés à des populations non sélectionnées protégeaient contre les maladies cardiovasculaires.

De plus, les résultats des essais cliniques randomisés avec les antioxydants constituent une forte réfutation de la théorie oxydative de l'athérosclérose et conduisent à rechercher ailleurs ou autrement une explication biologique plausible aux maladies cardiovasculaires.

Toutefois, certains groupes de patients (insuffisants rénaux, par exemple) ou certaines populations déficientes (Finlandais de Karélie, Chinois du Keshan) trouvent de remarquables bénéfices à diverses stratégies de supplémentation en antioxydants adaptées aux particularités régionales.

Ce texte est exclusivement dédié aux antioxydants. Certes, des stratégies préventives basées sur des nutriments administrés à doses nutritionnelles ou à doses pharmacologiques ne sont pas limitées aux antioxydants. Toutefois, l'échec des traitements (ou compléments nutritionnels) formulés à partir d'antioxydants pose des questions fondamentales à toute la médecine et particulièrement à la cardiologie préventive. Il est urgent d'essayer d'y répondre sur une base scientifique raisonnable et indépendante.

■ BREF HISTORIQUE ET BASES THÉORIQUES

La notion de traitement ou de complément nutritionnel antioxydant a été longtemps confinée à des cercles de biologistes travaillant sur le stress oxydatif ou à des groupes de nutritionnistes. En effet, certaines des principales substances antioxydantes utilisables en médecine humaine se trouvent dans des aliments communs de notre vie quotidienne : la vitamine C, la vitamine E ou le sélénium par exemple.

L'ambiance a changé le jour où certains concepts de la "théorie oxydative" ont été utilisés pour expliquer les incongruités rencontrées dans la théorie lipidique de l'athérosclérose. On peut même dire que le but de ce détournement conceptuel était de sauver la théorie lipidique de l'athérosclérose [1, 2]. En bref, il est apparu (dans les années 80-90 du siècle passé) qu'une vision simplement quantitative de la relation entre lipoprotéines riches en cholestérol (les LDL ou Low Density Lipoproteins) et lésions athéromateuses (lésions artérielles contenant un fort pourcentage de lipides par rapport à la composante fibreuse et inflammatoire chronique) ne pouvait expliquer le développement et la sévérité des maladies artérielles [1, 2].

Il n'y avait pas de concordance entre les concentrations des lipides (notamment de cholestérol) dans le sang et la sévérité (ou même la présence) de l'athérosclérose observée et quantifiée *ex vivo*, c'est-à-dire à l'autopsie. En d'autres termes, la quantité de cholestérol en circulation dans le plasma n'expliquait pas

les lésions athéromateuses dans la très grande majorité des cas, y compris chez des patients porteurs d'hypercholestérolémie familiale [1, 2].

Brown et Goldstein (prix Nobel de médecine pour la découverte des LDL récepteurs) avaient proposé que seules les LDL modifiées (altérées) pouvaient être réellement pathogènes pour les artères [1, 2]. En devenant altérées, ces lipoprotéines feraient entrer les cellules du système immunitaire (et l'inflammation) dans le processus athéromateux et permettraient de mieux comprendre la survenue des complications aiguës. On parvenait ainsi à réconcilier deux théories contradictoires de l'athérosclérose, celle ancienne basée sur l'inflammation artérielle chronique, la sclérose, et celle basée sur le cholestérol, l'athérome [1, 2].

Plusieurs formes d'altérations chimiques des LDL ont été proposées, notamment l'acétylation de leur portion protéique par Brown et Goldstein, mais n'ont pas été retenues car la présence de LDL acétylées n'a jamais été démontrée in vivo, même pas chez l'animal d'expérience. Seule l'altération oxydative des LDL a pu réunir les critères minimaux de qualification pour devenir les molécules pathogènes indispensables à la formation des lésions artérielles [1, 2]. Ainsi était née la théorie oxydative de l'athérosclérose sans laquelle le caractère pathogène du cholestérol, ou de l'hypercholestérolémie, perdait toute base biologique solide [1, 2].

Ce seraient ces altérations oxydatives spécifiquement qui stimuleraient les macrophages de la paroi artérielle et induiraient la formation des cellules inflammatoires spumeuses (foam cells) de la lésion artérielle [1, 2]. Il y a certes quelques variantes à cette théorie [1, 2], mais ces cellules inflammatoires "obèses" sont généralement considérées comme essentielles à la naissance des lésions athéromateuses débutantes (*fatty streaks*), puis à l'inflammation artérielle à l'origine des ulcérations de lésions plus anciennes (survenant plus tard dans la vie) et responsables des occlusions thrombotiques.

On voit donc que la théorie oxydative de l'athérosclérose est devenue la clé de voûte de l'explication lipidique des maladies cardiovasculaires [1, 2]. En effet, la théorie oxydative permet d'expliquer à la fois la naissance des lésions bénignes asymptomatiques (et régressives) mais aussi leur transformation maligne avec les complications cliniques gravissimes que sont l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral. On peut ainsi comprendre l'attachement de la communauté médicale à une théorie qui justifie à la fois les traitements visant à diminuer les LDL dans le sang (selon le

principe jamais vérifié que moins il y a de LDL totales et moins il y a de LDL oxydées) et les interventions visant à protéger les LDL de l'oxydation [1, 2].

Cela explique aussi l'enthousiasme pour des compléments nutritionnels à base d'antioxydants, d'autant plus justifié que d'autres pathologies, les cancers ou certaines neuropathologies dégénératives, pourraient également dépendre d'une altération oxydative des lipides des membranes cellulaires.

■ DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES OBSERVATIONNELLES

L'épidémiologie d'observation a grandement contribué à populariser la théorie oxydative de l'athérosclérose [3, 4]. On pourrait même dire que l'épidémiologie observationnelle est venue (au sens religieux) consacrer la théorie oxydative. Elle en a donné une version simpliste et, malgré l'absence d'essais cliniques initialement, des millions d'Américains et d'Européens ont consommé (et consomment) des compléments nutritionnels riches en antioxydants.

On a pu dire aux Etats-Unis que les médecins les prescrivent peu du fait de leurs coûts mais les consomment eux-mêmes beaucoup, avec l'idée que si cela ne fait pas de bien, il est probable que cela ne fait pas de mal [5]. Hélas, des données multiples devraient inciter à la prudence. Consommer des compléments nutritionnels riches en antioxydants n'est peut-être pas aussi bénins qu'il y paraît, surtout à fortes doses et avec l'idée sous-jacente que plus on en prend et plus on empêche l'oxydation des LDL. On a vu ainsi récemment (début du nouveau siècle) fleurir dans la presse médicale internationale des appels au calme [5-7] visant à refroidir un peu la ferveur antioxydante.

■ BIOLOGIE DU STRESS OXYDATIF ET DES DEFENSES ANTIOXYDANTES

Beaucoup de choses ont été dites et écrites sur la biologie de l'oxydation, et aussi leurs exacts contraires [1, 5-7]. L'utilisation de l'oxygène par les êtres vivants pour survivre (respirer) génère la formation d'espèces radicalaires de l'oxygène qui sont à la fois toxiques pour de nombreuses molécules (en particulier l'ADN et les acides gras poly-insaturés) et indispensables à la vie cellulaire puisqu'ils servent de messagers intra- et intercellulaires. La production et le métabolisme des espèces radicalaires sont donc très contrôlés dans les organismes vivants.

Plusieurs systèmes biologiques ont été identifiés pour réguler le stress oxydatif. Des déficits majeurs en défenses antioxydantes participent à la genèse de certaines pathologies, notamment les maladies cardiovasculaires en Finlande ou la cardiomyopathie endémique du Keshan en Chine. Aussi, des altérations oxydatives de l'ADN entraînent des mutations géniques qui seraient le point de départ de clones de cellules cancéreuses. L'altération oxydative des acides gras poly-insaturés entraîne des modifications irréversibles dans les bicouches lipidiques des membranes cellulaires.

D'autres molécules importantes pour la vie cellulaire sont beaucoup plus résistantes à l'oxydation, par exemple le cholestérol et certaines protéines, et il est clair que l'altération oxydative des LDL concerne essentiellement les acides gras poly-insaturés associés au cholestérol dans les esters qu'ils forment ensemble, et non le cholestérol lui-même [1, 2]. Il y a toutefois loin entre la description d'un phénomène biologique dans des systèmes vivants (y compris les modèles animaux) et la démonstration de leur importance clinique réelle. Cette dernière nécessite un minimum d'investigation clinique respectant des standards [1].

■ ETUDE CLINIQUE DE LA THEORIE OXYDATIVE

En dehors des grandes études épidémiologiques [3, 4], que nous apporte la recherche clinique concernant la théorie oxydative de l'athérosclérose ? Voyons d'abord les études n'ayant pas l'ambition de tester les effets des antioxydants sur la mortalité qui reste le critère d'efficacité optimal pour évaluer tout traitement innovant contre les maladies cardiovasculaires du fait de sa résistance aux erreurs de codage ou aux biais induits (encore trop fréquents dans les essais cliniques).

Des études biochimiques ont montré que l'oxydation des LDL (certifiée par divers marqueurs) était effectivement observée chez des patients porteurs de lésions athéromateuses, que ces marqueurs étaient proportionnels à la sévérité des lésions artérielles et inversement proportionnels aux défenses antioxydantes. Ces rapports (par centaines) ont été accompagnés d'un nombre presque égal de publications contradictoires [1, 5-7]. Des essais cliniques ont montré que les antioxydants diminuaient la progression ou la sévérité des lésions d'athérosclérose de façon proportionnelle à la diminution des marqueurs de l'oxydation des LDL, mais avec également de nombreuses études contradictoires [1, 5-7].

Ces rapports à la fois enthousiasmants (et contradictoires) ont soudainement cessé quand des investigateurs plus aguerris ou

- ▶ Ce serait surtout parce qu'elles sont oxydées (et bien peu parce qu'elles sont en fortes concentrations dans le sang) que les LDL seraient toxiques pour la paroi artérielle et initieraient le processus athéromateux.
- ▶ Les études épidémiologiques concernant les antioxydants ont été sérieusement prises en défaut. Cela rappelle la prudence avec laquelle il faut recevoir toute donnée observationnelle non confirmée par les essais cliniques randomisés.
- ▶ Les antioxydants semblent inutiles dans des populations occidentales normalement nourries, c'est-à-dire plutôt suralimentées et a priori non déficientes en défenses antioxydantes.
- ▶ Les essais cliniques négatifs avec les antioxydants soulèvent la question fondamentale de la validité de la théorie oxydative de l'athérosclérose.
- ▶ Contrairement à la pharmacologie, les méta-analyses sont rarement utiles pour faire progresser la compréhension de problématiques nutritionnelles ou métaboliques. Au contraire, elles constituent une perte d'information.

plus *objectifs* ont montré que les marqueurs de l'oxydation des LDL n'étaient pas très fiables et que les techniques d'imagerie artérielle avaient une faible sensibilité *in vivo* et donc étaient d'un intérêt limité comme critère d'efficacité substitutif à celui de la mortalité. Le coup de grâce vint sans doute en 2002 de deux essais cliniques : l'étude VEAPS (*The Vitamin E Atherosclerosis Prevention Study*) dans laquelle une supplémentation modérée en vitamine E pendant 3 ans avait effectivement diminué l'oxydation des LDL mais n'avait eu aucun effet sur l'athérosclérose [8] et un autre essai testant un cocktail de vitamines E et C et qui de nouveau n'obtenait pas d'effet sur la progression des lésions d'athérosclérose [9].

■ ESSAIS RANDOMISES TESTANT SI LES ANTIOXYDANTS DIMINUENT LA MORTALITE

Le juge de paix en médecine humaine reste, malgré ses imperfections, l'essai clinique randomisé [1]. Les antioxydants ont été effectivement testés dans des conditions techniques correctes dans un nombre considérable d'essais cliniques. Certes, certains de ces essais comportaient des cocktails d'antioxydants, d'autres des monothérapies, les dosages testés étaient très différents avec soit des doses nutritionnelles, soit des doses pharmacologiques ; et finalement, les populations incluses avaient des origines ethniques et culturelles très diverses avec des risques très variables. **Globalement, que peut-on extraire de cette masse d'informations pour nos patients français ?**

Essai, année, référence	Dosage (UI/jour)	Nombre de décès/patients inclus (%)	
		Groupe vitamine E	Groupe contrôle
GISSI, 1999, 10	330	488/5 666 (8,6 %)	529/5 668 (9,3 %)
HOPE, 2000, 11	400	535/4 761 (11,3 %)	537/4 780 (11,2 %)
HPS, 2002, 12	660	1 446/10 269 (14,1 %)	1 389/10 267 (13,5 %)

Ces chiffres montrent qu'avec 330 UI/jour dans GISSI, on obtenait une légère diminution du risque qui s'annulait pour la dose de 400 UI dans HOPE ; et que dans HPS avec 660 UI/jour c'est au contraire une légère augmentation du risque qui était observée. Bien que cette analyse ne puisse être interprétée comme une étude effet/dose, elle montre au moins que l'augmentation des doses d'antioxydants n'a eu aucun effet clinique bénéfique dans ces populations occidentales malgré un effet bénéfique sur l'oxydation des LDL. Ces chiffres ne permettent pas de dire que des doses nutritionnelles plus faibles (autour de 50 UI/jour) administrées à des populations déficitaires ne seraient pas bénéfiques comme l'ont montré des essais cliniques au siècle passé. Ce raisonnement est en contradiction avec les conclusions de méta-analyses conduites de façon inappropriée dans ce champ d'investigation [13, 14].

Tableau 1 : Effet d'apports différents de vitamine E sur la mortalité enregistrée dans des essais randomisés menés sur des populations apparemment comparables.

Sans entrer dans le détail de chaque essai et discuter les biais et inconsistances rencontrés dans l'un ou l'autre (et il y en a beaucoup), l'observateur objectif constate que les antioxydants ont peu d'effet bénéfique. Si un bénéfice quelconque existe, il ne peut qu'être faible ou s'adresser à des catégories de patients très particuliers.

Dans trois grands essais conduits en Italie (GISSI), en Amérique du nord surtout (HOPE) et en Europe occidentale (HPS), dans des conditions et avec des patients contemporains et comparables d'un essai à l'autre (toutes ces conditions étant indispensables pour une analyse transversale comparative de ces essais), les différences entre les groupes traités et les groupes recevant le placebo étaient faibles pour les complications cardiovasculaires [10-12]. En termes de mortalité, on observe (**tableau 1**) qu'avec une élévation des doses de vitamine E (de 330 à 660 mg par jour), il y a une augmentation parallèle des nombres de décès. Certes, l'intervention variait d'un essai à l'autre (monothérapie dans GISSI, cocktail d'antioxydants dans HPS), la fréquence des décès dans les trois groupes contrôles était différente (montrant que les populations testées n'étaient pas soumises au même risque) et surtout certains de ces essais (notamment HPS) étaient contaminés par des interventions thérapeutiques parallèles (statine) qui n'étaient pas intégrées dans les analyses [12]. Néanmoins, ces résultats laissent supposer que plus on diminue le stress oxydatif et l'oxydation des LDL (plus on augmente les doses d'antioxydants) et moins on obtient d'effet bénéfique.

D'un point de vue scientifique, ces essais cliniques portent un coup fatal à la théorie oxydative de l'athérosclérose, au moins telle qu'elle a été formulée jusqu'à présent [1, 2]. En effet, nous savons que les antioxydants utilisés dans ces essais ont

un effet remarquablement protecteur contre l'oxydation des LDL. La durée des suivis dans ces essais étant relativement longue, on aurait dû mettre en évidence non seulement une moindre progression des lésions artérielles mais aussi une moindre stimulation des cellules du système immunitaire, et donc moins d'inflammation artérielle et moins de complications aiguës (ulcération et rupture de plaque athéromateuse). Rien de cela n'a été observé, laissant penser que protéger les LDL de l'agression oxydative n'a pas d'effet significatif sur les maladies cardiovasculaires.

■ LES META-ANALYSES

Certains investigateurs pensent que la technique méta-analytique peut apporter des arguments concernant l'utilité clinique des antioxydants ou la validité de la théorie oxydative de l'athérosclérose. Cette approche analytique au contraire nous fait perdre de l'information. En effet, contrairement à la pharmacologie où l'efficacité d'une molécule est testée chez tous les patients de façon identique parce que tous les patients sont censés répondre de la même façon au traitement car ils sont atteints de la même pathologie (infectieuse par exemple, et le cas des antibiotiques est emblématique) et censés être très semblables vis-à-vis de cette pathologie, un complément nutritionnel ou un correcteur métabolique s'adresse à des patients dont les habitudes alimentaires et les états métaboliques sont très variables en fonction de l'époque et de la localisation géographique.

Quoi de commun entre un Américain de Boston en 2000 et un Chinois du Keshan des années 1970 ? De même, administrer une dose identique d'antioxydant à des Finlandais ou des

Japonais qui n'ont pas les mêmes habitudes alimentaires et donc pas le même état nutritionnel et métabolique n'aura évidemment pas les mêmes effets, à moins d'utiliser des doses massives (pharmacologiques) de cet antioxydant ; mais alors on quitte le domaine de la nutrition et les résultats de telles études ne doivent pas être *mélangés* avec ceux d'essais visant à corriger des déficiences nutritionnelles.

Deux récentes publications peuvent illustrer cette étrange et naïve confusion [13, 14]. Les auteurs de ces méta-analyses mélangent les résultats d'essais conduits sur des populations très différentes, parfois des Occidentaux avec une très faible probabilité de déficiences nutritionnelles, parfois des populations de pays émergents (Chine des années 1970) où la fréquence des déficiences est élevée, parfois en utilisant des doses nutritionnelles, parfois des doses pharmacologiques 10 ou 100 fois supérieures aux précédentes. Confondre les résultats de ces essais dans une analyse commune constitue une perte (et certainement pas un gain) d'information. La bonne recherche médicale doit s'acharner à identifier le bon traitement à administrer au bon moment, et à la bonne dose, aux bons patients ou aux bonnes populations. Par exemple, la supplémentation en sélénium de populations chinoises (province du Keshan), finlandaises et néo-zélandaises, qui étaient gravement déficientes en sélénium, a constitué un progrès majeur de Santé publique dans ces pays.

■ PERSPECTIVES ET CONCLUSION

L'histoire médicale et scientifique des antioxydants n'est probablement pas close. S'il ne fait pas de doute que traiter de façon massive et préventive avec des antioxydants de larges populations non déficientes dans l'espoir de réduire les risques de cancers et d'infarctus est inutile, il est non moins évident que certains groupes de patients semblent pouvoir bénéficier de ces traitements [15]. Un des buts de la recherche médicale est précisément d'identifier les patients qui ont besoin de ces traitements correctifs [16].

Cela dit, les essais cliniques visant à prévenir les maladies cardiovasculaires avec des antioxydants ont eu l'immense

mérite de nous rappeler, une fois de plus, que les données épidémiologiques d'observation doivent être reçues avec la plus grande prudence. Ils nous montrent enfin qu'en voulant expliquer (ne serait-ce que partiellement) les maladies cardiovasculaires par la théorie oxydative de l'athérosclérose, on faisait fausse route. ■

Bibliographie

1. DE LORGERIL M. Dites à votre médecin que le cholestérol est innocent. Il vous soignera sans médicament. Juin 2007. Editions Thierry Souccar.
2. WITZTUM JL, STEINBERG D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest*, 1991 ; 88 : 1785-92.
3. STAMPFER M, HENNEKENS CH, MANSON JE *et al.* Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*, 1993 ; 328 : 1444-9.
4. RIMM E, STAMPFER M, ASCHERIO A *et al.* Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med*, 1993 ; 328 : 1450-5.
5. GREENBERG ER. Vitamin E supplements : good in theory, but is the theory good ? *Ann Intern Med*, 2005 ; 142 : 75-6.
6. TRABER MG. Vitamin E : too much or not enough ? *Am J Clin Nutr*, 2001 ; 73 : 997-8.
7. KULLER LH. A time to stop prescribing antioxidant vitamins to prevent and treat heart diseases ? *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 2001 ; 21 : 1253.
8. HODIS HN, MACK WJ, LABREE L *et al.* Alpha-Tocopherol supplementation in healthy individuals reduces low density lipoprotein oxidation but not atherosclerosis. The Vitamin E Atherosclerosis Prevention Study (VEAPS). *Circulation*, 2002 ; 106 : 1453-9.
9. WATERS D, ALDERMAN EL, HSIA J *et al.* Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *JAMA* ; 2002 ; 288 : 2432-40.
10. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarcto Miocardico. Dietary supplementation with vitamin E and n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. Results of the GISSI trial. *Lancet*, 1999 ; 354 : 447-55.
11. YUSUF S, DAGENAIS G, POGUE J, BOSCH J, SLEIGHT P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 2000 ; 342 : 154-60.
12. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002 ; 360 : 23-33.
13. BJELAKOVIC G, NIKOLOVA D, GLUUD LL, SIMONETTI RG, GLUUD C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention. Systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2007 ; 297 : 842-57.
14. MILLER ER, PASTOR-BARRIUSO R, DALAL D *et al.* Meta-analysis : high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*, 2005 ; 142 : 37-46.
15. BOAZ M, SMETANA S, WEINSTEIN S *et al.* Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular diseases in patients with endstage renal diseases (SPACE) : randomised placebo controlled trial. *Lancet*, 2000 ; 356 : 1213-8.
16. DE LORGERIL M, SALEN P. Selenium and antioxidant defenses as major mediators in the development of chronic heart failure. *Heart Fail Rev*, 2006 ; 11 : 13-7.