

JUILLET 2023

NOUVEAUTÉ



INTERET MEDICAL DES PRINCIPES ACTIFS

Naringine - Vitamine C - Phytostérols de Pin – Berbérine - Levure de riz rouge
Vitamine E – Niacine - Vitamine B12 - Coenzyme Q10 - Vitamine B6 - Acide folique

Table des matières

NARINGINE ISSUE DE CITRUS GRANDIS.....	6
Description.....	6
Action.....	6
Effet sur l'obésité.....	6
Effet sur l'hyperlipidémie	7
Effet sur l'hypertension	8
Effet sur la toxicité, l'hypertrophie et le remodelage cardiaques	8
Effet sur l'hyperglycémie et le diabète.....	9
Effet sur la stéatose et la protection hépatique.....	10
Effet sur l'artériosclérose	11
Effet sur l'inflammation	11
Effet sur le stress oxydatif et les dommages des radicaux libres	12
Bibliographie Naringine	12
LA VITAMINE C (Acide L-Ascorbique)	16
Description.....	16
Action.....	16
Activité antioxydante.....	16
Vitamine C et système immunitaire	16
Vitamine C et rhume.....	18
Allergies	18
Vitamine C et Cholestérol.....	18
Vitamine et fer	20
Anémie.....	20
Infection bactérienne	21
Système nerveux central	21
Vitamine C et maladies neurodégénératives	21
Vitamine C et toxicité des métaux lourds.....	22
Système cardiovasculaire	24
Pression artérielle	25
Vitamine C et diabète	25
Les yeux	27
Vitamine C et fertilité	27
Métabolisme.....	28
Vitamine C et cancer.....	28

Vitamine C et réparation tissulaire.....	29
Bibliographie Vitamine C	30
LES PHYTOSTEROLS.....	39
Caractéristiques	39
Actions sur le métabolisme des lipoprotéines	39
Effets anti-athérosclérotiques	40
Activités antioxydantes et anti-inflammatoires	40
Effets antidiabétiques.....	41
Effets sur le microbiote.....	41
Effets chimiopréventifs.....	44
Bibliographie Phytostérols.....	45
BERBERINE	48
Description.....	48
Tradition herboriste/ populaire.....	48
Principaux constituants	49
Activité hypolipémiante et cardiovasculaire	49
Activité hépatoprotectrice.....	51
Activité antidiarrhéique.....	52
Activité anti-PAF (facteur d'activation des plaquettes).....	52
Activité cardiotonique	52
Activité antidiabétique	52
Activité antitumorale.....	53
Activité antimicrobienne	53
Bibliographie Berbérine.....	54
LEVURE DE RIZ ROUGE	56
Caractéristiques	56
Monacoline effet hypocholestérolémiant.....	56
Riz rouge fermenté et policosanols	60
Riz rouge fermenté, policosanol et berbérine.....	61
Riz rouge fermenté et stérols végétaux.....	61
Riz rouge fermenté et artichauts.....	62
Levure de riz rouge, policosanol et silymarine	62
Levure de riz rouge et acides gras polyinsaturés oméga-3	62
Bibliographie Levure riz rouge.....	63
VITAMINE E (d-alpha-tocophérol).....	68

Caractéristiques	68
Actions générales.....	68
Effet Antioxydant.....	68
Prévention du stress oxydatif.....	68
Protection des membranes cellulaires	69
Régulation de l'agrégation plaquettaire et de l'activation de la protéine kinase C.	69
Maladie cardiovasculaire.....	70
Vitamine E et Peau.....	70
Vitamine E et Cancer	71
Cataracte.....	72
Maladie d'Alzheimer.....	72
VIH & syndrome d'immunodéficience acquise.....	73
Immunité	74
Bibliographie Vit E.....	74
Vitamine B3 (PP) NIACINE	77
Caractéristiques	77
Actions	77
Rôle physiologique de la niacinamide.....	77
Métabolisme du cholestérol.....	78
La peau.....	80
Bibliographie Vit B3	85
VITAMINE B12 (Cyanocobalamine).....	87
Caractéristiques	87
Actions	87
La vitamine B12 en tant que coenzyme	87
Réactions de méthylation dépendantes de la cobalamine	88
Isomérasas dépendantes de la B12	88
Déshalogénéation réductrice	88
Enzymes radicalaires SAM	88
Contribution au métabolisme normal de l'homocystéine2.....	89
Fonctions non enzymatiques.....	89
Biosynthèse de la vitamine B12.....	89
La vitamine B12 chez les eucaryotes	90
Erreurs congénitales.....	91
Fonctionnement neurologique et cognitif chez les adultes	91

La vitamine B12 pour la santé de la mère et du bébé.....	92
Effet de la carence en vitamine B12 chez le nourrisson nourri exclusivement au sein	93
Vitamine B12 dans le développement moteur et cognitif des enfants et essais d'intervention	93
Le cerveau est le médiateur des effets de la vitamine B12 sur la cognition	95
Dommmages au système vasculaire cérébral	95
Dommmages au système nerveux.....	95
Perturbation de la transmission des signaux dans le cerveau	96
Perturbation des mécanismes synaptiques médiateurs de la cognition.....	97
Atrophie cérébrale régionale.....	98
Formation d'une neuropathologie de type Alzheimer	99
Bibliographie Vit B12	100
COENZYME Q10	112
Caractéristiques	112
Action sur les Dyslipidémies.	112
Santé cardiovasculaire.....	113
Effet sur l'insuffisance rénale chronique.....	117
Maladies pulmonaires obstructives chroniques.....	118
CoQ10 et stéatose hépatique non alcoolique	119
Maladies neurodégénératives ou maladies neuronales	119
CoQ10 et maladie d'Alzheimer	120
Maladie de Parkinson	121
Atrophie multisystémique	122
Effet sur la fertilité.....	123
Santé musculaire et exercice physique	125
Bibliographie CoQ10.....	128
VITAMINE B6	134
Caractéristiques	134
Actions générales.....	134
Vit B6 & métabolisme de Vit l'homocystéine	135
Maladies cardiovasculaires et tension artérielle.....	135
Vit B6, diabète, AGE et ALE.....	136
Activité neurologique de la Vit B6	137
Activité antioxydante.....	138
Autres effets	138
Bibliographie Vit B6	138

VITAMINE B9 – ACIDE FOLIQUE	141
Description.....	141
Vit B9 et métabolisme de l'homocystéine.....	141
Anémie macrocytaire, mucosité, infertilité, faiblesse musculaire	142
Carence en B9 & maladie cardiovasculaire	142
Carence en B9 & problèmes neurologiques	143
Vit B9 & cancer	144
Bibliographie Vit B9	144

NARINGINE ISSUE DE CITRUS GRANDIS

Description : la naringine est formée par l'union de la naringénine avec un sucre, le néohesperidose. Cette liaison est rompue par la microflore intestinale, ce qui permet à la naringénine d'être absorbée. Les deux substances ont donc des avantages et des propriétés similaires. La naringénine est un polyphénol appartenant à la famille des flavonoïdes et au sous-groupe des flavanones. Il s'agit d'une substance naturelle que l'on trouve notamment dans le pamplemousse et le pomelo, mais aussi dans d'autres agrumes, les tomates et les cerises. La teneur en naringénine des aliments varie naturellement en fonction de facteurs tels que la maturité, la variété, la culture, le stockage, etc. La naringénine semble avoir une bonne biodisponibilité ; on ne la trouve pas dans les aliments sous forme isolée, mais avec d'autres composés qui peuvent apporter des avantages synergiques ou additifs.

Action : la naringine aide à augmenter la protection apportée par d'autres polyphénols dans le traitement de l'obésité, du diabète, de l'hypertension et du syndrome métabolique².

Effet sur l'obésité : L'obésité peut être définie comme une augmentation de l'apport énergétique par rapport à la dépense énergétique, ce qui entraîne finalement un stockage des graisses et une prise de poids. Selon les directives de l'OMS, le surpoids chez les adultes est défini comme un IMC de 25,0 à 29,9 kg/m² et l'obésité est définie comme un IMC de $\geq 30,0$ kg/m²⁵¹. La graisse corporelle élevée augmente également le risque de plusieurs maladies telles que le diabète, l'hyperlipidémie et l'hypertension, qui entraînent une artériosclérose et un syndrome métabolique⁵². Le gain de poids corporel, l'accumulation de graisse et le développement de l'hyperlipidémie, de l'hyperglycémie et de la résistance à l'insuline ont été significativement supprimés par les polyphénols de citron chez les souris nourries avec un régime riche en graisses⁵³. Les polyphénols de citron ont supprimé l'obésité induite par l'alimentation en régulant à la hausse les niveaux d'ARNm des enzymes impliquées dans la β -oxydation, telles que le récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) α , l'acyl-CoA oxydase, la FA synthase dans le foie et le tissu adipeux blanc chez la souris⁵³. La supplémentation en naringénine (0,003 %, 0,006 % et 0,012 % de l'alimentation pendant 6 semaines) a réduit l'adiposité et la teneur en TG dans le tissu adipeux paramétrial chez le rat⁵⁴. Les animaux nourris avec de la naringénine présentaient une augmentation significative de l'expression de PPAR α , de la carnitine palmitoyltransférase 1 (CPT-1) et de la protéine découplante 2 (UCP-2) dans le foie, ce qui pourrait être responsable de la réduction de l'adiposité chez les rats⁵⁴.

La différenciation adipocytaire est une étape clé de la régulation du dépôt de graisse dans le tissu adipeux. La naringénine favorise l'expression des gènes et la sécrétion de la protéine adiponectine des adipocytes 3T3-L155. La naringénine peut être utile pour améliorer les modifications inflammatoires du tissu adipeux obèse. Il a été suggéré que la MCP-1 dérivée du tissu adipeux, qui présente des propriétés chimiotactiques dans les cellules inflammatoires, est le facteur clé dans l'induction de l'infiltration de macrophages dans le tissu adipeux⁵⁶. La MCP-1 des adipocytes hypertrophiques du tissu adipeux obèse peut également déclencher une infiltration de macrophages

dans le tissu adipeux et activer ensuite les macrophages pour libérer des médiateurs inflammatoires tels que le TNF- α ⁵⁷. La naringénine a inhibé la production de TNF- α , de MCP-1 et d'oxyde nitrique (NO) de manière dose-dépendante dans les macrophages RAW264 dans la coculture d'adipocytes 3T3-L1 et de macrophages RAW2⁶⁴ stimulés par le LPS⁵⁸.

Effet sur l'hyperlipidémie : L'hyperlipidémie est un symptôme crucial de l'obésité et des troubles métaboliques associés. Les flavonoïdes végétaux sont capables de réduire l'augmentation de concentrations plasmatiques de lipides^{28,59}. La supplémentation en naringine a réduit les lipides plasmatiques dans des modèles expérimentaux d'hyperlipidémie, d'obésité et des concentrations élevées de lipides plasmatiques chez les rats nourris avec un régime riche en graisses⁶⁰ et a réduit les lipides plasmatiques et le cholestérol chez les rats nourris avec un régime riche en cholestérol⁶¹.

L'effet hypocholestérolémiant de la naringine a été observé chez des souris knock-out pour le récepteur LDL (LDLR)⁶². L'activité de la 3-hydroxy-3-méthyl CoA (HMG-CoA) réductase du foie a été significativement réduite dans le groupe de supplémentation en naringine (0,02 g / 100 g), tandis que l'activité de la cholestérol acyl transférase (ACAT) n'a pas été affectée chez les souris Ldlr 62 knock-out. Un effet hypolipidémiant de la naringénine a également été observé chez les rats mâles à capuchon Long-Evans. L'expression de PPAR α dans le foie et l'expression de CPT-1 et UCP-2, toutes deux connues pour être régulées par PPAR α , ont été nettement améliorées par la supplémentation en naringénine (0,003 %, 0,006 % et 0,012 % de l'alimentation pendant 6 semaines)⁵⁴. Un effet bénéfique de la naringine a été observé chez des souris sans LDLR nourries avec un régime riche en graisses⁶³. Les souris dépourvues de LDLR, lorsqu'elles étaient nourries avec un régime de type occidental, présentaient de nombreuses caractéristiques de résistance à l'insuline, notamment une surproduction de VLDL, une dyslipidémie et une obésité⁶³. Dans cette étude, la naringénine (1 % ou 3 % en poids : poids du régime) a empêché l'hyperinsulinémie, entraînant une diminution de la protéine de liaison à l'élément régulateur du stérol hépatique (SREBP) 1c et de la lipogenèse hépatique à jeun⁶³. La diminution de la disponibilité des TG hépatiques due à la supplémentation en naringénine a également contribué à la production de VLDL-TG et à la sécrétion de VLDL-apoB et à l'atténuation de la dyslipidémie⁶³. Une enquête récente a également démontré que la supplémentation en naringine chez des rats obèses nourris avec un régime riche en graisses/glucides améliorait l'augmentation du cholestérol plasmatique, des triglycérides et des FFA64 circulants. Dans une étude clinique, la supplémentation en naringine (capsule de 400 mg-1 j-1) a réduit les concentrations plasmatiques de cholestérol total et LDL, tandis que les concentrations plasmatiques de cholestérol TG et HDL n'ont pas été affectées chez les patients hypercholestérolémiques³³.

Une étude a examiné les effets d'un extrait dérivé de la bergamote administré à une dose quotidienne fixe (150 mg de flavonoïdes, dont 16 % de néoériocitrine, 47 % de néohespéridine et 37 % de naringine) pendant 6 mois. Chez les 80 sujets recrutés présentant une hypercholestérolémie modérée, une réduction des triglycérides et du cholestérol LDL et total a été observée, avec une augmentation du cholestérol HDL²¹⁵.

Dans une autre étude, la prise de 400 mg de naringine par jour pendant 8 semaines par 30 sujets hypercholestérolémiques a entraîné une diminution du taux de cholestérol total (-14%), du LDL (-17%) et une augmentation de certaines enzymes antioxydantes²¹⁶.

Dans une étude portant sur 237 volontaires hyperlipémiques pendant un programme de 30 jours, l'extrait de bergamote riche en flavonoïdes (dont la naringine) a réduit les taux de triglycérides, de cholestérol total et de LDL²¹⁷.

Un effet bénéfique a également été observé dans une étude où la consommation de jus d'orange à long terme (480 ml de jus d'orange/jour pendant au moins 12 mois) a réduit les concentrations de cholestérol total, de cholestérol LDL et le rapport LDL/HDL par rapport à des personnes qui n'en consommaient pas²¹⁸.

Effet sur l'hypertension : On a constaté que la supplémentation en naringine améliorait l'hypertension chez les rats obèses avec un régime riche en glucides et en graisses⁶⁴ et chez les rats hypertendus prédisposés aux accidents vasculaires cérébraux⁶⁵. En outre, la naringine a augmenté de manière significative la production de métabolites NO dans l'urine et a amélioré la fonction endothéliale médiée par l'acétylcholine en utilisant des préparations de l'anneau de l'aorte thoracique par le biais de la production de NO⁶⁵.

Un effet de vasodilatation similaire a également été observé chez des rats obèses soumis à un régime riche en glucides et en graisses⁶⁴ et chez des rats diabétiques induits par la streptozotocine⁶⁶. Les canaux K dépendants du calcium sont d'importants régulateurs de la relaxation vasculaire. La naringénine a activé les courants K⁺ activés par le Ca²⁺ de manière dépendante de la concentration dans les myocytes de l'artère de la queue du rat⁶⁷.

La prolifération et la migration des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) sont des événements critiques dans la pathogenèse de l'athérosclérose et de l'hypertension. La naringénine a inhibé la prolifération et la migration des CMLV induites par le TNF- α de manière dose-dépendante⁶⁸. Elle a également bloqué l'augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) induite par le TNF- α . Le stress oxydatif et le TNF- α peuvent également déclencher l'activation des protéines kinases activées par des agents mitogènes (MAPK), qui sont des facteurs régulateurs clés de la prolifération des VSMC. La naringénine a empêché la phosphorylation de la kinase régulée par le signal extracellulaire (ERK)/MAPK et de l'Akt, tandis que la p38 MAPK et la c-Jun N-terminal kinase (JNK) sont restées inchangées⁶⁸. Cet effet global est probablement dû à l'induction de l'hème oxygénase 1 (HO-1) et à la réduction du stress oxydatif.

Effet sur la toxicité, l'hypertrophie et le remodelage cardiaques Les effets cardioprotecteurs des flavonoïdes sont bien documentés^{28,73,74}. L'infarctus du myocarde provoqué par l'isoprénaline a été prévenu par une supplémentation en naringine (40 mg-kg⁻¹-j⁻¹) chez les rats⁷⁰. La supplémentation en naringine a également réduit la peroxydation des lipides, amélioré les enzymes antioxydantes et diminué les cellules inflammatoires et la fibrose dans les cœurs des rats traités à l'isoprotérénol⁷⁰. Le prétraitement avec différentes doses de naringine a inhibé le déclin du statut antioxydant induit par la doxorubicine et a réduit les concentrations de 8-OHdG et l'activité de la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) dans le cœur et le foie des rats⁷¹. Un prétraitement oral à la naringine (10, 20 et 40 mg/kg) chez des rats induits par l'isoprénaline tous les jours pendant une période de 56 jours a réduit de manière significative (P < 0, 05) les altérations des enzymes du cycle de l'acide tricarboxylique mitochondrial (isocitrate déshydrogénase, succinate déshydrogénase, malate

déshydrogénase et α -cétoglutarate déshydrogénase) et des enzymes de la chaîne respiratoire (NADH déshydrogénase et cytochrome c oxydase)⁷².

Un régime riche en graisses entraîne un remodelage cardiaque et une fibrose chez les animaux de laboratoire. Dans la phase précoce de la fibrose, des cellules inflammatoires massives, principalement des macrophages, infiltrent le ventricule gauche du cœur⁷⁵. Cette fibrose commence dans la région vasculaire du muscle cardiaque et se propage ensuite dans le ventricule gauche. On a également observé une dilatation et un gonflement des cavités dus à un régime riche en graisses. D'autres données échocardiographiques ont confirmé le dysfonctionnement du ventricule gauche et l'augmentation de la masse du ventricule gauche chez des rats obèses soumis à un régime riche en graisses et en hydrates de carbone⁷⁵. La supplémentation en naringine chez ces rats a amélioré l'état inflammatoire et la fibrose, ce qui a finalement réduit la rigidité constante du ventricule gauche⁶⁴. En outre, la supplémentation en naringine a amélioré de nombreuses variables fonctionnelles du ventricule gauche, telles que le taux de raccourcissement fractionnel, et a empêché le remodelage cardiaque dans les cœurs de ces rats⁶⁴. Une étude récente a montré que la naringine (60 et 120 mg/kg) réduisait significativement la fibrose pulmonaire induite par le paraquat en régulant à la baisse le TNF- α , le TGF- β 1, la métalloprotéinase matricielle 9 (MMP-9) et l'inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase 1 (TIMP-1), qui sont les principaux régulateurs de la fibrose dans les tissus⁷⁶. Le mécanisme de protection des cardiomyocytes induit par la naringine a été récemment révélé. La naringine (5 μ mol/L) a atténué la phosphorylation de p38 et p53 induite par des niveaux élevés de glucose (16,7 mmol/L), a diminué l'expression mitochondriale de Bax et Bak, a empêché la libération de cytochrome c et a augmenté l'expression de Bcl-2 dans les cellules H9c2⁷⁷. Il a également empêché l'apoptose induite par des niveaux élevés de glucose dans les cellules H9c2, suivie par l'inactivation des caspases-3, -8 et -9⁷⁷. Dans une autre étude, la naringine a empêché les cardiomyocytes d'être confrontés à un glucose élevé (35 mmol/L de glucose) suivi par les voies médiées par le signal MAPK activées par ROS⁷⁸. La naringine (80 μ mol/L) a empêché la phosphorylation de p38 MAPK, ERK1/2 et JNK induite par le glucose élevé et a réduit l'apoptose dans les cellules cardiaques H9c2⁷⁸.

Effet sur l'hyperglycémie et le diabète : L'hyperglycémie et la résistance à l'insuline sont des caractéristiques communes du syndrome métabolique. La résistance à l'insuline peut être définie comme une réponse réduite des tissus périphériques à l'action de l'insuline. Certaines cytokines inflammatoires telles que le TNF- α peuvent provoquer une résistance à l'insuline dans des modèles expérimentaux d'obésité⁸⁵. En outre, plusieurs études ont montré que les concentrations d'IL-6 et de TNF- α étaient augmentées chez les sujets présentant une résistance à l'insuline et un diabète de type 2^{86,87}. D'autre part, les cytokines inflammatoires telles que le TNF- α et l'IL-6 peuvent également provoquer un dysfonctionnement des récepteurs périphériques de l'insuline et une résistance à l'insuline et, en fin de compte, augmenter les concentrations de glucose dans le plasma^{88,89}. Un régime riche en graisses augmente les cytokines inflammatoires et provoque une résistance à l'insuline et une hyperglycémie^{90,91}. L'effet hypoglycémique de la naringine est bien documenté^{80,92}. Le co-traitement avec la naringine (30 mg/kg) et la vitamine C (50 mg/kg) a amélioré le diabète provoqué par la streptozotocine chez les rats en améliorant la concentration d'insuline et en prévenant le stress oxydatif⁷⁹. Elle a également amélioré la concentration d'insuline et l'architecture du pancréas chez les rats db/db avec une dose de supplémentation de 0,2 g/kg d'alimentation⁸⁰. L'altération des activités

des enzymes régulatrices du glucose joue également un rôle crucial dans l'effet hypoglycémique de la naringine chez les animaux de laboratoire⁸⁰. La naringine a réduit de manière significative l'activité de la glucose-6-phosphatase hépatique et de la phosphoénolpyruvate carboxy kinase chez les souris db/db par rapport aux souris témoins⁸⁰. Des recherches récentes ont également suggéré que l'activité hypoglycémique de la naringine est médiée par l'absorption du glucose dans le muscle squelettique⁸⁴. Une stimulation maximale a été observée avec 75 $\mu\text{mol/L}$ de naringénine pendant 2 heures, ce qui était comparable à la réponse insulinique maximale dans les myotubes L684. L'augmentation de la captation du glucose est médiée par la régulation à la hausse de l'AMPK dans les cellules musculaires squelettiques⁸⁴. Pu et al.⁶⁰ ont également fait état d'une amélioration activée par l'AMPK dans le syndrome métabolique. Dans cette étude, la supplémentation en naringine (0,2 g/kg de régime) a amélioré l'intolérance au glucose et la résistance à l'insuline dans un modèle de souris nourrie avec un régime riche en graisses⁶⁰.

Effet sur la stéatose et la protection hépatique : Une action hépatoprotectrice de la naringine a été rapportée par plusieurs chercheurs⁹³⁻⁹⁵. La supplémentation en naringine a réduit de manière significative l'activité élevée des transaminases plasmatiques dans la toxicité hépatique induite par le nickel (naringine : 80 mg/kg de poids corporel) et le cadmium (naringine : 50 mg/kg) chez les rats^{93,94}. En outre, la naringénine a réduit de manière significative la peroxydation des lipides et restauré les niveaux de défense antioxydante [superoxyde dismutase (SOD), catalase, glutathion peroxydase (GPx) et glutathion S-transférase (GST)] dans le foie^{93,94}. La supplémentation en naringénine a également rétabli les concentrations d'albumine sérique et de protéines totales et réduit les concentrations hépatiques de malondialdéhyde dans l'hépatotoxicité causée par la diméthylnitrosamine chez les rats⁴³. En outre, l'accumulation de collagène et de cellules musculaires lisses induite par la diméthylnitrosamine a été réduite par le traitement à la naringénine (doses de 20 et 50 mg/kg)⁴³. L'alimentation au fructose est l'une des causes du développement du stress oxydatif et de la stéatose hépatique non alcoolique⁹⁶. La supplémentation en naringine a amélioré le stress oxydatif et nitrosatif dans le foie de rats nourris au fructose⁹⁶. Un régime riche en graisses est une autre cause du développement de la stéatose hépatique et de la stéatose hépatique non alcoolique⁹⁷. La supplémentation en naringine (0,2 g/kg de régime) a réduit la stéatose hépatique causée par un régime riche en graisses chez les rats⁶⁰. La nature hépatoprotectrice de la naringine chez le rat nourri avec un régime riche en graisses était partiellement médiée par l'activation de l'AMPK, qui restaurait les enzymes antioxydantes et prévenait l'inflammation⁶⁰. La libération de TNF induite par le LPS suivie de lésions hépatiques a été étudiée ; la supplémentation en naringine a diminué la libération de TNF et amélioré les lésions hépatiques⁹⁸. En outre, chez des rats Wistar albinos diabétiques mâles nourris avec un régime riche en graisses, la naringine a augmenté l'expression de PPAR γ dans le foie et a diminué l'expression du récepteur X du foie (LXR), de SREBP-1c et de SREBP-1a dans la stéatose hépatique⁹⁹. Dans notre étude récente, nous avons également constaté que la naringine empêchait l'augmentation des activités des enzymes marqueurs du foie (AST, ALT et ALP) et réduisait l'accumulation de dépôts lipidiques et la fibrose dans le foie de sujets nourris avec un régime riche en glucides et en graisses chez des rats obèses⁶⁴. La supplémentation en naringine a également amélioré la respiration mitochondriale chez ces rats, ce qui suggère une amélioration du dysfonctionnement du compartiment mitochondrial et une dépense énergétique rapide par le tissu hépatique⁶⁴.

Effet sur l'artériosclérose : L'accumulation d'ester de cholestérol (EC) dans l'intima artérielle est un facteur déclenchant de l'athérogénèse¹⁰⁰. L'inflammation de la paroi vasculaire, l'activation de l'endothélium vasculaire et l'adhésion accrue des cellules mononucléaires à la couche endothéliale endommagée sont les premières manifestations de l'athérosclérose dans le syndrome métabolique. En réponse à cet état inflammatoire, les LDL peuvent pénétrer dans l'intima artérielle et former une plaque suivie de la formation de cellules spumeuses¹⁰¹. Il a été démontré que les flavonoïdes d'agrumes, dont la naringine, inhibent l'oxydation du cholestérol LDL¹⁰². La prolifération et la migration des VSMC sont des événements initiaux dans le processus d'athérogénèse¹⁰³. Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) stimule la prolifération des CMLV et augmente l'expression des molécules pro-inflammatoires et prothrombotiques dans les plaques d'athérosclérose¹⁰⁴. La naringine (500 mg- kg-1- j-1) réduit de manière significative la formation de stries graisseuses et l'infiltration de macrophages néointimaux dans les parois des vaisseaux de lapins nourris au cholestérol¹⁰⁵. L'activité antiathérogène de la naringine chez les lapins hypercholestérolémiques a été causée par l'inhibition de l'expression de la molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1) dans les cellules endothéliales¹⁰⁵. Des effets antiathérogènes similaires de la naringine et de la naringénine ont été constatés chez des lapins nourris avec du cholestérol en réduisant les niveaux d'expression de la molécule d'adhésion des cellules vasculaires 1 (VCAM-1) et de la MCP-1 dans les aortes¹⁰⁶. Une étude a montré l'effet antiathérogène constant de la naringine chez des souris de type sauvage nourries avec un régime riche en graisses et en cholestérol et chez des souris déficientes en apoE nourries avec un régime purifié¹⁰⁷. La surproduction hépatique de lipoprotéines contenant de l'apoB est une caractéristique de la dyslipidémie associée à la résistance à l'insuline. Chez les souris Ldlr-/-, l'absorption des particules de lipoprotéines est altérée ; par conséquent, les souris sont devenues dyslipidémiques et résistantes à l'insuline et ont développé une athérosclérose après avoir été nourries avec un régime alimentaire occidental riche en graisses¹⁰⁸. La naringénine a inhibé la sécrétion d'apoB¹⁰⁰ en activant des cascades de signalisation dans les cellules HepG2^{109,110}. En outre, la supplémentation en naringénine (3 % de l'alimentation : poids) a réduit l'infiltration de leucocytes MOMA-2-positifs dans les lésions et a réduit le dépôt extensif de collagène dans les plaques de souris Ldlr-/- nourries avec un régime occidental, ce qui suggère une activité anti-athérogène¹¹¹.

Effet sur l'inflammation : L'obésité, le syndrome métabolique et le diabète sont étroitement liés à la réponse inflammatoire. L'inflammation est un processus complexe. Dans l'obésité, les processus inflammatoires sont caractérisés par l'infiltration de cellules inflammatoires (généralement des macrophages et des mastocytes) dans les organes/tissus enflammés, en particulier le tissu adipeux^{112,113}. Le tissu adipeux lui-même est considéré comme un organe endocrinien et sécrète diverses adipocytokines telles que le TNF- α , l'IL-6 et la leptine¹¹⁴. Différents rapports suggèrent également que des concentrations de cytokines inflammatoires sont plus élevées chez les personnes souffrant du syndrome métabolique et d'obésité¹¹⁵⁻¹¹⁷. Parmi les cytokines libérées en cas d'obésité, le TNF- α est la cytokine inflammatoire la plus répandue dans le plasma des personnes obèses. Le TNF- α est responsable de la résistance à l'insuline¹¹⁸ et des lésions des cellules bêta dans les îlots pancréatiques¹¹⁹. L'altération de la signalisation de l'insuline médiée par le TNF- α est probablement due à l'activation des Ser/Thr kinases, qui agissent sur le récepteur de l'insuline et les molécules de substrat du récepteur de l'insuline (IRS), ce qui en fait de mauvais substrats pour la phosphorylation

de la tyrosine médiée par l'insuline¹¹⁴. Les flavonoïdes sont de puissants composés anti-inflammatoires¹²⁰. Il existe des preuves que la naringine présente une activité anti-inflammatoire dans un modèle d'inflammation du sac aérien dans lequel ce flavonoïde a normalisé la concentration élevée de TNF- α et a normalisé l'infiltration des cellules inflammatoires¹²¹. On sait que le foie est affecté par la sécrétion pro-inflammatoire du tissu adipeux. L'activation chronique de NF- κ B par les cytokines a été directement liée au développement de la résistance à l'insuline¹²². La libération de TNF induite par le LPS et suivie de lésions hépatiques a été étudiée chez le rat. La supplémentation en naringine a réduit la libération de TNF et améliore les lésions hépatiques⁹⁸. L'expression accrue des molécules d'adhésion cellulaire dans les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine due à un taux élevé de glucose a été significativement atténuée par un prétraitement à la naringine (10-50 μ g/mL). Dans cette étude, la naringine a supprimé une augmentation de l'expression de NF- κ B causée par des niveaux élevés de glucose^{123,124}. La régulation de la production cellulaire d'antioxydants et du mécanisme anti-inflammatoire par le facteur 2 de l'érythroïde nucléaire (Nrf2) joue un rôle important dans la lutte contre diverses maladies dégénératives. Des preuves suggèrent que la naringine augmente l'expression de l'ARNm de la NAD(P)H:quinone oxydoréductase 1, HO-1, GST P1 et γ -glutamylcystéine ligase, suivie par l'activation du Nrf2 et la réduction de l'expression des médiateurs pro-inflammatoires tels que le TNF- α , la cyclooxygénase-2 et la NO synthase chez les rats induits par l'acide 3-nitropropionique¹²⁵.

Effet sur le stress oxydatif et les dommages des radicaux libres : Les extraits d'agrumes possèdent de grandes quantités de flavonoïdes et présentent une puissante activité de piégeage des radicaux libres¹²⁶. La naringine et la naringénine sont toutes deux de puissants piègeurs de radicaux libres et empêchent la peroxydation des lipides¹²⁷. Les radicaux superoxyde et hydroxyle sont éliminés par ces flavonoïdes *in vitro*¹²⁷. Les enzymes xanthine oxydase sont des sources physiologiques d'anions superoxydes dans les cellules eucaryotes. La naringine inhibe de manière significative l'activité de la xanthine oxydase *in vitro*¹²⁸. Elle a également démontré une forte activité antioxydante *in vivo* dans diverses conditions pathologiques. Un effet protecteur de la naringine a été observé chez des rats diabétiques ; la supplémentation en naringine a amélioré les enzymes antioxydantes telles que la SOD, la catalase et la GPx chez les animaux diabétiques^{79,92,129}. Elle a également amélioré le statut des enzymes antioxydantes chez les lapins nourris au cholestérol¹²⁹. Les concentrations de TBARS n'ont pas été modifiées chez les lapins nourris au cholestérol et traités à la naringine¹²⁹. Des effets antioxydants similaires ont également été observés dans la cardiotoxicité induite par l'isoprotérénol chez les rats Wistar⁷⁰. La supplémentation en naringine a réduit le produit de peroxydation lipidique et les hydroperoxydes dans le plasma et le cœur de rats Wistar induits par l'isoprotérénol⁷⁰.

Bibliographie Naringine

- 2 - Adv Nutr. 2014 Jul; 5(4): 404–417. Published online 2014 Jul 7. doi: 10.3945/an.113.005603. PMID: 25022990
Effect of Citrus Flavonoids, Naringin and Naringenin, on Metabolic Syndrome and Their Mechanisms of Action - M. Ashrafal Alam, Nusrat Subhan, M. Mahbubur Rahman, Shaikh J. Uddin, Hasan M. Reza, and Satyajit D. Sarker
28. Cook NC, Samman S. Flavonoids—chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. *J Nutr Biochem* 1996;7:66–76
33. Jung UJ, Kim HJ, Lee JS, Lee MK, Kim HO, Park EJ, Kim HK, Jeong TS, Choi MS. Naringin supplementation lowers plasma lipids and enhances erythrocyte antioxidant enzyme activities in hypercholesterolemic subjects. *Clin Nutr* 2003;22:561–8
43. Lee MH, Yoon S, Moon JO. The flavonoid naringenin inhibits dimethylnitrosamine-induced liver damage in rats. *Biol Pharm Bull* 2004;27:72–6
51. WHO. The World Health Report: reducing risks promoting healthy life. Geneva: WHO; 2002.

52. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis A. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9:88.
53. Fukuchi Y, Hiramitsu M, Okada M, Hayashi S, Nabeno Y, Osawa T, Naito M. Lemon polyphenols suppress diet-induced obesity by up-regulation of mRNA levels of the enzymes involved in beta-oxidation in mouse white adipose tissue. *J Clin Biochem Nutr* 2008;43:201–9
54. Cho KW, Kim YO, Andrade JE, Burgess JR, Kim YC. Dietary naringenin increases hepatic peroxisome proliferators-activated receptor alpha protein expression and decreases plasma triglyceride and adiposity in rats. *Eur J Nutr* 2011;50:81–8
55. Horiba T, Nishimura I, Nakai Y, Abe K, Sato R. Naringenin chalcone improves adipocyte functions by enhancing adiponectin production. *Mol Cell Endocrinol* 2010;323:208–14
56. Hirai S, Takahashi N, Goto T, Lin S, Uemura T, Yu R, Kawada T. Functional food targeting the regulation of obesity-induced inflammatory responses and pathologies. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:367838.
57. Yu R, Kim C-S, Kwon B-S, Kawada T. : Mesenteric adipose tissue-derived monocyte chemoattractant protein-1 plays a crucial role in adipose tissue macrophage migration and activation in obese mice. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1353–62
58. Hirai S, Kim Y, Il, Goto T, Kang M-S, Yoshimura M, Obata A, Yu R, Kawada T. Inhibitory effect of naringenin chalcone on inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Life Sci* 2007;81:1272–9
59. Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev* 1998;56:317–33
60. Pu P, Gao DM, Mohamed S, Chen J, Zhang J, Zhou XY, Zhou NJ, Xie J, Jiang H. Naringin ameliorates metabolic syndrome by activating AMP-activated protein kinase in mice fed a high-fat diet. *Arch Biochem Biophys* 2012;518:61–70
61. Shin YW, Bok SH, Jeong TS, Bae KH, Jeoung NH, Choi MS, Lee SH, Park YB. Hypocholesterolemic effect of naringin associated with hepatic cholesterol regulating enzyme changes in rats. *Int J Vitam Nutr Res* 1999;69:341–7
62. Li WL, Zheng HC, Bukuru J, De Kimpe N. Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol* 2004;92:1–21
63. Mulvihill EE, Allister EM, Sutherland BG, Telford DE, Sawyez CG, Edwards JY, Markle JM, Hegele RA, Huff MW. Naringenin prevents dyslipidemia, apolipoprotein- B overproduction, and hyperinsulinemia in LDL receptor-null mice with diet-induced insulin resistance. *Diabetes* 2009;58:2198–210
64. Alam MA, Kauter K, Brown L. Naringin improves diet-induced cardiovascular dysfunction and obesity in high carbohydrate, high fat diet-fed rats. *Nutrients*. 2013;5:637–50
65. Ikemura M, Sasaki Y, Giddings JC, Yamamoto J. Preventive effects of hesperidin, glucosyl hesperidin and naringin on hypertension and cerebral thrombosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Phytother Res* 2012;26:1272–7
66. Fallahi F, Roghani M, Moghadami S. Citrus flavonoid naringenin improves aortic reactivity in streptozotocin-diabetic rats. *Indian J Pharmacol* 2012;44:382–6
67. Saponara S, Testai L, Iozzi D, Martinotti E, Martelli A, Chericoni S, Sgaragli G, Fusi F, Calderone V. (+/-)-Naringenin as large conductance Ca²⁺-activated K⁺ (BKCa) channel opener in vascular smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 2006;149:1013–21
68. Chen S, Ding Y, Tao W, Zhang W, Liang T, Liu C. Naringenin inhibits TNF- α induced VSMC proliferation and migration via induction of HO-1. *Food Chem Toxicol* 2012;50:3025–31
69. Reshef N, Hayarib Y, Gorenb C, Boazc M, Madarb Z, Knoblera H. Antihypertensive effect of sweetie fruit in patients with stage I hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:1360–3
70. Rajadurai M, Stanely Mainzen Prince P. Preventive effect of naringin on lipid peroxides and antioxidants in isoproterenol-induced cardiotoxicity in Wistar rats: biochemical and histopathological evidences. *Toxicology* 2006;228:259–68
71. Reddy TK, Nagaraju I, Kumar KH, Lokanatha V, Reddy CD, Jagetia GC. Cardioprotective effect of naringin in mice treated with doxorubicin. *Planta Med* 2008;74:49
72. Rajadurai M, Prince PS. Preventive effect of naringin on cardiac mitochondrial enzymes during isoproterenol-induced myocardial infarction in rats: a transmission electron microscopic study. *J Biochem Mol Toxicol* 2007;21:354–61
73. Mojzisoová G, Šarišský M, Mirossay L, Martinka P, Mojžiš J. Effect of flavonoids on daunorubicin-induced toxicity in H9c2 cardiomyoblasts. *Phytother Res* 2009;23:136–9
74. Qin CX, Chen X, Hughes RA, Williams SJ, Woodman OL. Understanding the cardioprotective effects of flavonols: discovery of relaxant flavonols without antioxidant activity. *J Med Chem* 2008;51:1874–84
75. Panchal SK, Poudyal H, Iyer A, Nazer R, Alam MA, Diwan V, Kauter K, Sernia C, Campbell F, Ward L, et al. High-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57:611–24
76. Chen Y, Nie Y-c, Luo Y-l, Lin F, Zheng Y-f, Cheng G-h, Wu H, Zhang K-j, Su W-w, Shen J-g, et al. Protective effects of naringin against paraquat-induced acute lung injury and pulmonary fibrosis in mice. *Food Chem Toxicol* 2013;58:133–40
77. Huang H, Wu K, You Q, Huang R, Li S, Wu K. Naringin inhibits high glucose-induced cardiomyocyte apoptosis by attenuating mitochondrial dysfunction and modulating the activation of the p38 signaling pathway. *Int J Mol Med* 2013;32:396–402
78. Chen J, Guo R, Yan H, Tian L, You Q, Li S, Huang R, Wu K. Naringin inhibits ROS-activated MAPK pathway in high glucose-induced injuries in H9c2 cardiac cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014;114:293–304
79. Punithavathi VR, Anuthama R, Prince PSM. Combined treatment with naringin and vitamin C ameliorates streptozotocin-induced diabetes in male Wistar rats. *J Appl Toxicol* 2008;28:806–13
80. Jung UJ, Lee M-K, Jeong K-S, Choi M-S. The hypoglycemic effects of hesperidin and naringin are partly mediated by hepatic glucose-regulating enzymes in C57BL/KsJ-db/db Mice. *J Nutr* 2004;134:2499–503

81. Annadurai T, Muralidharan AR, Joseph T, Hsu MJ, Thomas PA, Geraldine P. Antihyperglycemic and antioxidant effects of a flavanone, naringenin, in streptozotocin-nicotinamide-induced experimental diabetic rats. *J Physiol Biochem* 2012;68:307-18
82. Annadurai T, Thomas PA, Geraldine P. Ameliorative effect of naringenin on hyperglycemia-mediated inflammation in hepatic and pancreatic tissues of Wistar rats with streptozotocin-nicotinamide-induced experimental diabetes mellitus. *Free Radic Res* 2013;47:793-803
83. Tsai S-J, Huang C-S, Mong M-C, Kam W-Y, Huang H-Y, Yin M-C. Anti-inflammatory and antifibrotic effects of naringenin in diabetic mice. *J Agric Food Chem* 2012;60:514-21
84. Zygmunt K, Faubert B, MacNeil J, Tsiani E. Naringenin, a citrus flavonoid, increases muscle cell glucose uptake via AMPK. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;398:178-83
85. Hotamisligil GS, Shargill N, Spiegelman B. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91
86. Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, Burt D. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor α and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sci* 2000;67:291-300
87. Kado S, Nagase T, Nagata N. Circulating levels of interleukin-6, its soluble receptor and interleukin-6/interleukin-6 receptor complexes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1999;36:67-72
88. Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Møller K, Mittendorfer B, Pedersen BK. Influence of TNF- α and IL-6 infusions on insulin sensitivity and expression of IL-18 in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E108-14
89. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004;25:4-7
90. Terra X, Montagut G, Bustos M, Llopiz N, Ardèvol A, Bladé C, Fernández-Larrea J, Pujadas G, Salvadó J, Arola L, et al. Grape-seed procyanidins prevent low-grade inflammation by modulating cytokine expression in rats fed a high-fat diet. *J Nutr Biochem* 2009;20:210-8
91. Lee IS, Shin G, Choue R. Shifts in diet from high fat to high carbohydrate improved levels of adipokines and pro-inflammatory cytokines in mice fed a high-fat diet. *Endocr J* 2010;57:39-50
92. Ali MM, El Kader MA. The influence of naringin on the oxidative state of rats with streptozotocin-induced acute hyperglycaemia. *Z Naturforsch C* 2004;59:726-33
93. Pari L, Amudha K. Hepatoprotective role of naringin on nickel-induced toxicity in male Wistar rats. *Eur J Pharmacol* 2011;650:364-70
94. Renugadevi J, Prabu SM. Cadmium-induced hepatotoxicity in rats and the protective effect of naringenin. *Exp Toxicol Pathol* 2010;62:171-81
95. Guan L-P, Nan J-X, Jin X-J, Jin Q-H, Kwak K, Chai K-y, Quan Z-S. Protective effects of chalcone derivatives for acute liver injury in mice. *Arch Pharm Res* 2005;28:81-6
96. Kannappan S, Palanisamy N, Anuradha CV. Suppression of hepatic oxidative events and regulation of eNOS expression in the liver by naringenin in fructose-administered rats. *Eur J Pharmacol* 2010;645:177-84
97. Bravo E, Pallechi S, Aspichueta P, Buque X, Rossi B, Cano A, Napolitano M, Ochoa B, Botham KM. High fat diet-induced non alcoholic fatty liver disease in rats is associated with hyperhomocysteinemia caused by down regulation of the transsulphuration pathway. *Lipids Health Dis* 2011;10:60.
98. Kawaguchi K, Kikuchi S, Hasegawa H, Maruyama H, Morita H, Kumazawa Y. Suppression of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-release and liver injury in mice by naringin. *Eur J Pharmacol* 1999;368:245-50
99. Sharma AK, Bharti S, Ojha S, Bhatia J, Kumar N, Ray R, Kumari S, Arya DS. Up-regulation of PPAR γ , heat shock protein-27 and -72 by naringin attenuates insulin resistance, beta-cell dysfunction, hepatic steatosis and kidney damage in a rat model of type 2 diabetes. *Br J Nutr* 2011;106:1713-23
100. St Clair RW, Yancey PG, Leight MA. Macrophage cholesterol balance: a potential site of genetic control of susceptibility to atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1995;748:264-75
101. Fuhrman B, Aviram M. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:41-8
102. Naderi GA, Asgary S, Sarraf-Zadegan N, Shirvany H. Anti-oxidant effect of flavonoids on the susceptibility of LDL oxidation. *Mol Cell Biochem* 2003;246:193-6
103. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:2045-51
104. Oak M-H, El Bedoui J, Schini-Kerth VB. Antiangiogenic properties of natural polyphenols from red wine and green tea. *J Nutr Biochem* 2005;16:1-8
105. Choe S-C, Kim H-S, Jeong T-S, Bok S-H, Park Y-B. Naringin has an antiatherogenic effect with the inhibition of intercellular adhesion molecule-1 in hypercholesterolemic rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38:947-55
106. Lee C-H, Jeong T-S, Choi Y-K, Hyun B-H, Oh G-T, Kim E-H, Kim J-R, Han J-I, Bok S-H. Anti-atherogenic effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, associated with hepatic ACAT and aortic VCAM-1 and MCP-1 in high cholesterol-fed rabbits. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;284:681-8
107. Chanet A, Milenkovic D, Deval C, Potier M, Constans J, Mazur A, Bennetau-Pelissero C, Morand C, Bérard AM. Naringin, the major grapefruit flavonoid, specifically affects atherosclerosis development in diet-induced hypercholesterolemia in mice. *J Nutr Biochem* 2012;23:469-77
108. Merat S, Casanada F, Sutphin M, Palinski W, Reaven PD. Western-type diets induce insulin resistance and hyperinsulinemia in LDL receptor-deficient mice but do not increase aortic atherosclerosis compared with normoinsulinemic mice in which similar plasma cholesterol levels are achieved by a fructose-rich diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1223-30

109. Allister EM, Mulvihill EE, Barrett PHR, Edwards JY, Carter LP, Huff MW. Inhibition of apoB secretion from HepG2 cells by insulin is amplified by naringenin, independent of the insulin receptor. *J Lipid Res* 2008;49:2218–29
110. Borradaile NM, de Dreu LE, Huff MW. Inhibition of Net HepG2 cell apolipoprotein B secretion by the citrus flavonoid naringenin involves activation of phosphatidylinositol 3-kinase, independent of insulin receptor substrate-1 phosphorylation. *Diabetes* 2003;52:2554–61
111. Mulvihill EE, Assini JM, Sutherland BG, DiMattia AS, Khami M, Koppes JB, Sawyez CG, Whitman SC, Huff MW. Naringenin decreases progression of atherosclerosis by improving dyslipidemia in high-fat-fed low-density lipoprotein receptor-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:742–8
112. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796–808
113. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821–30
114. Yu YH, Ginsberg HN. Adipocyte signaling and lipid homeostasis: sequelae of insulin-resistant adipose tissue. *Circ Res* 2005;96:1042–52
115. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007;132:2169–80
116. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415–28
117. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2792–800
118. Stephens JM, Lee J, Pilch PF. Tumor necrosis factor- α induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J Biol Chem*. 1997;272:971–6
119. Lin C-Y, Ni C-C, Yin M-C, Lii C-K. Flavonoids protect pancreatic beta-cells from cytokines mediated apoptosis through the activation of PI3-kinase pathway. *Cytokine* 2012;59:65–71
120. García-Lafuente A, Guillaumon E, Villares A, Rostagno M, Martínez J. Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflamm Res* 2009;58:537–52
121. Jain M, Parmar HS. Evaluation of antioxidative and anti-inflammatory potential of hesperidin and naringin on the rat air pouch model of inflammation. *Inflamm Res* 2011;60:483–91
122. Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, Shoelson SE. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kB. *Nat Med* 2005;11:183–90
123. Lee E-J, Kim D-I, Kim W-J, Moon S-K. Naringin inhibits matrix metalloproteinase-9 expression and AKT phosphorylation in tumor necrosis factor- α -induced vascular smooth muscle cells. *Mol Nutr Food Res* 2009;53:1582–91
124. Xiong Y, Wang GF, Zhang JY, Wu SY, Xu W, Zhang JJ, Wu SG, Rao JJ. Naringin inhibits monocyte adhesion to high glucose-induced human umbilical vein endothelial cells. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2010;30:321–5
125. Gopinath K, Sudhandiran G. Naringin modulates oxidative stress and inflammation in 3-nitropropionic acid-induced neurodegeneration through the activation of Nrf2 signalling pathway. *Neuroscience* 2012;227:134–43
126. Guimarães R, Barros L, Barreira JCM, Sousa MJ, Carvalho AM, Ferreira ICFR. Targeting excessive free radicals with peels and juices of citrus fruits: grapefruit, lemon, lime and orange. *Food Chem Toxicol* 2010;48:99–106
127. Cavia-Saiz M, Busto MD, Pilar-Izquierdo MC, Ortega N, Perez-Mateos M, Muñoz P. Antioxidant properties, radical scavenging activity and biomolecule protection capacity of flavonoid naringenin and its glycoside naringin: a comparative study. *J Sci Food Agric* 2010;90:1238–44
128. Russo A, Acquaviva R, Campisi A, Sorrenti V, Di Giacomo C, Virgata G, Barcellona ML, Vanella A. Bioflavonoids as antiradicals, antioxidants and DNA cleavage protectors. *Cell Biol Toxicol* 2000;16:91–8
129. Jeon S-M, Bok S-H, Jang M-K, Kim Y-H, Nam K-T, Jeong T-S, Park YB, Choi M-S. Comparison of antioxidant effects of naringin and probucol in cholesterol-fed rabbits. *Clin Chim Acta* 2002;317:181–90
- 215 - *Front Pharmacol*. 2016 Jan 6;6:299. doi: 10.3389/fphar.2015.00299. eCollection 2015.
Bergamot Reduces Plasma Lipids, Atherogenic Small Dense LDL, and Subclinical Atherosclerosis in Subjects with Moderate Hypercholesterolemia: A 6 Months Prospective Study - Peter P Toth, Angelo M Patti, Dragana Nikolic, Rosaria V Giglio, Giuseppa Castellino, Teresa Biancucci, Fabiana Geraci, Sabrina David, Giuseppe Montalto, Ali Rizvi, Manfredi Rizzo -
PMID: 26779019 PMCID: PMC4702027 DOI: 10.3389/fphar.2015.00299
- 216 - *Clin Nutr*. 2003 Dec;22(6):561-8. doi: 10.1016/s0261-5614(03)00059-1.
Naringin supplementation lowers plasma lipids and enhances erythrocyte antioxidant enzyme activities in hypercholesterolemic subjects - U J Jung, H J Kim, J S Lee, M K Lee, H O Kim, E J Park, H K Kim, T S Jeong, M S Choi - PMID: 14613759 DOI: 10.1016/s0261-5614(03)00059-1
- 217 - *Fitoterapia*. 2011 Apr;82(3):309-16. doi: 10.1016/j.fitote.2010.10.014. Epub 2010 Nov 4.
Hypolipemic and hypoglycaemic activity of bergamot polyphenols: from animal models to human studies - Vincenzo Mollace, Iolanda Sacco, Elzbieta Janda, Claudio Malara, Domenica Ventrice, Carmen Colica, Valeria Visalli, Saverio Muscoli, Salvatore Ragusa, Carolina Muscoli, Domenicantonio Rotiroti, Franco Romeo - PMID: 21056640 DOI: 10.1016/j.fitote.2010.10.014
- 218 - *Lipids Health Dis*. 2013; 12: 119. Published online 2013 Aug 6. doi: 10.1186/1476-511X-12-119. PMCID: PMC3750609. PMID: 23919812
/ Long-term orange juice consumption is associated with low LDL-cholesterol and apolipoprotein B in normal and moderately hypercholesterolemic subjects - Nancy P Aptekmann and Thais B Cesar

LA VITAMINE C (Acide L-Ascorbique)

Description : La vitamine C appartient au groupe des vitamines dites hydrosolubles, qui ne peuvent être stockées dans l'organisme et doivent être absorbées régulièrement par l'alimentation. Bien qu'elle soit assez stable en solution acide, elle est généralement la moins stable des vitamines et est très sensible à la lumière, à la chaleur et à l'air, qui stimulent l'activité des enzymes oxydantes.

La vitamine C, largement répandue dans les aliments d'origine végétale, est particulièrement présente dans les agrumes, les kiwis, les cynorrhodons, l'acérola, les poivrons, les tomates et les légumes à feuilles vertes.

La vitamine C introduite par l'alimentation atteint le sang à l'aide de protéines transporteuses, est absorbée dans l'intestin grêle par un processus de diffusion passive saturable, c'est-à-dire que l'absorption diminue avec l'augmentation de la concentration, et est ensuite transportée dans le plasma par l'albumine sous forme d'acide ascorbique.

La vitamine C qui n'est pas utilisée par l'organisme est rapidement éliminée par les reins.

Action : La vitamine C est l'une des vitamines les plus importantes en raison de son large spectre d'action.

Activité antioxydante : L'acide ascorbique est un excellent antioxydant, c'est-à-dire qu'il s'oppose à l'action des radicaux libres. L'une des caractéristiques les plus importantes de cette vitamine est qu'elle protège l'organisme contre l'oxydation et donc le vieillissement prématuré. Les études menées ces dernières années sur les substances antioxydantes^{4,5} ont mis en évidence leur rôle efficace dans la protection de la cellule contre les mécanismes d'oxydation, aussi bien dans des conditions naturelles comme le vieillissement que dans le cas de problèmes majeurs comme le diabète ou l'athérosclérose. Les processus de peroxydation des lipides membranaires sont en effet bloqués par la vitamine E, mais l'acide ascorbique joue un rôle décisif car, en donnant des électrons, il régénère la forme active de la vitamine E, prête pour un nouveau cycle de réactions.

Vitamine C et système immunitaire : La vitamine C renforce le système immunitaire¹, soutient à la fois la reproduction et la fonction des cellules de défense en freinant l'activité excessive de la réponse immunitaire. La vitamine C semble jouer un rôle dans un certain nombre de fonctions des neutrophiles, notamment l'augmentation de la chimiotaxie, l'augmentation de l'ingestion de particules, l'augmentation de la destruction non oxydative médiée par les lysozymes, la protection contre les effets toxiques du radical anion superoxyde, l'inhibition du système halide-peroxyde-myéloperoxydase sans effet bactéricide prononcé, et la stimulation du shunt de l'hexose monophosphate¹⁷⁸. Le rôle de la vitamine C semble être plus prononcé dans la réponse à médiation cellulaire que dans l'immunité humorale, car il a été observé que l'hypo-réactivité des lymphocytes T était inversée chez les patients atteints de la maladie de Crohn à la supplémentation orale en vitamine C. Dans la même étude, il n'y avait pas d'effet sur l'immunité humorale a été observée¹⁷⁹. Une autre étude soutient que la vitamine C agit en synergie avec d'autres micronutriments et améliore la fonction de barrière cutanée et les activités protectrices des cellules immunitaires, mais son rôle dans

la protection des anticorps n'est pas aussi prononcée¹⁸⁰. À l'inverse, les études animales soutiennent le rôle de la supplémentation en vitamine C dans l'immunité humorale en augmentant les taux sériques d'anticorps¹⁸¹ et de protéine du complément C1q¹⁸² chez les cobayes, qui ne peuvent pas synthétiser la vitamine C comme les humains et dépendent donc de l'intégration alimentaire. La vitamine C, associée à d'autres micronutriments, aide à restaurer les dommages potentiels causés par les radicaux libres au niveau cellulaire et module les fonctions des cellules immunitaires grâce à la régulation des facteurs de transcription sensibles à l'oxydoréduction et influence la production de cytokines et de prostaglandines. Un apport adéquat de vitamines C ainsi que d'autres vitamines et micronutriments tels que B6, folate, B12, E, sélénium, zinc, cuivre et fer soutient une réponse immunitaire médiée par les cytokines Th1^{183,184} avec une production suffisante de cytokines pro-inflammatoires, qui maintiennent une réponse immunitaire efficace. La supplémentation avec ces micronutriments inverse la réponse immunitaire médiée par les cellules Th2 à la réponse régulée par les cytokines Th1 avec une immunité innée renforcée¹⁸³. La vitamine C inhibe l'activation excessive du système immunitaire pour prévenir les dommages aux tissus. Il soutient également l'activité antibactérienne, stimule les cellules tueuses naturelles (NK) et la différenciation du sous-ensemble Th0 dans le sous-ensemble Th1^{184,185}. Par ailleurs, la vitamine C module également la synthèse de cytokines pro-inflammatoires ou l'expression de molécules adhésives¹⁸⁵.

Mikirova et al.¹⁸⁶ ont démontré qu'un traitement intraveineux à la vitamine C réduit les cytokines pro-inflammatoires IL-1 α , IL-2, IL-8, TNF- α , les chimiokines eotaxines et CRP chez les patients atteints de cancer. Plusieurs études ont montré que la modulation de l'inflammation par la vitamine C administrée par voie intraveineuse est en corrélation avec la diminution des taux de marqueurs tumoraux¹⁸⁶⁻¹⁸⁸. Des études humaines ont montré que la vitamine C plasmatique et l'apport alimentaire en vitamine C sont inversement associés à certains marqueurs de la réponse à la phase aiguë et de l'hémostase qui ont été associés à un risque accru de maladies cardiovasculaires et non vasculaires. La vitamine C plasmatique, la consommation de fruits et l'apport alimentaire en vitamine C étaient significativement et inversement associés aux concentrations moyennes de protéine C-réactive, une réponse à la phase aiguë, et d'antigène activateur du plasminogène tissulaire, un marqueur de dysfonctionnement endothélial, même après ajustement pour les facteurs confondants. Les résultats suggèrent que la vitamine C a des effets anti-inflammatoires et est associée à un dysfonctionnement endothélial plus faible chez les hommes sans antécédents de maladie coronarienne ou de diabète¹⁸⁹⁻¹⁹⁶. Les concentrations de vitamine C dans le plasma et les leucocytes diminuent rapidement en cas d'infection et de stress. Il a été démontré que la supplémentation en vitamine C améliore les composantes du système immunitaire humain, telles que les activités antimicrobiennes et des cellules NK, la prolifération des lymphocytes, la chimiotaxie et l'hypersensibilité retardée, comme indiqué ci-dessus. La vitamine C contribue au maintien de l'intégrité redox des cellules et les protège ainsi des ROS générés pendant la salve respiratoire et la réponse inflammatoire¹⁹⁷.

Ainsi, la vitamine C joue un rôle différent en tant qu'antioxydant qui protège les cellules immunitaires de la production intracellulaire de ROS au cours de la réponse inflammatoire, en agissant comme cofacteur enzymatique et en maintenant l'intégrité des tissus, et joue un rôle crucial dans la formation

des barrières cutanées, épithéliales et endothéliales¹⁸⁵. Récemment, la supplémentation en vitamine C s'est avérée utile dans diverses conditions inflammatoires.

Des essais ont montré que la supplémentation en vitamine C peut contrecarrer les symptômes du rhume (L. Pauling 1970)²⁹ et en prévenir l'apparition (H. Hemilia 1994-1995-1997)³⁰.

Vitamine C et rhume : outre le rôle bien connu de la vitamine C dans la prévention du scorbut, l'AA (acide L-ascorbique) est surtout connu pour ses effets bénéfiques sur la santé dans la prévention et le soulagement du rhume. Pauling a été le premier à introduire le concept de doses élevées de vitamine C et a suggéré que l'ingestion de 1 à 3 g d'AA permettait de prévenir ou de soulager efficacement les rhumes³². Cependant, le rôle de la vitamine C par voie orale dans la prévention et le traitement du rhume reste controversé malgré de nombreuses études contrôlées³³. De nombreuses études cliniques portant sur des doses variables d'AA ont montré que cette substance n'avait pas d'effet prophylactique significatif, mais qu'elle réduisait la gravité et la durée des symptômes du rhume pendant la période d'infection. Études randomisées et non randomisées sur le rôle de la vitamine C dans la prévention et le traitement du rhume ont indiqué que l'AA à une dose de 1 g/jour pendant les mois d'hiver rigoureux n'avait pas d'effet bénéfique sur l'incidence du rhume³⁴. Dans les études préventives et thérapeutiques, on a constaté un effet thérapeutique bénéfique, mais généralement modeste, sur la durée des symptômes du rhume. Il n'y a pas d'indication claire sur les avantages relatifs des différentes doses de vitamine C. Toutefois, dans les études qui ont testé la vitamine C après l'apparition des symptômes du rhume, il a été prouvé que les doses élevées avaient plus d'effets bénéfiques que les doses plus faibles^{34,35}.

L'affaiblissement de l'immunité en cas de rhume est bien connu. Le rôle de l'AA dans le renforcement de l'immunité en cas de rhinite fait l'objet d'un débat permanent. Il a été démontré que l'AA stimule le système immunitaire en augmentant la prolifération des cellules T en réponse à l'infection. Ces cellules sont capables de lyser les cibles infectées en produisant de grandes quantités de cytokines et en aidant les cellules B à synthétiser des immunoglobulines pour contrôler les réactions inflammatoires. En outre, il a été démontré que l'AA bloque les voies qui conduisent à l'apoptose des lymphocytes T et stimule ou maintient ainsi la prolifération des lymphocytes T pour attaquer l'infection. Ce mécanisme a été proposé pour expliquer l'augmentation de la réponse immunitaire observée après l'administration de vitamine C pendant la rhinite^{36,37}.

Allergies : La vitamine C peut contrer l'apparition d'allergies et d'intolérances, car elle réduit la libération d'histamine, une molécule qui est libérée en cas de réaction allergique et qui déclenche les symptômes typiques d'une allergie, contribuant ainsi à réduire les symptômes de l'asthme, qui est souvent associé à des allergies et à des rhumes allergiques. Une étude contrôlée portant sur 98 enfants asthmatiques âgés de 1 à 12 ans a montré une réduction significative des antioxydants tels que la vitamine C dans le sang lors d'une crise d'asthme⁸.

Vitamine C et Cholestérol. La vitamine C contribue à abaisser le taux de cholestérol, réduisant ainsi le risque d'accumulation dans les vaisseaux. Elle est impliquée dans la formation des acides biliaires, des molécules importantes pour le métabolisme des graisses car elles aident à digérer les lipides introduits dans l'alimentation, en les transformant en molécules plus simples.

Il existe plusieurs publications sur le rôle de la vitamine C dans le métabolisme des lipides et l'athérogénèse, avec des observations différentes. L'importance d'une carence en vitamine C dans l'étiologie de la dyslipidémie et de l'athérosclérose est apparue pour la première fois dans les études cliniques de Myasnikova en 1947. L'étude a montré que l'administration d'AA à des patients hypercholestérolémiques permettait d'abaisser le taux de cholestérol⁷⁸. Depuis lors, plusieurs auteurs se sont également appuyés sur des études similaires. L'un d'eux a examiné les preuves du rôle de la vitamine C dans la synthèse des acides biliaires²⁷, tandis que d'autres ont mis l'accent sur l'implication potentielle de la vitamine C dans la pathogenèse de l'athérosclérose^{79,80}. Des rapports indiquent une augmentation du cholestérol corporel total et une hypercholestérolémie chez les cobayes atteints de scorbut aigu. Cependant, certaines études n'ont pu observer aucun effet de la vitamine C dans des modèles animaux similaires⁸¹. Das et al.⁸² ont observé que l'administration d'AA réduit le cholestérol sanguin, les triglycérides, la peroxydation des lipides et augmente le cholestérol HDL. La plupart des études antérieures ont été menées en utilisant le lapin comme modèle animal pour examiner la carence en vitamine C. Le lapin n'est donc pas un animal de laboratoire. En tant que tel, le lapin n'est pas un modèle approprié pour de telles études, car il peut synthétiser l'AA, contrairement aux primates supérieurs et aux humains. Il est difficile de provoquer une carence en vitamine C dans des modèles animaux. À la lumière d'observations contradictoires basées sur le modèle animal de choix qu'est le scorbut aigu, Ginter et al.⁸³ ont conçu un modèle de carence chronique latente en vitamine C chez le cochon d'Inde. Ce modèle, contrairement à d'autres, a permis de suivre l'effet de la carence en AA sur le métabolisme des lipides et l'athérosclérose dans des expériences à long terme. Dans l'hypovitaminose C prolongée de 10 semaines, on a observé une accumulation significative de cholestérol dans le foie ainsi qu'une augmentation de la concentration sérique⁸³⁻⁸⁵.

Il a également été rapporté qu'une carence en vitamine C entraîne une augmentation de l'accumulation de cholestérol dans l'aorte thoracique ainsi que des changements pathomorphologiques dans les vaisseaux sanguins^{83,86,87}. Diverses études sur l'homme ont également indiqué une réduction des taux de lipides sanguins induite par la vitamine C chez des sujets normaux et hypercholestérolémiques^{88,89}. Marc, Kothari et Sharma ont également observé que l'administration de vitamine C entraîne une réduction significative des LDL et une augmentation des HDL⁸⁷ et offre donc une protection contre la maladie coronarienne^{87,90}. Des observations similaires ont également été faites par d'autres chercheurs⁹¹⁻⁹⁶. Une carence chronique en AA chez l'homme peut entraîner une altération du métabolisme du cholestérol et donc des changements athéromateux dans le système vasculaire⁸⁷. Cette constatation est étayée par l'observation selon laquelle la vitamine C baisse le taux de cholestérol⁸⁸ et réduit le risque de développer une maladie cardiovasculaire^{97,98}. De nombreuses études ont également étudié l'association entre la consommation d'AA et les lipides sanguins. Une vaste étude épidémiologique prospective portant sur des hommes et des femmes finlandais a suggéré qu'une consommation élevée d'AA était associée à une réduction du risque de décès par maladie coronarienne chez les femmes par rapport aux hommes⁹⁸. De même, plusieurs autres études ont montré qu'une consommation élevée d'AA chez les hommes et les femmes américains ne semblait profiter qu'aux femmes^{97,99}. Cependant, une autre étude de cohorte a suggéré que la mortalité cardiovasculaire était réduite chez les deux sexes par la vitamine C¹⁰⁰. Il est probable que l'effet hypocholestérolémiant de la vitamine C soit influencé par plusieurs facteurs tels que les

taux de cholestérol initiaux, l'âge et le sexe des sujets, la dose et le mode d'administration. L'influence de l'âge peut être importante car il a été constaté que les niveaux de SAA sont plus bas chez les personnes âgées que chez les adolescents^{101,102} et que les sujets âgés peuvent donc être plus réceptifs à l'administration de vitamine C. Au Royaume-Uni, une étude a montré que le risque d'accident vasculaire cérébral chez les sujets ayant l'apport le plus élevé en vitamine C n'était que la moitié de celui des sujets ayant l'apport le plus faible. Rien n'indique que le taux de maladies coronariennes soit plus faible chez les personnes ayant un apport élevé en vitamine C¹⁰³. Une méta-analyse récente sur le rôle des AA et des vitamines antioxydantes n'a pas non plus montré de bénéfice significatif dans la prévention des maladies coronariennes¹⁰⁴. Par conséquent, aucune preuve concluante n'est disponible quant à l'éventuel effet protecteur de la supplémentation en AA sur les maladies coronariennes.

Vitamine et fer. L'AA est connu pour améliorer la disponibilité et l'absorption du fer provenant de sources de fer non héminique⁴¹. Sa supplémentation facilite l'absorption du fer provenant de sources alimentaires. Il a été suggéré que la réduction du fer par l'AA augmente l'absorption alimentaire du fer non héminique^{42,43}. Les fruits riches en vitamine C, tels que la baie d'oie (Amla), augmenteraient la biodisponibilité du fer contenu dans les céréales de base et les légumineuses⁴⁴. Des observations récentes indiquent que la vitamine C inhibe l'expression de l'hepcidine et, en influençant le récepteur de l'érythropoïétine dans les cellules HepG2 et la biodisponibilité du fer, assure une protection contre l'anémie due à une carence en fer⁴⁵. Dario Lane et al.⁴⁶ considèrent l'ascorbate comme un nouveau modulateur de la voie classique d'absorption du Fe⁺ par la transferrine, agissant par le biais d'un mécanisme de réduction intracellulaire. On sait également que l'AA agit comme un pro-oxydant in vitro en présence de fer redox-actif et pourrait contribuer à la formation du radical hydroxyle, qui peut finalement conduire à l'oxydation des lipides, de l'ADN ou des protéines⁴⁷. Par conséquent, la supplémentation en vitamine C chez les personnes présentant un taux de fer élevé détectable et/ou la bléomycine chez certains prématurés pourrait être nocive en raison de la production de molécules endommagées par l'oxydation⁴⁸⁻⁵¹. Cependant, Proteggente et al.⁵² n'ont pas observé d'effet pro-oxydant de la supplémentation en AA sur les lésions de l'ADN en présence ou en l'absence de fer.

Anémie³⁰⁰. Environ 88% des travailleurs masculins adultes d'une plantation d'hévéas dans l'ouest de Java, en Indonésie, étaient infectés par l'ankylostome et plus de 45% étaient anémiques, comme en témoigne un taux d'hémoglobine inférieur à 13 g/100 ml. Les valeurs d'hémoglobine et les performances du test de Harvard (HST) pour les cueilleurs et les arracheurs étaient significativement corrélées. Les ramasseurs de gomme ont été rémunérés en fonction de leur travail et leurs revenus ont été corrélés aux taux d'hémoglobine. La morbidité et les taux d'hémoglobine étaient également corrélés. L'apport calorique ne correspondait ni avec la production de travail ni avec les performances HST. Le traitement par 100 mg de fer élémentaire pendant 60 jours a entraîné une amélioration significative de l'état hématologique des personnes anémiques et de leurs performances en matière de santé et de sécurité au travail, ainsi que de leur production de travail et de leur morbidité. Le groupe traité et le groupe placebo ont reçu une prime quotidienne de 15 roupies, soit 5 à 7 % du salaire minimum journalier. Cette somme, dépensée en grande partie en nourriture, s'est traduite par un apport supplémentaire de 3 à 5 mg de fer disponible et de 50 mg de vitamine C. On pense que

cela explique l'augmentation significative, mais non négligeable, de la consommation de fer. Cela expliquerait une amélioration significative mais mineure de l'hémoglobine, des performances HST, des performances professionnelles et de la morbidité dans le groupe placebo anémique. Dans un sous-échantillon non traité auquel aucune compensation n'a été versée, il n'y a pas eu de changement dans l'hémoglobine, l'hématocrite, la performance au travail, le score HST ou la morbidité. Après l'arrêt de la supplémentation en revenu, les taux d'hémoglobine et d'hématocrite et les changements sont revenus aux niveaux de base dans les 30 jours dans les groupes traités par le placebo, mais sont restés inchangés dans les groupes traités par le fer. Le coût de la supplémentation en fer était faible par rapport aux avantages économiques liés à l'augmentation de la productivité et à la réduction de la morbidité.

Infection bactérienne. La vitamine C joue un rôle important dans la défense contre les infections bactériennes. Les neutrophiles sont les globules blancs les plus nombreux dans le sang circulant. Ces cellules protègent l'organisme contre les agents étrangers, notamment infectieux, en exerçant diverses actions de défense de l'organisme. Ces actions sont concomitantes et parfaitement intégrées à celles du système monocyte-macrophage et des lymphocytes. Pour procéder à l'élimination des micro-organismes pathogènes, les neutrophiles : atteignent le site de l'infection par des mouvements actifs, chimiotactisme ; entrent en contact et ingèrent l'agent étranger, phagocytose ; procèdent à la digestion de ce qui a été phagocyté, activité microbicide.

Lors d'une infection, les neutrophiles absorbent et concentrent en eux de grandes quantités de vitamine C, atteignant des niveaux 30 à 100 fois supérieurs à ceux présents dans le plasma. Grâce à la vitamine C accumulée, les neutrophiles peuvent résister à la tempête de radicaux libres et d'oxydants qu'ils produisent et libèrent contre les "envahisseurs" présents, en les tuant. Une fois encore, la vitamine C agit comme un antioxydant, protégeant les neutrophiles des dommages oxydatifs au milieu de leur "bataille" avec les microbes, une guerre chimique féroce et brutale^{6,7}.

Système nerveux central. L'acide ascorbique participe à la production de noradrénaline, une molécule impliquée dans la réponse aux situations de stress émotionnel et physique qui agit au niveau du système nerveux central. Au niveau du SNC, la vitamine C est concentrée sous l'action de transporteurs spécifiques qui permettent à la forme oxydée de traverser la barrière hémato-encéphalique. La concentration de vitamine C est très élevée dans des zones spécifiques du cerveau et plusieurs études ont montré une interaction avec des enzymes impliquées dans les processus cognitifs, dont l'action peut être réduite dans des conditions de carence. L'acide ascorbique protège les cellules du système nerveux de l'excitotoxicité due à une stimulation excessive des cellules. Certaines études animales ont montré un possible effet antidépresseur et une légère amélioration des marqueurs des lésions cérébrales oxydatives dues à la maladie d'Alzheimer^{18,19,20,21}.

Vitamine C et maladies neurodégénératives. La schizophrénie est une maladie multifactorielle et son évolution est donc négative malgré les meilleurs traitements disponibles. Il convient de mentionner que la vitamine C hydrosoluble simple, présente en quantité suffisante dans les fruits et légumes, a attiré l'attention des psychiatres il y a quelques années pour le traitement de la schizophrénie. Une étude portant sur 12 schizophrènes a montré que l'excrétion urinaire de vitamine C était significativement plus faible que chez les témoins sains, et l'injection intraveineuse d'une forte dose

de vitamine C a produit une amélioration de l'état mental chez 75 % des patients²¹⁰. Dans une autre étude, il a été observé que le niveau de vitamine C était significativement bas dans le plasma et l'urine des schizophrènes par rapport aux témoins normaux. L'administration de vitamine C a amélioré le taux plasmatique de vitamine C et a donc permis de conclure que les patients schizophrènes ont besoin de niveaux plus élevés de vitamine C que les besoins optimaux en AA suggérés pour les individus sains²¹¹. Plusieurs chercheurs ont mis en évidence le rôle de l'augmentation de la production de radicaux libres dans la pathogenèse de la schizophrénie. Chez les schizophrènes, des altérations des activités optimales des enzymes antioxydantes²¹²⁻²¹⁴ et des paramètres de peroxydation des lipides^{215,216} dans le sang ont été détectées. Le cerveau contient une grande quantité d'acides gras insaturés, de catécholamines et de monoamines, qui sont les molécules cibles de la peroxydation lipidique^{217,218}. Le cerveau est riche en composés contenant du fer et constitue donc une cible facile pour la peroxydation des lipides par la formation de radicaux hydroxyles. L'oxydation des monoamines et des catécholamines produit également des anions superoxydes dans le cerveau²¹⁹. L'AA, une vitamine antioxydante, joue un rôle important dans la protection contre les dommages induits par les radicaux libres dans le cerveau. Dadheech et al.²²⁰ ont signalé une carence en antioxydants chez les schizophrènes, associée à une augmentation du taux de MDA dans le sang, qui est un marqueur de la peroxydation lipidique. La vitamine C est présente dans les zones à dominance dopaminergique à des concentrations plus élevées dans le tissu cérébral que dans d'autres organes^{221,222}. Récemment, Arvindakshan et al.²²³ ont rapporté une réduction du score de l'échelle d'évaluation psychiatrique courte (BPRS) et de l'échelle du syndrome positif et négatif après une supplémentation en acides gras oméga-3, en vitamine C et en vitamine E. Une diminution des niveaux de tocophérol, d'AA total et de glutathion réduit a été constatée chez les schizophrènes par rapport aux témoins normaux. En outre, une augmentation significative du stress oxydatif et une diminution du statut antioxydant ont été observées dans la phase chronique de la schizophrénie par rapport à la phase aiguë. Une augmentation significative de l'acide déhydroascorbique avec une diminution concomitante de l'AA réduit suggère une action de piégeage de l'AA et son utilisation avec un stress oxydatif accru, comme l'indiquent les niveaux élevés de malondialdéhyde dans le sang. L'AA leucocytaire, un meilleur indicateur du statut en AA, est également réduit chez les schizophrènes, ce qui suggère un épuisement des réserves corporelles d'AA et une aggravation de l'état avec l'âge²²⁴. Très peu d'études ont examiné l'effet de la vitamine C avec les antipsychotiques typiques dans le traitement de la schizophrénie. Une supplémentation orale en vitamine C avec des antipsychotiques inverse les niveaux d'AA, réduit le stress oxydatif et améliore le score BPRS, de sorte que les deux médicaments combinés peuvent être utilisés dans le traitement de la schizophrénie²²⁵. Les résultats d'une autre étude suggèrent que la thérapie avec des suppléments d'antioxydants en tant que thérapie adjuvante est utile chez les patients souffrant de troubles psychiatriques induits par le stress²²⁶. Des rapports soutiennent également l'effet bénéfique de la vitamine C dans les troubles neurodégénératifs, y compris la maladie d'Alzheimer. Dans l'ensemble, il existe de nombreuses preuves que le maintien d'un niveau sain de vitamine C peut avoir une fonction protectrice contre le déclin cognitif lié à l'âge, mais il est probable qu'il soit plus bénéfique d'éviter une carence en vitamine C que de prendre des suppléments en plus d'un régime alimentaire normal²²⁷.

Vitamine C et toxicité des métaux lourds. Les métaux lourds produisent des radicaux libres et un stress oxydatif qui endommagent l'organisme. Les métaux tels que le fer, le cuivre, le chrome et le

vanadium subissent un cycle d'oxydoréduction, tandis que le cadmium, le mercure et le nickel, ainsi que le glutathion appauvri en plomb et les groupes sulphydryles liés aux protéines, produisent des ROS tels que l'ion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyle. Il en résulte une peroxydation lipidique accrue, des lésions de l'ADN et une altération de l'homéostasie du calcium et du sulphydryle¹⁹⁸. En cas d'intoxication par des métaux lourds, on utilise des antioxydants tels que les vitamines C et E, qui préviennent les dommages oxydatifs affectant les structures cellulaires²⁶. Ils capturent les radicaux libres et les neutralisent. Diverses études expérimentales font état de l'effet bénéfique de la vitamine C sur la toxicité des métaux lourds.

La vitamine C est même censée former des chélates avec le plomb, le cadmium et le mercure, réduisant ainsi leur quantité dans l'organisme et favorisant leur élimination. Les personnes fortement exposées quotidiennement au smog ont davantage besoin d'acide ascorbique. En effet, la vitamine C semble avoir une action protectrice car elle se lie au plomb qui pénètre dans l'organisme lors de l'inhalation des gaz d'échappement des voitures et favorise son élimination par l'urine. Dans une étude clinique, la vitamine C a permis de réduire le taux de plomb dans le sang des sujets traités. Chez les 75 fumeurs inclus dans l'étude et ayant reçu 1.000 mg de vitamine C par jour, une baisse de la concentration en plomb de 1,8 à 0,4 micromoles par litre de sang a été observée²⁷.

Une étude expérimentale basée sur un examen histopathologique a révélé une diminution des effets nocifs de l'intoxication chronique au plomb sur le foie, les reins, le cerveau et les testicules¹⁹⁹. Dans une autre étude, les changements électrophysiologiques induits par le plomb ont été inhibés dans le côlon du rat par l'administration d'AA²⁰⁰. L'effet bénéfique des AA sur les concentrations de plomb dans les études humaines n'est cependant pas concluant. Une vaste enquête incluant 19 578 participants (6-90 ans) sans antécédents de saturnisme a rapporté que les niveaux sanguins d'AA étaient inversement corrélés avec le plasma AA et que l'apport alimentaire récent n'avait pas d'influence sur les niveaux sanguins. Cette étude émet l'hypothèse qu'il pourrait y avoir une relation protectrice entre les AA et le plomb²⁰¹.

La toxicité de l'arsenic est essentiellement associée à la peroxydation des lipides et au stress oxydatif. L'arsenic présent dans l'eau de boisson peut également provoquer des aberrations chromosomiques conduisant à des désordres moléculaires²⁰². L'exposition à l'arsenic pendant la gestation et la lactation entraîne une augmentation significative de la peroxydation des lipides dans le cerveau du rat, qui a été inversée par une supplémentation en vitamine C, E et Zn²⁰³. Dans une autre étude, l'arsenic a induit une anémie normocytaire et normochrome ainsi qu'une augmentation significative de l'hémolyse, de la production de TBARS, de l'activité de la catalase, de l'hyperlipidémie et de l'altération de la fonction rénale chez les rats pendant la gestation et la lactation, qui a été partiellement rétablie par l'administration d'AA²⁰⁴. L'hépatotoxicité induite par l'arsenic a également été signalée dans des études expérimentales récentes suggérant que la supplémentation en vitamine C améliore la structure et la fonction mitochondriales tout en limitant l'apoptose grâce à l'inhibition de la caspase-3 dans le foie de rats exposés au trioxyde d'arsenic. Le rapport général indique que les fruits riches en vitamine C, tels que l'Amla, offrent une protection contre l'hépatotoxicité induite par les métaux^{205,206}.

Le cadmium est un métal extrêmement toxique que l'on trouve couramment sur les lieux de travail industriels, tout comme le plomb et l'arsenic dans divers tissus. Une étude expérimentale a examiné le rôle protecteur de la supplémentation en vitamine C dans les poumons et le cerveau de rats exposés à une quantité excessive de cadmium²⁰⁷. La vitamine C a également rétabli les changements hématologiques chez les rats Wistar exposés au mercure et au cadmium²⁰⁸. Dans une autre étude expérimentale, on a également observé que la vitamine C protégeait contre l'exposition concomitante aux métaux lourds et aux radiations²⁰⁹.

Système cardiovasculaire. La vitamine C est efficace pour les problèmes cardiovasculaires^{9,10,11}. Plusieurs études, tant sur des modèles animaux que sur l'homme, ont examiné le potentiel de la vitamine C dans la prévention des maladies cardiovasculaires. Des études de population prospectives ont montré une réduction possible du risque cardiovasculaire en cas d'apport élevé en vitamine C. Les résultats semblent clairs, en particulier lorsqu'on évalue les niveaux d'ascorbate plasmatique, et sont en corrélation significative avec une consommation élevée de fruits et de légumes, des aliments ayant une teneur importante en vitamine. Les données actuellement disponibles indiquent un effet protecteur significatif pour un apport quotidien d'environ 400 mg. Un mécanisme d'action possible de la vitamine C pourrait être dû à la réduction des processus oxydatifs dans les LDL causés par les radicaux libres, l'un des événements conduisant à la formation de la plaque d'athérosclérose^{22,23,24,25}. Vitamine C et athérosclérose. L'implication des lipoprotéines de faible densité (LDL) dans l'athérogénèse fait l'objet d'une attention accrue. Certains rapports indiquent que la peroxydation des lipides et la modification oxydative des LDL sont impliquées dans le développement de l'athérosclérose¹⁰⁵. La vitamine C offre une protection contre les modifications oxydatives des LDL dans divers types de stress oxydatif, y compris le stress oxydatif induit par les métaux¹⁰⁶. L'ajout de fer à du plasma sans AA a entraîné une peroxydation des lipides, tandis que l'AA endogène et exogène a inhibé l'oxydation des lipides dans le plasma humain surchargé en fer¹⁰⁷. Dans une étude in vitro, l'ajout d'AA à du sérum humain supplémenté en Cu²⁺ a permis d'observer une activité antioxydante plutôt que des effets pro-oxydants¹⁰⁸. L'AA est connu comme un antioxydant important qui piège les radicaux libres et prévient donc principalement l'oxydation des LDL en milieu aqueux¹⁰⁹. En outre, des études in vitro ont également montré que l'AA inhibe fortement l'oxydation des LDL par les cellules endothéliales vasculaires à des concentrations physiologiques¹¹⁰⁻¹¹². L'adhésion des leucocytes à l'endothélium est un facteur important qui déclenche l'athérosclérose. Des études in vivo ont montré que l'AA inhibe les interactions entre les leucocytes et les cellules endothéliales induites par la fumée de cigarette^{113,114} ou le LDL oxydé¹¹⁵. En outre, des dérivés lipophiles de l'AA ont montré un effet protecteur sur les dommages endothéliaux induits par le peroxyde lipidique¹¹⁶. Dans les cellules endothéliales, les AA ont empêché la modification athérogène des LDL légèrement oxydées¹¹⁰ et ont préservé l' α -tocophérol dans les cellules et les LDL¹¹⁷. Bien que l'AA ne puisse pas inverser l'athérosclérose établie, il peut prévenir le dysfonctionnement endothélial, qui est le premier signe de nombreuses conditions inflammatoires vasculaires. L'AA est responsable de l'augmentation de la prolifération des cellules endothéliales et contrôle également l'inhibition de la croissance des cellules endothéliales induite par le facteur de nécrose tumorale (TNF). La vitamine C, en tant qu'antioxydant, favorise la prolifération des cellules endothéliales et est également liée à l'expression du collagène IV dans les cellules endothéliales. L'étude a également montré que lorsque des cellules endothéliales en prolifération sont traitées avec de l'AA, une phosphorylation accrue de la protéine

du rétinoblastome (Rb) et un niveau réduit de p53 ont été observés par rapport aux cellules non traitées. En outre, l'ajout d'AA à des cellules endothéliales proliférantes traitées au TNF-alpha a bloqué à la fois l'inhibition de la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome et l'augmentation de l'expression de p53 et de l'apoptose induites par le TNF-alpha¹¹⁷.

De nombreuses études humaines ont été menées pour déterminer l'effet protecteur d'une supplémentation en AA (500-100 mg/jour) sur la peroxydation des lipides in vivo et ex vivo chez des individus sains et des fumeurs, avec des résultats peu concluants. La supplémentation en AA a montré une réduction ou une absence de changement dans les produits de peroxydation lipidique^{111,118-122}. Certains rapports indiquent que la vitamine C réduit la peroxydation des LDL, même chez les fumeurs passifs¹²³. Dans ce contexte, il est important de noter que pendant l'oxydation des LDL ex vivo, l'AA est éliminé lors de la phase initiale d'isolement des LDL du plasma, et qu'aucun changement n'apparaît donc ex vivo¹²⁴. May et Li ont examiné le rôle de la vitamine C dans l'oxydation des LDL provoquant un dysfonctionnement endothélial, une manifestation précoce importante de l'athérosclérose. Ils ont observé que l'augmentation de l'expression et de la fonction des cellules endothéliales SVCT2 peut contribuer à maintenir l'ascorbate intracellulaire pendant le stress oxydatif induit par les LDL et que l'ascorbate peut à son tour prévenir cet effet¹²⁵. Dans l'ensemble, les expériences in vitro et in vivo ont montré que les AA protègent les LDL isolés et la peroxydation des lipides plasmatiques induite par divers systèmes générateurs de radicaux ou d'oxydants. Cependant, des rapports sur des animaux de laboratoire indiquent que de fortes doses de fer exogène et d'AA favorisent la libération du fer des protéines qui le fixent et augmentent également la peroxydation des lipides dans le sérum in vitro. Cette constatation soutient l'hypothèse selon laquelle un apport élevé en fer et en AA pourrait augmenter la peroxydation lipidique in vivo des LDL et donc accroître le risque d'athérosclérose¹²⁶. Cependant, Chen et al.¹²⁷ ont démontré que l'acide ascorbique agit comme un antioxydant contre les lipides même en présence de systèmes de charge en fer in vivo. La vitamine C contribue également à la prévention de l'athérosclérose en renforçant les parois artérielles par sa participation à la synthèse du collagène et en empêchant l'adhésion indésirable des globules blancs aux artères endommagées¹²⁸⁻¹³².

Pression artérielle. Elle contribue à abaisser la tension artérielle en agissant au niveau du système nerveux central dans les centres responsables du contrôle de la tension artérielle. Une étude de haut niveau a comparé la vitamine C à un placebo, montrant qu'un bon apport en vitamine C protège contre les maladies cardiovasculaires et normalise la tension artérielle chez les patients hypertendus. Ce dernier effet a également été confirmé par une étude de synthèse de 29 études de haut niveau - méta-analyse - qui a comparé la vitamine C à un placebo¹².

Vitamine C et diabète. En raison de son action antioxydante, l'acide ascorbique a un effet protecteur sur le diabète^{13,14}. L'hyperglycémie induit un stress oxydatif¹⁵⁷ principalement dû aux ROS¹⁸. Les cellules de l'organisme des diabétiques sont exposées à un stress particulièrement élevé dû aux radicaux libres en raison des fluctuations de l'indice glycémique. Chez les patients diabétiques, les dommages à long terme, le dysfonctionnement et la défaillance de divers organes, en particulier : les yeux (rétinopathie diabétique), les reins (néphropathie diabétique), les nerfs (neuropathie diabétique), le cœur (infarctus du myocarde) et les vaisseaux sanguins (athérosclérose) sont liés à une

hyperglycémie incontrôlée¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Il existe des preuves expérimentales et cliniques convaincantes que la production de ROS augmente dans les deux types de diabète et que l'apparition du diabète est étroitement associée au stress oxydatif¹⁵⁸. La vitamine C a été associée à une réduction du risque de développer un diabète sucré. Dans l'étude prospective de Norfolk, l'association entre la consommation de fruits et légumes, les niveaux de vitamine C dans le plasma et le risque de diabète de type 2¹⁵⁹ a été établie.

Une étude portant sur 84 personnes atteintes de diabète de type II a observé une réduction du taux d'insuline avec 1 000 mg de vitamine C. La prise d'aliments riches en vitamine C dans l'alimentation semble réduire de moitié le risque de développer un diabète de type II. C'est la conclusion d'une étude, coordonnée par la chercheuse Anne-Helen Harding, menée à l'hôpital Addenbrooke de Cambridge, en Angleterre. Les détails de la recherche ont été publiés dans la revue scientifique américaine *Archives of Internal Medicine*, juillet 2008. Sur une période de 12 ans, les chercheurs ont suivi 21 831 volontaires, hommes et femmes, âgés de 40 à 75 ans. Aucun des participants ne présentait de symptômes de diabète au début des tests. Au cours de la période d'observation, 3,4 % des volontaires, 423 hommes et 312 femmes, ont développé un diabète de type II. En comparant les différentes données collectées périodiquement sur une période de 12 ans, il a été constaté que les patients ayant des niveaux plus élevés de vitamine C dans le sang présentaient une incidence de diabète inférieure de 62 %. Pour être précis, les taux moyens dans le premier groupe se situaient entre 1,10 et 1,29 mg/dL contre 0,56 et 0,77 mg/dL dans le second. Une étude publiée en 2000 dans *Diabetes Care* (2000 23 : 726-732)³² a montré une relation entre la quantité de vitamine C et la glycémie ; il a été constaté que des niveaux élevés de la vitamine correspondaient à une diminution de la glycémie. Là encore, les chercheurs ont conclu que la supplémentation alimentaire en aliments riches en vitamine C pourrait être une arme très efficace pour réduire la prévalence du diabète. Au cours des 12 années de suivi, 735 cas incidents de diabète ont été identifiés parmi près de 21 000 participants. Une association inverse significative a été constatée entre les niveaux de vitamine C dans le plasma et le risque de diabète (rapport de cotes = 0,38, intervalle de confiance à 95 % : 0,28-0,52)¹⁵⁹. Ces résultats sont corroborés par une étude portant sur un suivi plus long de 23 ans, qui a révélé que les antioxydants induisaient une réduction du risque de diabète de type 2¹⁶⁰ et que les taux de vitamine C étaient significativement plus faibles dans les cas de diabète insulino-dépendant et non dépendant^{161,162}. La vitamine C réduit le stress oxydatif à jeun et postprandial¹⁶³. Sharma et al. ont observé des niveaux réduits de vitamine C chez les sujets diabétiques. Ils ont également rapporté que le niveau de vitamine C est également associé à divers composants du syndrome métabolique et que l'augmentation du composant s'accompagne d'une forte réduction du niveau de vitamine C¹⁶⁴. Dans des études expérimentales, on a constaté que la supplémentation en vitamine C et E atténuait le stress oxydatif dans le sang et les tissus de rats diabétiques âgés en modulant le système antioxydant et le profil lipidique^{165,166}.

Le diabète est associé à diverses complications micro- et macrovasculaires. L'hyperglycémie dans le diabète est responsable de la génération de ROS microvasculaires qui provoquent un dysfonctionnement endothélial¹⁶⁷ et la vitamine C bloque les dommages hyperglycémiques aigus de la fonction endothéliale chez les sujets diabétiques¹⁶⁸. L'une des complications microvasculaires les plus importantes est la néphropathie diabétique. Selon les prévisions statistiques, sur les 30 millions

de patients diabétiques en Inde, la néphropathie diabétique devrait se développer chez 6,66 millions d'entre eux¹⁶⁹. Qin et al.¹⁷⁰ ont rapporté que la supplémentation en vitamine C réduisait de manière significative les dommages causés aux podocytes chez les rats diabétiques. L'AA protège peut-être les podocytes en augmentant la capacité antioxydante et en améliorant le stress oxydatif rénal¹⁷¹. Le rôle de la vitamine C dans la rétinopathie diabétique a également été signalé dans diverses études. La supplémentation en vitamines C et E réduit la néovascularisation et prévient l'inhibition des activités rétinienne de la glutathion réductase, de la glutathion peroxydase et de la superoxyde dismutase ; ainsi, les vitamines C et E préviennent la rétinopathie induite par le stress oxydatif¹⁷²⁻¹⁷⁴. La neuropathie est également l'une des complications microvasculaires qui surviennent souvent en cas de diabète non contrôlé. Certaines études indiquent que le rôle de la vitamine C dans la neuropathie diabétique n'est pas aussi prononcé que celui d'autres antioxydants¹⁷⁵. D'autres suggèrent que les niveaux d'AA sont significativement bas chez les patients atteints de polyneuropathie diabétique¹⁷⁶. Le rôle de la vitamine C et d'autres antioxydants alimentaires a été examiné par plusieurs auteurs avec des résultats controversés¹⁷⁷.

Les yeux. La vitamine C est efficace pour le bien-être des yeux. Les dommages causés par les UV entraînent une opacification du cristallin, qui provoque à son tour des cataractes. Comme l'a montré une étude d'observation de dix ans portant sur 324 paires de jumeaux, un apport suffisant en vitamine C prévient la progression de cette maladie^{15,16}.

Vitamine C et fertilité. La vitamine C a été utilisée de manière empirique dans le traitement de l'infertilité masculine, en particulier en présence d'infections séminales non spécifiques⁵³. Sa présence dans le plasma séminal d'adultes sains à des concentrations élevées comprises entre 2,5 et 12 mg/dl a été signalée par divers auteurs^{54,55}. Cependant, le rôle précis de la vitamine C dans la reproduction masculine n'est toujours pas clair. Chinoy⁵⁶ a déclaré que l'AA était essentiel pour l'intégrité structurelle et fonctionnelle des organes reproducteurs androgéno-dépendants. Une faible concentration de vitamine C a entraîné des changements dégénératifs marqués dans les testicules, l'épididyme et le canal déférent de cobayes scorbutiques⁵⁷. Outre la dégénérescence de l'épithélium spermatogène, la stéroïdogénèse et les taux plasmatiques de testostérone ont également diminué⁵⁸. D'autre part, il a été signalé qu'une consommation excessive de vitamine C provoquait un échec de la reproduction chez les mâles⁵⁹. Cependant, Sapra et al.⁶⁰ n'ont pas pu observer d'effet précis de la supplémentation en vitamine C sur les cellules de Leydig chez les cobayes. L'AA, principal antioxydant dans le plasma séminal des hommes fertiles, contribue jusqu'à 65 % de sa capacité antioxydante totale de rupture de chaîne⁶¹. Sa concentration dans le plasma séminal est presque dix fois supérieure à la concentration plasmatique. Dans diverses études, la teneur en AA du plasma séminal d'hommes fertiles et infertiles était significativement différente^{62,63} et le pourcentage de spermatozoïdes présentant une morphologie normale était significativement corrélé à l'AA séminal dans les deux groupes⁶³⁻⁶⁵. Une carence en AA peut entraîner une augmentation des dommages oxydatifs induits par les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et une augmentation des ROS a été observée dans le liquide séminal de 25 à 45 % des hommes infertiles⁶⁶. Cette hypothèse est également étayée par l'association entre la diminution des AA et l'augmentation de la peroxydation lipidique dans le plasma séminal, comme cela a été observé dans des études humaines⁶⁷. D'autres ont également observé les effets néfastes du stress oxydatif sur la fertilité masculine^{68,69}. L'augmentation

des radicaux libres dans le plasma séminal des sujets infertiles par la diminution des niveaux efficaces de vitamine C peut potentialiser les effets délétères provoquant des paramètres spermatiques anormaux^{70,71}. D'autres études indiquent que la supplémentation en AA entraîne une réduction significative de la concentration en ROS^{72,73}, de la peroxydation des lipides de la membrane des spermatozoïdes⁷³ et de l'oxydation de l'ADN des spermatozoïdes⁷⁴, ainsi qu'une amélioration de la qualité des spermatozoïdes⁷²⁻⁷⁴. Les résultats d'une étude expérimentale récente sur les animaux indiquent que la vitamine C améliore l'activité des enzymes antioxydantes et réduit de manière significative la MDA dans les testicules par rapport au groupe test⁷⁵. La supplémentation en vitamine C en tant qu'antioxydant de manière dose-dépendante chez les hommes peut améliorer la qualité du sperme⁷⁶. Sa supplémentation augmente également les niveaux de progestérone chez les femmes infertiles présentant un défaut de phase lutéale⁷⁷.

Métabolisme. Elle contribue au métabolisme de certains acides aminés tels que la phénylalanine et la tyrosine, transforme les formes inactives de l'acide folique en la forme active de l'acide folinique, joue un rôle important dans le métabolisme du calcium et du fer et protège de l'oxydation la thiamine, la riboflavine, l'acide folique, l'acide pantothénique, la vitamine A et la vitamine E.

Vitamine C et cancer. L'idée que la vitamine C puisse jouer un rôle préventif dans le cancer a été proposée pour la première fois en 1949. Cameron et al.¹³³⁻¹³⁵ ont démontré que des doses élevées de vitamine C amélioreraient la survie de patients atteints d'un cancer en phase terminale. Cependant, la première étude documentée dans laquelle de la vitamine C a été administrée à des patients cancéreux a été réalisée dans les années 1970 par Pauling et Cameron. Ils ont administré 10 g (10 000 mg) de vitamine C par jour à 100 patients cancéreux en phase terminale et ont comparé leurs résultats à ceux de 1 000 patients cancéreux ayant reçu un traitement conventionnel. Il a été observé que 10,3 % des patients cancéreux traités à la vitamine C ont survécu, alors que tous les patients recevant un traitement conventionnel sans vitamine C sont décédés¹³⁴. D'autres études ont également confirmé ces résultats. Murata et Morishige ont montré dans une étude portant sur des patientes japonaises atteintes d'un cancer de l'utérus et recevant 5 à 30 g de vitamine C que ces patientes survivaient six fois plus longtemps que celles qui prenaient moins de 4 g de vitamine C par jour. Si l'on compare les patients supplémentés ou non en vitamine C, le taux de survie est 15 % plus élevé chez les patients supplémentés en vitamine C¹³⁶. De très nombreuses données montrent qu'un apport élevé en vitamine C est lié à un faible risque de cancer de l'œsophage, de la cavité buccale, de l'estomac, du pancréas, du col de l'utérus, du rectum et du sein^{137,138} ainsi que de cancers non hormonaux¹³⁹.

L'alimentation est l'un des déterminants probables les plus importants du risque de cancer. Plusieurs groupes de recherche et comités ont conclu indépendamment qu'une consommation élevée de fruits et de légumes réduit le risque de plusieurs types de cancer^{140,141} et que le taux de mortalité était inversement lié à l'apport en vitamine C^{142,143}. Cependant, une étude portant sur 34 000 femmes ménopausées n'a rapporté aucune association de ce type entre l'apport en vitamines A, C et E et un risque réduit de développer un cancer du sein¹⁴⁴. Il a également été rapporté que la vitamine C intraveineuse a des effets bénéfiques sur le cancer avancé¹⁴⁵. Plusieurs mécanismes proposés indiquant l'implication de la vitamine C dans le traitement et la prévention du cancer sont : la

stimulation du système immunitaire ; stimuler la formation de collagène; prévenir les métastases (propagation) en inhibant les enzymes ; prévenir les virus qui peuvent causer le cancer; correction de la carence en vitamine C qui est souvent associée aux patients atteints de cancer ; cicatrisation des plaies chez les patients cancéreux après une intervention chirurgicale ; améliorer l'efficacité de la chimiothérapie; réduire la toxicité de la chimiothérapie; prévenir les dommages causés par les radicaux libres et neutraliser certains agents cancérogènes¹⁴⁶.

Récemment, plusieurs études expérimentales ont observé que différents types de cellules cancéreuses ne se développent pas à une concentration élevée de vitamine C ou entraînent un rétrécissement tumoral^{147,148}. D'autres études expérimentales récentes ont également révélé que la supplémentation en ascorbate entrave les métastases, la croissance tumorale et la sécrétion de cytokines inflammatoires, ainsi qu'une meilleure encapsulation des tumeurs chez les souris Gulo KO^{149,150}. Des rapports ont montré que l'injection intraveineuse augmente la concentration de vitamine C de plus de 70 fois par rapport à l'administration orale, et l'efficacité du traitement est liée à la concentration de vitamine C^{12,145}. La controverse porte donc sur le mode, la dose et la durée d'administration.

Les données pharmacocinétiques nouvellement disponibles ont amélioré la compréhension de la régulation du transport de la vitamine C et les preuves croissantes de l'efficacité thérapeutique de la vitamine C. Cela a stimulé l'intérêt pour la réévaluation de la faisabilité de l'utilisation de la vitamine C dans la prévention et le traitement du cancer. Bien que différentes dans leurs méthodologies, les études les plus récentes sur la vitamine C et le cancer ont deux thèmes centraux : (1) les effets de fortes doses d'AA sur le développement et la progression tumorale ; et (2) les mécanismes d'action qui peuvent contribuer à l'effet antitumoral¹⁴⁴. La recherche s'est également concentrée sur les implications et l'applicabilité d'une injection intraveineuse élevée C dans le traitement du cancer. Contrairement à la concentration physiologique normale d'AA (0,1 mmol/L), les concentrations pharmacologiques d'AA (0,3–20 mmol/L) ciblent et tuent sélectivement les cellules tumorales in vitro. Ce phénomène de destruction tumorale est attribuable à la propriété pro-oxydante de la vitamine C qui, à haute concentration, médie la production de peroxyde d'hydrogène, fournit ainsi un mécanisme d'action potentiel pour l'effet antitumoral de la vitamine C et est impliquée en tant que promédicament dans le traitement du cancer^{145,147}. Cependant, il est difficile d'évaluer la contribution précise de la vitamine C au résultat clinique, étant donné que les sujets reçoivent plusieurs traitements thérapeutiques en même temps¹⁵¹. Par conséquent, la valeur thérapeutique de l'administration de fortes doses de vitamine C dans la progression ou la rémission du cancer n'est pas étayée sans équivoque, mais l'administration i.v. de fortes doses de vitamine C améliore la qualité de vie liée à la santé, même dans la phase avancée de la maladie¹⁵².

Vitamine C et réparation tissulaire. La vitamine C contribue à la croissance et à la réparation des tissus. L'organisme a besoin de cette vitamine pour synthétiser le collagène ; en effet, elle intervient dans la conversion de la proline en hydroxyproline et de la lysine en hydroxylysine par la proline hydroxylase et la lysine hydroxylase, qui nécessitent du Fe⁺⁺ - la vitamine C maintient le fer sous une forme réduite. La cicatrisation des plaies nécessite la synthèse et l'accumulation de collagène, puis la réticulation de la fibre pour conférer une nouvelle résistance à la traction au tissu endommagé. Le

collagène est une protéine responsable de la tension de la peau qui renforce la zone de la blessure. Il est essentiel à la constitution de la peau, du cartilage, des tendons et des vaisseaux sanguins.

Une première étude a montré que la résistance maximale à la traction du tissu cicatriciel chez les cobayes était atteinte après une supplémentation en vitamine C³⁸. Depuis, plusieurs études ont été menées pour évaluer le rôle de l'AA dans la réparation des plaies et le processus de cicatrisation/régénération, car il stimule la synthèse du collagène. Une supplémentation adéquate en AA est nécessaire pour un processus de cicatrisation normal, en particulier pour les patients post-opératoires, car il y a une utilisation rapide des AA pour la synthèse du collagène au niveau de la plaie/brûlure pendant la période post-opératoire, c'est pourquoi l'administration de 500 mg à 1,0 g/jour d'AA est recommandée pour accélérer le processus de cicatrisation³⁹. Jagetia et al.⁴⁰ ont démontré que le prétraitement avec des AA était bénéfique pour la cicatrisation des plaies irradiées et ont suggéré une stratégie thérapeutique liée à la vitamine C pour accélérer la réparation des plaies dans de telles conditions et dans les cas de blessures combinées.

Ainsi, du fait de son rôle, la vitamine C aide à la cicatrisation des plaies et des brûlures^{2,3}. En cas de blessure et d'inflammation, la vitamine C joue un rôle important grâce à ses propriétés antioxydantes. En effet, elle renforce les défenses immunitaires et protège contre les infections en contrant l'action du stress oxydatif qui est libéré dans ces situations¹⁷. Sans vitamine C, les fibres de collagène se forment et mûrissent difficilement, entraînant des problèmes majeurs pour tous les tissus dans lesquels elles sont présentes : rupture de la paroi des vaisseaux, gonflement des articulations, saignement des gencives.

Bibliographie Vitamine C

- 1 Mini Rev Med Chem. 2014 May;14(5):444-52. Ascorbic acid: its role in immune system and chronic inflammation diseases.
- 2 Biochem Cell Biol. 1990 Oct;68(10):1166-73. Cellular functions of ascorbic acid. Padh H1.
- 3 Nutr Rev. 1991 Mar;49(3):65-70. Vitamin C: newer insights into its biochemical functions. Padh H1.
- 4 J Am Coll Nutr. 2003 Feb;22(1):18-35. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. Padayatty SJ1, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, Chen S, Corpe C, Dutta A, Dutta SK, Levine M.
- 5 Cancer Detect Prev 2001;25(2):222. - New evidence for antioxidant properties of vitamin C. - Vojdani A1, Bazargan M, Vojdani E, Wright J.
- 6 Nutrients. 2013 Aug; 5(8): 3131–3150. Published online 2013 Aug 9. doi: 10.3390/nu5083131 - Vitamin C: A Novel Regulator of Neutrophil Extracellular Trap Formation - Bassem M. Mohammed, Bernard J. Fisher, Donatas Kraskauskas, Daniela Farkas, Donald F. Brophy, Alpha A. Fowler, III, and Ramesh Natarajan.
- 7 J Leukoc Biol. 2007 May;81(5):1236-44. Epub 2007 Jan 30. - Ascorbate deficiency results in impaired neutrophil apoptosis and clearance and is associated with up-regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha. - Vissers MC1, Wilkie RP.
- 8 Al-Abdulla, N.O. (2010): Antioxidant status in acute asthmatic attack in children. J Pak Med Assoc. Dec;60(12):1023-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21381556>,
- 9 Duffy, S.J. et al. (1999): Treatment of hypertension with ascorbic acid. Lancet. 11;354(9195):2048-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10636373>.
- 10 Ellulu, M.S. et al. (2015): Effect of vitamin C on inflammation and metabolic markers in hypertensive and/or diabetic obese adults: a randomized controlled trial. Drug Des Devel Ther. 2015 Jul 1;9:3405-12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26170625>,
- 11 Gokce, N. et al. (1999): Long-term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. Circulation. 29;99(25):3234-40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10385496>,
- 12 Juraschek, S.P. (2012): Effects of vitamin C supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. May;95(5):1079-88. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22492364>
- 13 Afkhami-Ardekani, M. & Shojaoddiny-Ardekani, A. (2007): Effect of vitamin C on blood glucose, serum lipids & serum insulin in type 2 diabetes patients. Indian J Med Res. Nov;126(5):471-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18160753>,
- 14 Dakhale, G. N. et al. (2011): Supplementation of Vitamin C Reduces Blood Glucose and Improves Glycosylated Hemoglobin in Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Double-Blind Study. Advances in Pharmacological Sciences. <https://www.hindawi.com/journals/aps/2011/195271/>

- 15 Wie, L. et al. (2016): Association of vitamin C with the risk of age-related cataract: a meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2016 May;94(3): e170-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25735187>
- 16 E. et al. (2016): Genetic and Dietary Factors Influencing the Progression of Nuclear Cataract. *Ophthalmology.* 2016 Jun;123(6):1237-44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27016950>.
- 17 Pullar, J.M. et al. (2017): The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients* 2017 Aug;9(8):866. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5579659/>.
- 18 *Free Radic Biol Med* - 2009 Mar 15;46(6):719-30. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.12.018. Epub 2009 Jan 6. Vitamin C Function in the Brain: Vital Role of the Ascorbate Transporter SVCT2 - Fiona E Harrison, James M May.
- 19 *Brain Res* - 1996 Jul 22;728(1):1-6. - Inhibition of Free Radical Production or Free Radical Scavenging Protects from the Excitotoxic Cell Death Mediated by Glutamate in Cultures of Cerebellar Granule Neurons - E Ciani, L Grøneng, M Voltattorni, V Rolseth, A Contestabile, R E Paulsen
- 20 *Am J Alzheimers Dis Other Demen* - 2013 Mar;28(2):120-5. - doi: 10.1177/1533317512473193. Epub 2013 Jan 9. - The Possible Role of Antioxidant Vitamin C in Alzheimer's Disease Treatment and Prevention - Jae-Hyeok Heo, Hyon-Lee, Kyoung-Min Lee
- 21 *J Alzheimers Dis.* 2012; 29(4): 711-726. doi: 10.3233/JAD-2012-111853 - A critical review of Vitamin C for the prevention of age-related cognitive decline and Alzheimer's disease - Fiona E Harrison
- 22 *Am J Clin Nutr* - 2004 Dec;80(6):1508-20. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1508. - Antioxidant Vitamins and Coronary Heart Disease Risk: A Pooled Analysis of 9 Cohorts - Paul Knekt, John Ritz, Mark A Pereira, Eilis J O'Reilly, Katarina Augustsson, Gary E Fraser, Uri Goldbourt, Berit L Heitmann, Göran Hallmans, Simin Liu, Pirjo Pietinen, Donna Spiegelman, June Stevens, Jarmo Virtamo, Walter C Willett, Eric B Rimm, Alberto Ascherio
- 23 *Am Heart J* - 2011 Aug;162(2):246-53. doi: 10.1016/j.ahj.2011.05.007. Epub 2011 Jul 7. Plasma Vitamin C Predicts Incident Heart Failure in Men and Women in European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk Prospective Study - Roman Pfister, Stephen J Sharp, Robert Luben, Nick J Wareham, Kay-Tee Khaw
- 24 *Int J Mol Sci.* 2016 Aug; 17(8): 1328. - Published online 2016 Aug 12. doi: 10.3390/ijms17081328 - Vitamin C and Heart Health: A Review Based on Findings from Epidemiologic Studies - Melissa A. Moser and Ock K. Chun - Rosa Lamuela-Raventós
- 25 *Clin Nutr* - 2016 Jun;35(3):626-37. - doi: 10.1016/j.clnu.2015.05.021. Epub 2015 Jun 17. - Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials Testing the Effects of Vitamin C Supplementation on Blood Lipids
- 26 Calabrese, E.J. et al. (1987): The effects of vitamin C supplementation on blood and hair levels of cadmium, lead, and mercury. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;498:347-53. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3476002>, consultato il: 19.09.2018.
- 27 Dawson, E.B. et al. (1999): The effect of ascorbic acid supplementation on the blood lead levels of smokers. *J. Am. Coll. Nutr.* 1999;18:166-170, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10204833>, consultato il: 19.09.2018.
- Ammar W Ashor, Mario Siervo, Femke van der Velde, Naomi D Willis, John C Mathers
- Biesalski, H.K. (2016): Vitamine und Minerale. Indikation, Diagnostik, Therapie. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York.
- Chambial, S. et al. (2013): Vitamin C in disease prevention and cure: an overview. *Indian J Clin Biochem.* 2013 Oct;28(4):314-28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24426232>.
- Doskey, C.M. et al. (2016): Tumor cells have decreased ability to metabolize H₂O₂: Implications for pharmacological ascorbate in cancer therapy. *Redox Biol.* 10: 274-284. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5106370/>.
- Douglas, R.M. et al. (2004): Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 18;(4):CD000980. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15495002>; Update von 2007 unter - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636648>.
- Hemilä, H. and Chalker, E. (2013): Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;(1):CD000980. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440782>.
- Harding, A.H. et al. (2008): Plasma vitamin C level, fruit and vegetable consumption, and the risk of new-onset type 2 diabetes mellitus: the European prospective investigation of cancer-Norfolk prospective study. *Arch Intern Med.* Jul 28;168(14):1493-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18663161>.
- Huang, J. et al. (2001): Dehydroascorbic acid, a blood-brain barrier transportable form of vitamin C, mediates potent cerebroprotection in experimental stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 25;98(20):11720-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11573006?dopt=Abstract>.
- Jia, L. & Liu, F. (2013): Why bortezomib cannot go with 'green'? *Cancer Biol Med.* Dec; 10(4): 206-213. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24349830/>.
- Kelly, F. J. et al. (1999): Altered lung antioxidant status in patients with mild asthma. *Lancet.* 7;354(9177):482-3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10465176>.
- Moser, M.A. & Chun, O.K. (2016): Vitamin C and Heart Health: A Review Based on Findings from Epidemiologic Studies. *Int J Mol Sci.* 2016 Aug 12;17(8). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5000725/>.
- National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements: Vitamin C - Fact Sheet for Health Professionals. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-HealthProfessional/>.
- Perrone, G. et al. (2009): Ascorbic acid inhibits antitumor activity of bortezomib in vivo. *Leukemia* (2009) 23, 1679-1686, <https://www.nature.com/articles/leu200983>.
- Pescosolido, N. et al. (2012): Oxidative stress in the closed-eyelid test: management of glaucoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 Oct;16(10):1453-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23104665>.
- University of Maryland Medical Center (2015): Vitamin C und Warfarin: <http://accurateclinic.com/wp-content/uploads/2016/02/Vitamin-C-Ascorbic-acid-University-of-Maryland-Medical-Center.pdf>

- Schoenfeld, J.D. et al. (2017): O₂- and H₂O₂-Mediated Disruption of Fe Metabolism Causes the Differential Susceptibility of NSCLC and GBM Cancer Cells to Pharmacological Ascorbate. *Cancer Cell*. 31(4):487-500.e8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28366679>.
- Siow, R.C. et al (1999): Vitamin C protects human vascular smooth muscle cells against apoptosis induced by moderately oxidized LDL containing high levels of lipid hydroperoxides. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 19(10):2387-94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10521368>.
- Vollbracht, C. et al. (2011): Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo*. Nov-Dec;25(6):983-90. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2202169>.
- West, C. E. et al. (2012): Associations between maternal antioxidant intakes in pregnancy and infant allergic outcomes. *Nutrients*. 2012 Nov 14;4(11):1747-58. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23201845>.
- Zanotti Simoes Dourado, G.K. et al. (2013): Orange juice and hesperidin promote differential innate immune response in macrophages ex vivo. *Int J Vitam Nutr Res*. 2013;83(3):162-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24846905>.
<https://www.mauriziotommasini.it/vitamina-c-proprieta-benefici-salute/>
https://www.universonline.it/_benessere/salute/08_08_11_a.php
- 29 - <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/335658> - April 12, 1971 - Vitamin C and Common Cold - Linus Pauling, PhD - *JAMA*. 1971;216(2):332. doi:10.1001/jama.1971.03180280086025
- 30 - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1547201/>
Br J Nutr. 1992 Jan;67(1):3-16. doi: 10.1079/bjn19920004. Vitamin C and the common cold - H Hemilä - PMID: 1547201 DOI: 10.1079/bjn19920004
- 31 - file:///C:/Users/LOCAL_~1/GIA/Temp/loi80048_1493_1499.pdf
Plasma Vitamin C Level, Fruit and Vegetable Consumption, and the Risk of New-Onset Type 2 Diabetes Mellitus - The European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk Prospective Study Anne-Helen Harding, PhD; Nicholas J. Wareham, FRCP, PhD; Sheila A. Bingham, PhD; KayTee Khaw, FRCP; Robert Luben, BSc; Ailsa Welch, PhD; Nita G. Forouhi, FFPH, PhD
- 32-https://www.researchgate.net/profile/Ailsa-Welch/publication/12477285_Vitamin_C_and_hyperglycemia_in_the_European_Pro prospective_ Investigation_Into_Cancer-Norfolk_EPIC-Norfolk_Study/links/0deec51eea3639d91d000000/Vitamin-C-and-hyperglycemia-in-the-European-Prospective-Investigation-Into-Cancer-Norfolk-EPIC-Norfolk-Study.pdf
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3783921/>
Indian J Clin Biochem. 2013 Oct; 28(4): 314-328. Published online 2013 Sep 1. doi: 10.1007/s12291-013-0375-3. PMID: 24426232
- Vitamin C in Disease Prevention and Cure: An Overview - Shailja Chambial, Shailendra Dwivedi, Kamla Kant Shukla, Placheril J. John, and Praveen Sharma
12. Padayatty SJ, Sun H, Wang YH, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med*. 2004;140:533-537.
18. Johnson CS. Biomarkers for establishing a tolerable upper intake level for vitamin C. *Nutr Rev*. 1999;57:71-77.
27. Anon. Ascorbic acid and catabolism of cholesterol. *Nutr Rev* 1973;31:154.
32. Pauling L. Vitamin C and common cold. San Francisco: Freeman; 1970.
33. Elwood PC, Lee HP, St Leger AS, Baird M, Howard AN. A randomized controlled trial of vitamin C in the prevention and amelioration of the common cold. *Br J Prev Soc Med*. 1976;30(3):193-196.
34. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD000980. doi:10.1002/14651858.CD000980.
35. Douglas RM, Chalker EB, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2:CD000980.
36. Campbell JD, Cole M, Bunditruvorn B, Vell AT. Ascorbic acid is a potent inhibitor of various forms of T cell apoptosis. *Cell Immunol*. 1999;194:1-5.
37. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab*. 2006;50(2):85-94.
38. Bourne GH. The effect of vitamin C on healing wounds. *Proc Nutr Soc*. 1946;4:204.
39. Hellman L, Burns JJ. Metabolism of l-ascorbic acid-1-C¹⁴ in man. *J Biol Chem*. 1958;230:923-930.
40. Jagetia GC, Rajanikant GK, Mallikarjun Rao KVN. Ascorbic acid increases healing of excision wounds of mice whole body exposed to different doses of γ -radiation. *Burns*. 2007;33(4):484-494.
41. Hallberg L. Bioavailability of dietary iron in man. *Annu Rev Nutr*. 1981;1:123-127.
42. Bendich A, Cohen M. Ascorbic acid safety: analysis factors affecting iron absorption. *Toxicol Lett*. 1990;51:189-190.
43. Zhang Y, Zhao D, Xu J, Xu C, Dong C, Liu Q, et al. Effects of dietary factors on the pharmacokinetics of (58)Fe-labeled hemin after oral administration in normal rats and the iron-deficient rats. *Biol Trace Elem Res*. 2013;153(1-3):243-250.
44. Gowri S, Patel K, Prakash J, Srinivasan K. Influence of amla fruits (*Embllica officinalis*) on the bio-availability of iron from staple cereals and pulses. *Nutr Res*. 2001;21(12):1483-1492.
45. Chiu PF, Ko SY, Chang CC. Vitamin C affects the expression of hepcidin and erythropoietin receptor in HepG2 cells. *J Ren Nutr*. 2012;22(3):373-376.

46. Darius Lane JR, Chikhani S, Richardson V, Richardson Des R. Transferrin iron uptake is stimulated by ascorbate via an intracellular reductive mechanism. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1833(6):1527–1541.
47. Samuni A, Aronovitch J, Godinger D, Chevion M, Czapski G. On the cytotoxicity of vitamin C and metal ions: a site specific Fenton mechanism. *Eur J Biochem*. 1983;137:119–120.
48. Minetti M, Forte T, Soriani M, Quaresima V, Menditto A, Ferrari M. Iron Induced ascorbate oxidation in plasma as monitored by ascorbate free radical formation: no spin trapping evidence for the hydroxyl radical in iron-over loaded plasmas. *Biochem J*. 1992;282:459–465.
49. Berger TM, Mumby S, Gutteridge JMC. Ferrrous ion detected in iron-overloaded cord blood plasma from preterm and term babies: implication for oxidation stress. *Free Radic Res*. 1995;22:555–559.
50. Halliwell B. Vitamin C: antioxidant or pro-oxidant in vivo ? *Free Radic Res*. 1996;25:439–454.
51. Herbert V, Shaw S, Jayatileke E. Vitamin C driven free radicals generation from iron. *J Nutr*. 1996;126:1213–1220. [
52. Proteggente AR, Rehman A, Halliwell B, Rice-Evans CA. Potential problems of ascorbic acid and iron supplementation: pro-oxidant effect in vivo? *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;277:535–54053.
53. Mathur V, Murdia A, Hakim AA, Suhalka ML, Shaktawat GS, Kothari LK. Male infertility and the present status of its management by drugs. *J Postgrad Med*. 1979;25:90–96.
54. Huggins C, Scott WW, Heinen JH. Chemical composition of human serum and of the secretion of prostate and seminal vesicles. *Am J Physiol*. 1942;136:467–473.
55. Mann T. *Biochemistry of semen and of the male reproductive tract*. London: Methnen and Co. Ltd.; 1954. p. 20.
56. Chinoy NJ. Ascorbic acid turn over in animal and human tissue. *J Anim Morphol Physiol*. 1978; (Silver Jubilee Volume):69–85.
57. Chinoy MR, Sharma JD, Sanjeevan AG, Chinoy NJ. Structural changes in male reproductive organs and spermatozoa of scorbutic guinea-pigs. *Proc Ind Natl Sci Acad*. 1983;B49:628–635.
58. Gomes S, Odour OD, Bharaj B, Verjee ZH. Gonadal and plasma testosterone and cholesterol in scorbutic guinea-pigs. *Int J Vit Nutr Res*. 1977;47:75–80.
59. Paul PK, Datta-Gupta PN. Beneficial or harmful effects of a large dose of vitamin C on the reproductive organs of the male rat depending upon the level of food intake. *Ind J Exp Biol*. 1978;16:18–21.
60. Sapra M, Sharma P, Kothari LK. Effect of vitamin C deficiency on testicular structure in the guinea pig. *J Postgrad Med*. 1987;33:69–73.
61. Agarwal A. Role of antioxidants in treatment of male infertility. *Reprod Biomed Online*. 2004;8:616–627.
62. Abasalt H, Colagar Eisa T, Marzony Ascorbic acid in human seminal plasma: determination and its relationship to sperm quality. *J Clin Biochem Nutr*. 2009;45(2):144–149.
63. Saleh RA, Agarwal A, Nada EA, Tonsy MH, Sharma RK, Meyer A, et al. Negative effects of increased sperm DNA damage in relation to seminal oxidative stress in men with idiopathic and male factor infertility. *Fertil Steril*. 2003;79:1597.
64. Shi YC, Sun HM, Shang XJ, Zhu PY, Huang YF. Total antioxidant capacity of seminal plasma in fertile and infertile men. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2005;11:915–917.
65. Shi YC, Shang XJ, Wang XL, Huang YF. Correlation of total antioxidant capacity in seminal plasma with sperm motility of infertile men. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2006;12:703–705.
66. Agarwal A, Ikemoto I, Loughlin KR. Relationship of sperm parameters to levels of reactive oxygen species in semen specimens. *J Urol*. 1994;152:107–110.
67. Shukla KK, Mahdi AA, Ahmad MK, Jaiswar SP, Shankwar SN, Tiwari SC. *Mucuna pruriens* reduces stress and improves the quality of semen in infertile men. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2010;7(1):137–144.
68. Hampel R, Drábková P, Kandár R, Stěpán J. Impact of oxidative stress on male infertility. *Ceska Gynekol*. 2012;77(3):241–245.
69. Doshi SB, Khullar K, Sharma RK, Agarwal A. Role of reactive nitrogen species in male infertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;15(10):109.
70. Patriarca M, Menditto A, Morisi G. Determination of ascorbic acid in blood or serum and in seminal plasma using a simplified sample preparation and high performance liquid chromatography coupled with UV detection. *J Liq Chromatogr*. 1991;14:297–312.
71. Aitken RJ, Baker MA. Oxidative stress, sperm survival and fertility control. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;250:66–69.
72. Donnelly ET, McClure N, Lewis SE. Glutathione and hypotaurine in vitro: effects on human sperm motility, DNA integrity and production of reactive oxygen species. *Mutagenesis*. 2000;15:61–68.
73. Kodama H, Yamaguchi R, Fukuda J, Kasi H, Tanaka K. Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in spermatozoa of infertile male patients. *Fertil Steril*. 1997;68:519–524.
74. Donnelly E, McClure N, Lewis SEM. The effect of ascorbate and alpha-tocopherol supplementation in vitro on DNA integrity and hydrogen peroxide induced DNA damage in human spermatozoa. *Mutagenesis*. 1999;14:505–512.
75. Jelodar G, Nazifi S, Akbari A. The prophylactic effect of vitamin C on induced oxidative stress in rat testis following exposure to 900 MHz radio frequency wave generated by a BTS antenna model. *Electromagn Biol Med*. 2013. doi:10.3109/15368378.2012.735208.
76. Verma A, Kanwar KC. Human sperm motility and lipid peroxidation in different ascorbic acid concentrations: an invitro analysis. *Andrologia*. 1998;30:325–329.
77. Henmi H, Endo T, Kitaiima Y, et al. Effects of ascorbic acid supplementation on serum progesterone levels in patients with a luteal phase defect. *Fertil Steril*. 2002;80:459–461.
78. Myasnikova IA. Effect of ascorbic acid, nicotinic acid and thiamine on cholestolemia. *Voenno Morski Med Akad Leningrad*. 1947;8:140.
79. Ginter E, Zolch Z. Raised ascorbic acid consumption in cholesterol fed guinea pigs. *Int J Vit Nutr Res*. 1972;42:72.
80. Krumdieck C, Butterworth CE. Ascorbate–cholesterol–lecithin interactions factors of potential importance in pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Clin Nutr*. 1974;27:866.

81. Banerjee S, Gosh PK. Metabolism of acetate in scorbutic guinea pigs. *Am J Physiol.* 1960;199:1064.
82. Das S, Snehlata, Srivastava LK. Effect of ascorbic acid on lipid profile and per-oxidation in hypercholesterolemic rabbits. *Nutr Res.* 1997;17(2):231–241.
83. Ginter E, Babla J, Cerven J. The effect of chronic hypovitaminosis C on the metabolism of cholesterol and atherogenesis in guinea pigs. *J Atheroscler Res.* 1969;10:341.
84. Frikke-Schmidt H, Lykkesfeldt J. Role of marginal vitamin C deficiency in atherogenesis: in vivo models and clinical studies. 2009. doi:10.1111/j.1742-7843.2009.00420.
85. Frikke-Schmidt H, Tveden-Nyborg P, Muusfeldt Birck M, Lykkesfeldt J. High dietary fat and cholesterol exacerbates chronic vitamin C deficiency in guinea pigs. *Br J Nutr.* 2011;105:54–61.
86. Sharma P, Pramod J, Sharma PK, Chaturvedi SK, Kothari LK. Effect of vitamin C administration on serum and aortic lipid profile of guinea pigs. *IJMR.* 1988;87:28.
87. Kothari LK, Sharma P. Aggravation of cholesterol induced hyperlipidemia by chronic vitamin C deficiency: experimental study in guinea pigs. *Acta Biol Hung.* 1988;39(1):4.
88. Vaney N, Sharma P, Pramod J, Varandami J, Kothari LK. Leucocyte ascorbic acid and blood lipids in normocholesterolemic men receiving different amounts of vitamin C. *Vitaminologia.* 1988;4:47–48.
89. Gaur GS, Dixit AK. Comparative study of vitamin C on serum lipid profile in healthy male and female human subjects. *J Sci Res.* 2012;4(3):775–781.
90. Marc P, McRae Vitamin C supplementation lowers serum low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *JCM.* 2008;7(2):548–581.
91. Itoh R, Yamada K, Oka J, Echizen H, Suyama Y, Murakami K. Serum ascorbic acid and HDL cholesterol in a healthy elderly Japanese population. *Int J Vit Nutr Res.* 1990;60(4):360–365.
92. Jacques PF. Effects of vitamin C on high-density lipoprotein cholesterol and blood pressure. *J Am Coll Nutr.* 1992;11(2):139–144.
93. Jacques PF, Sulsky SI, Perrone GA, Schaefer EJ. Ascorbic acid and plasma lipids. *Epidemiology.* 1994;5(1):19–26.
94. Jacques PF, Sulsky SI, Perrone GE, Jenner J, Schaefer EJ. Effect of vitamin C supplementation on lipoprotein cholesterol, apolipoprotein, and triglyceride concentrations. *Ann Epidemiol.* 1995;5(1):52–59.
95. Okamoto K. The relationship between dietary ascorbic acid intake and serum lipid concentration in the aged. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 1992;29(12):908–911.
96. Simon JA, Hudes ES. Relation of serum ascorbic acid to serum lipids and lipoproteins in US adults. *J Am Coll Nutr.* 1998;17(3):250–255.
97. Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, et al. A prospective study of vitamin C and incidence of coronary heart disease in women. *Circulation.* 1982;85:865–875.
98. Knekt P, Reunanen A, Jarvinen R, Seppanen R, Heliövaara M, Aromaa A. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol.* 1994;139:1180–1189.
99. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovanno E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med.* 1993;328:1450–1456.
100. Enstrom JE, Kanim LE, Klein MA. Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States population. *Epidemiology.* 1992;3:194–202.
101. Pramod J, Sharma P, Kothari LK. Effect of age and sex on serum and leucocyte ascorbic acid levels in normal human subjects. *Vitaminologia.* 1986;2:93–100.
102. Kothari LK, Pramod J, Sharma P, Chaturvedi SK. Influence of age and vitamin C status on serum cholesterol. *IJE.* 1988;17(4):929–930.
103. Gale CR, Martyn CN, Winter PD, Cooper C. Vitamin C and risk of death from stroke and coronary heart disease in cohort of elderly people. *Br Med J.* 1995;310:1563–1566.
104. Ness A, Egger M, Davey-Smith G. Role of antioxidant vitamins in prevention of cardiovascular disease. *Br Med J.* 1999;319:577–579.
105. Steinbrecher UP, Zhang H, Loughheed M. Role of oxidative modified LDL in atherosclerosis. *Free Radic Biol Med.* 1990;9:155–168.
106. Frei B. Vitamin C as an antiatherogen: mechanism of action. In: Packer L, Fuchs J, editors. *Vitamin C in health and disease.* New York: Marcel and Dekker Inc; 1997. pp. 163–182.
107. Berger TM, Polidori MC, Dabhag A, Evans PJ, Halliwell B, Marrow JD, et al. Antioxidant activity of vitamin C in iron over loaded human plasma. *J Biol Chem.* 1992;272:15656–15660.
108. Dasgupta A, Zdunek T. In vitro lipid peroxidation of human serum catalyzed by copper ion: antioxidant rather than prooxidant role of ascorbate. *Life Sci.* 1992;50:2875–2882.
109. Frei B, England L, Ames BN. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86:6377–6381.
110. Martin A, Frei B. Both intracellular and extracellular vitamin C inhibit atherogenic modification of LDL by human vascular endothelial cells. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1583–1590.
111. Das S, Snehlata DN, Srivastava LM. Role of ascorbic acid on in vitro oxidation of low-density lipoprotein derived from hypercholesterolemic patients. *Clin Chim Acta.* 2006;372(1-2):202–205.
112. Shariat SZAS, Mostafavi SA, Khakpour F. Antioxidant effects of vitamins C and E on the low-density lipoprotein oxidation mediated by myeloperoxidase. *Iran Biomed J.* 2013;17(1):22–28.
113. Lehr HA, Frei B, Arfors KE. Vitamin C prevents cigarette smoke-induced leukocyte aggregation and adhesion to endothelium in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91:7688–7692.

114. Lehr HA, Weyrich AS, Saetzler RK, Jurek A, Arfors KE, Zimmerman GA, et al. Vitamin C blocks inflammatory platelet-activating factor mimetics created by cigarette smoking. *J Clin Invest.* 1997;99:2358–2364.
115. Lehr HA, Frei B, Olofsson AM, Carew TE, Arfors KE. Protection from oxidized LDL induced leukocyte adhesion to microvascular and macrovascular endothelium in vivo by vitamin C but not by vitamin E. *Circulation.* 1995;91:1552–1553.
116. Kaneko T, Kaji K, Mastuo M. Protective effect of lipophilic derivatives of ascorbic acid on lipid peroxide-induced endothelial injury. *Arch Biochem Biophys.* 1993;304:176–180.
117. Sabharwal AK, May JM. Alpha-lipoic acid and ascorbate prevent LDL oxidation and oxidant stress in endothelial cells. *Mol Cell Biochem.* 2008;309:125–132.
118. Anderson D, Phillips BJ, Yu T, Edwards AJ, Ayesh R, Butterworth KR. The effect of vitamin C supplementation on biomarkers of oxygen radical generated damage in human volunteers with low or high cholesterol levels. *Environ Mol Mutagen.* 1997;30:161–174.]
119. Fuller CJ, Grundy SM, Norkus EP, Jialal I. Effect ascorbate supplementation on low density lipoprotein oxidation in smokers. *Atherosclerosis.* 1996;119:139–150.
120. Nyyssonen K, Poulsen HE, Hayn M, Agerbo P, Porkkalo Sarataho E, Kaikkonen J, et al. Effect of supplementation of smoking men with plain or slow release ascorbic acid on lipoprotein oxidation. *Eur J Clin Nutr.* 1997;51:154–163.
121. Samman S, Brown AJ, Beltran C, Singh S. The effect of ascorbic acid on plasma lipids and oxidisability of LDL in male smokers. *Eur J Clin Nutr.* 1997;51:472–477.
122. Wen Y, Cooke T, Feely J. The effects of pharmacological supplementation with vitamin C on low density lipoprotein oxidation. *Br J Clin Pharmacol.* 1997;44:94–97.
123. Valkonen MM, Kuusi T. Vitamin C prevents the acute atherogenic effects of passive smoking. *Free Radic Biol Med.* 2000;28(3):3–428.
124. Carr AC, Frei B. Does vitamin C act as pro-oxidant under physiological conditions? *FASEB J.* 1999;13:1007–24. [PubMed]
125. May JM, Li L, Qu ZC. Oxidized LDL up-regulates the ascorbic acid transporter SVCT2 in endothelial cells. *JC Mol Cell Biochem.* 2010;343(12):217–222.
126. Kapsokefalou M, Miller DD. Iron loading and large doses of intravenous ascorbic acid promote lipid peroxidation in whole serum in guinea pigs. *Br J Nutr.* 2001;85:681–687.
127. Chen K, Suh J, Carr AC, Marrow JD, Zeind J, Frei B. Vitamin C suppresses lipid damage in vivo even in the presence of iron over-load. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;279:E1212–E1406.
128. Ginter E, Adama M. Characterization of the aortic collagens in guinea pigs with chronic vitamin C deficiency. *Atherosclerosis.* 1983;46(3):369–373.
129. Rath M. Eradicating heart disease. San Francisco: Health Now; 1993.
130. Lehr HA. Protection from oxidized LDL induced leukocyte adhesion to microvascular and macrovascular endothelium in-vivo by vitamin C but not by vitamin E. *Circulation.* 1995;91:1525–1532.
131. Weber C. Increased adhesiveness of isolated monocytes to endothelium is prevented by vitamin C intake in smokers. *Circulation.* 1996;93:1488–1492.
132. Nakata Y, Maeda N. Vulnerable atherosclerotic plaque morphology in apolipoprotein E-deficient mice unable to make ascorbic acid. *Circulation.* 2002;105:1485–1490.
133. Cameron E, Campbell A. The orthomolecular treatment of cancer. II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. *Chem Biol Interact.* 1974;9:285–315.
134. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1976;73:3685–3689.
135. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: re-evaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1978;75:4538–4542.
136. Murata A, Morishige F, Yamaguchi H. Prolongation of survival times of terminal cancer patients by administration of large doses of ascorbate. *Int J Vit Nutr Res.* 1982;2/23:103–113.
137. Block G. Vitamin C and cancer prevention: the epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr.* 1991;53(1):270S–282S.
138. Block G. Epidemiologic evidence regarding vitamin C and cancer. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(6):1310S.
139. Head KA. Ascorbic acid in the prevention and treatment of cancer. *Altern Med Rev.* 1998;3(3):174–186.
140. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer.* 1992;18:1–29.
141. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc.* 1996;96:1027–1039.
142. Loria CM, Klag MJ, Caulfield LE, Whelton PK. Vitamin C status and mortality in US adults. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:139–145.
143. Khaw KT, Bingham S, Welch A, Luben R, Wareham N, Oakes S, Day N. Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study: European prospective investigation into cancer and nutrition. *Lancet.* 2001;357:657–663.
144. Kushi LH, Fee RM, Sellers TA, Zheng W, Folsom AR. Intake of vitamins A, C, and E and postmenopausal breast cancer: The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol.* 1996;144(2):165–174.
145. Padayatty SJ, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, Hoffer LJ, Levine M. Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases. *CMAJ.* 2006;174:937–942.
146. Kathleen A. Ascorbic acid in prevention and treatment of cancer. *Altern Med Rev.* 1988;3(3):174–186.

147. Chen Q, Espey MG, Krishna MC, Mitchell JB, Corpe CP, Buettner GR, et al. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:13604–13609.
148. Cabanillas F. Vitamin C and cancer: what can we conclude—1, 609 patients and 33 years later? *P R Health Sci J*. 2010;29(3):215–217.
149. Cha J, Roomi MW, Ivanov V, Kalinovsky T, Niedzwiecki A, Rath M. Ascorbate depletion increases growth and metastasis of melanoma cells in vitamin C deficient mice. *Exp Oncol*. 2011;33(4):226–230.
150. Cha J, Roomi MW, Ivanov V, Kalinovsky T, Niedzwiecki A, Rath M. Ascorbate supplementation inhibits growth and metastasis of B16FO melanoma and 4T1 breast cancer cells in vitamin C-deficient mice. *Int J Oncol*. 2013;42(1):55–64.
151. Assouline S, Miller WH. High-dose vitamin C therapy: renewed hope or false promise? *CMAJ*. 2006;174:956–957.
152. Yeom CH, Jung GC, Song KJ. Changes of terminal cancer patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration. *J Korean Med Sci*. 2007;22:7–11.
153. Wild SH, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047–1053.
154. American Diabetes Association Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33:S62.
155. Tesfaye S, Gill G. Chronic diabetic complications in Africa. *Afr J Diabetes Med*. 2011;19:4–8.
156. Chintan AP, Nimish LP, Nayana B, Bhavna M, Mahendra G, Hardik T. Cardiovascular complication of diabetes mellitus. *J Appl Pharm Sci*. 2011;4:1–6.
157. Vincintini Juliana MS, Valentini Juliana MS, Grotto Denise MS, Paniz C, Roehrs M, Brucker N, et al. Association among microalbuminuria and oxidative stress biomarkers in patients with type 2 diabetes. *J Investig Med*. 2011;59:649–654
158. Rosen P, Nawroth PP, King G, Moller W, Tritschler HJ, Packer L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17:189–912.
159. Harding AH, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw K, Luben R, Welch A, et al. Plasma vitamin C level, fruit and vegetable consumption, and the risk of new-onset type 2 diabetes mellitus: the European prospective investigation of cancer—Norfolk prospective study. *Arch Intern Med*. 2008;168(14):1493–1499.
160. Montenen J, Knekt P, Jarvinen R, Reunanen A. Dietary antioxidants and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:362–366.
161. Maxwell SR, Thomason H, Sandler D, Leguen C, Baxter MA, Thorpe GH, et al. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. 1997;27(6):484–490.
162. Odum EP, Ejilemele AA, Wakwe VC. Antioxidant status of type 2 diabetic patients in Port Harcourt, Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 2012;15(1):55–58.
163. Mazloom Z, Hejazi N, Dabbaghmanesh MH, Tabatabaei HR, Ahmadi A, Ansar H. Effect of vitamin C supplementation on postprandial oxidative stress and lipid profile in type 2 diabetic patients. *Pak J Biol Sci*. 2011;14(19):900–904.
164. Sharma P, Mishra S, Ajmera P, Mathur S. Oxidative stress in metabolic syndrome. *Indian J Clin Biochem*. 2005;20(1):145–149.
165. Özkaya D, Naziroğlu M, Armağan A, Demirel A, Köroğlu BK, Çolakoğlu N, et al. Dietary vitamin C and E modulates oxidative stress induced-kidney and lens injury in diabetic aged male rats through modulating glucose homeostasis and antioxidant systems. *Cell Biochem Funct*. 2011;29(4):287–293.
166. Naziroğlu M, Butterworth PJ, Sonmez TT. Dietary vitamin C and E modulates antioxidant levels in blood, brain, liver, muscle, and testes in diabetic aged rats. *Int J Vit Nutr Res*. 2011;81(6):347–357.
167. Sridulyakul P, Wongeak-in N, Patumraj S. Correlations between endothelial functions and ROS detection in diabetic microvascular wall: early and late ascorbic acid supplementation. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:709695.
168. Hoffman RP, Dye AS, Bauer JA. Ascorbic acid blocks hyperglycaemic impairment of endothelial function in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(8):607–610.
169. Prakash J, Hota J, Singh S, Sharma O. Clinical spectrum of chronic renal failure in the elderly: a hospital based study from eastern India. *Int Urol Nephrol*. 2006;38:821–827.
170. Qin QJ, Deng HC, Zhao TF, Cao WF, Liu DF, Lan LZ. Study on the effect and mechanism of ascorbic acid on renal podocytes in diabetes. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2008;24(1):112–115.
171. Lee EY, Lee MY, Hong SW, Chung CH, Hong SY. Blockade of oxidative stress by vitamin C ameliorates albuminuria and renal sclerosis in experimental diabetic rats. *Yonsei Med J*. 2007;48(5):847–855.
172. Kowluru RA, Tang J, Kern TS. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes and experimental galactosemia. VII. Effect of long-term administration of antioxidants on the development of retinopathy. *Diabetes*. 2001;50:1938–1942.
173. Mustata GT, Rosca M, Biemel KM, Reihl O, Smith MA, Viswanathan A. Paradoxical effects of green tea (*Camellia sinensis*) and antioxidant vitamins in diabetic rats: improved retinopathy and renal mitochondrial defects but deterioration of collagen matrix glycoxidation and cross-linking. *Diabetes*. 2005;4:517–526.
174. Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27:331–371.
175. Cotter MA, Love A, Watt MJ, Cameron NE, Dines KC. Effects of natural free radical scavengers on peripheral nerve and neurovascular function in diabetic rats. *Diabetologia*. 1995;38(11):1285–1294.
176. Ziegler D, Sohr CG, Nourooz-Zadeh J. Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2004;27(9):2178–2183.

177. Singh PP, Mahadi F, Roy A, Sharma P. Reactive oxygen species, reactive nitrogen species and antioxidants in etiopathogenesis of diabetes mellitus type-2. *Indian J Clin Biochem.* 2009;24(4):324–342.
178. Leibovitz B, Siegel BV. Ascorbic acid, neutrophil function, and the immune response. *Int J Vit Nutr Res.* 1978;48(2):159–164.
179. Animashaun A, Kelleher J, Heatley RV, Trejdosiewicz LK, Losowsky MS. The effect of zinc and vitamin C supplementation on the immune status of patients with Crohn's disease. *Clin Nutr.* 1990;9(3):137–146.
180. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr.* 2007;98(1):S29–S35.
181. Feigen GA, Smith BH, Dix CE, Flynn CJ, Peterson NS, Rosenberg LT, et al. Enhancement of antibody production and protection against systemic anaphylaxis by large doses of vitamin C. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1982;38(2):313–333.
182. Haskell BE, Johnston CS. Complement component C1q activity and ascorbic acid nutriture in guinea pigs. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(6):1228S–1230S.
183. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab.* 2007;51(4):301–323.
184. Jeong YJ, Hong SW, Kim JH, Jin DH, Kang JS, Lee WJ, et al. Vitamin C-treated murine bone marrow-derived dendritic cells preferentially drive naïve T cells into Th1 cells by increased IL-12 secretions. *Cell Immunol.* 2011;266(2):192–199.
185. Holmannová D, Kolářková M, Krejsek J. Vitamin C and its physiological role with respect to the components of the immune system. *Vnitř Lek.* 2012;58(10):743–749.
186. Mikirova N, Casciari J, Rogers A, Taylor P. Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. *J Transl Med.* 2012;10:189.
187. Dwivedi S, Goel A, Mandhani A, Natu SM, Khattri S, Pant KK. Diagnostic and prognostic significance of prostate specific antigen and serum interleukin 18 and 10 in patients with locally advanced carcinoma prostate: a prospective comparative study. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2011;12:1639–1644.
188. Dwivedi S, Shukla KK, Gupta G, Sharma P. Non-invasive biomarker in prostate cancer—a novel approach. *Ind J Clin Biochem.* 2013;28(2):107–109.
189. Khaw KT, Woodhouse P. Interrelation of vitamin C, infection, haemostatic factors and cardiovascular disease. *BMJ.* 1995;310:1559–1563.
190. Ness AR, Powles JW, Khaw KT. Vitamin C and cardiovascular disease—a systematic review. *J Cardiovasc Risk.* 1997;3:513–521.
191. Woodward M, Lowe GDO, Rumley A, Tunstall-Pedoe H, Philippou H, Lane DA. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the third Glasgow MONICA study (2). Relationships to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Br J Haematol.* 1997;97:785–797.
192. Woodward M, Rumley A, Tunstall-Pedoe H, Lowe GDO. Association of blood rheology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Br J Haematol.* 1999;104:246–257.
193. Woodward M, Rumley A, Lowe GDO, Tunstall-Pedoe H. C-reactive protein: associations with haematological variables, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Br J Haematol.* 2003;122:135–141.
194. Gao X, Bermudez OI, Tucker KL. Plasma C-reactive protein and homocysteine concentrations are related to frequent fruit and vegetable intake in hispanic and non-hispanic white elders. *J Nutr.* 2004;134:913–918.
195. Ford ES, Liu S, Mannino DM, Giles WH, Smith SJ. C-reactive protein concentration and concentrations of blood vitamins, carotenoids, and selenium among United States adults. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:1157–1163.
196. Lowe GDO. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1618–1627.
197. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab.* 2006;50(2):85–94.
198. Stohs SJ, Bagchi D. Mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radic Biol Med.* 1995;18(2):321–336.
199. Shaban El-Neweshy M, Said El-Sayed Y. Influence of vitamin C supplementation on lead-induced histopathological alterations in male rats. *Exp Toxicol Pathol.* 2011;63(3):221–227.
200. Kosik-Bogacka DI, Baranowska-Bosiacka I, Marchlewicz M, Kolasa A, Jakubowska K, Olszewska M, et al. Effect of l-ascorbic acid and/or tocopherol supplementation on electrophysiological parameters of the colon of rats chronically exposed to lead. *Med Sci Monit.* 2011;17(1):BR16–BR26.
201. Houston DK, Johnson MA. Does vitamin C intake protect against lead toxicity? *Nutr Rev.* 2000;58(3):73–75.
202. Singh AL, Singh VK, Srivastava A. Effect of arsenic contaminated drinking water on human chromosome: a case study. 2013. doi:10.1007/s12291-013-0330-3.
203. Herrera A, Pineda J, Antonio MT. Toxic effects of perinatal arsenic exposure on the brain of developing rats and the beneficial role of natural antioxidants. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2013;36(1):73–79.
204. Antonio Garcia MT, Herrera Dueñas A, Pineda Pampliega J. Hematological effects of arsenic in rats after subchronical exposure during pregnancy and lactation: the protective role of antioxidants. *Exp Toxicol Pathol.* 2013;65(5):609–614.
205. Singh S, Rana SV. Ascorbic acid improves mitochondrial function in liver of arsenic-treated rat. *Toxicol Ind Health.* 2010;26(5):265–272.
206. Singh MK, Dwivedi S, Yadav SS, Sharma P, Khattri S. Arsenic-induced hepatic toxicity and its attenuation by fruit extract of *Embolia officinalis* (amla) in mice. *Ind J Clin Biochem.* 2013. doi:10.1007/s12291-013-0353-9.

207. El-Sokkary GH, Awadalla EA. The protective role of vitamin C against cerebral and pulmonary damage induced by cadmium chloride in male adult albino rat. *Open Neuroendocrinol J.* 2011;4:1-8.
208. Hounkpatin ASY, Johnson RC, Guédénon P, Domingo E, Alimba CG, Boko M. Protective effects of vitamin C on haematological parameters in intoxicated Wistar rats with cadmium, mercury and combined cadmium and mercury. *Int Res J Biol Sci.* 2012;1(8):76-81.
209. Gajawat S, Sancheti G, Goyal PK. Vitamin C against concomitant exposure to heavy metal and radiation: a study on variations in hepatic cellular counts. *Asian J Exp Sci.* 2005;19(2):53-58.
210. Lucksch F. C-vitamin und schizophrenic. *Wien Klin Wochenschr.* 1940;53:1009-1011.
211. Subotičanec K, Folnegović-Šmalc V, Korbar M, Meštrović B, Buzina R. Vitamin C status in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1990;28(11):959-966.
212. Altuntas I, Aksoy H, Coskun I, Caykoçlu A, Akcay F. Erythrocyte superoxide dismutase and glutathion peroxidase activities and malondialdehyde and reduced glutathione levels in schizophrenic patients. *Clin Chem Lab Med.* 2000;38:1277-1281.
213. Vaiva G, Thomas P, Leroux JM. Erythrocyte superoxide dismutase determination in positive moments of psychosis. *Thérapie.* 1994;49:343-348.
214. Reddy R, Mahadik SP, Mukherjee M, Murty JN. Enzymes of the antioxidant system in chronic schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 1991;30:409-412.
215. Kuloghi M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezean AE, Cinkiline N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem Funct.* 2002;20:171-175.
216. Mahadik SP, Mukherjee S, Correnti I, Sheffer R. Elevated levels of lipid peroxidation products in plasma from drug-naive patients at onset of psychosis. *Schizophr Res.* 1995;15:66-70.
217. Arvindakshan M, Sitasawad S, Debsikdar V, Ghate M, Evans D, Horrobin DF, et al. Essential polyunsaturated fatty acid and lipid peroxide levels in never-medicated and medicated schizophrenia patients. *Biol Psychiatry.* 2003;53:56-64.
218. Gaur N, Gautam S, Gaur M, Sharma P, Dadheech G, Mishra S. The biochemical womb of schizophrenia: a review. *Indian J Clin Biochem.* 2008;23(4):307-327.
219. Fridovich I. Superoxide radical: an endogenous toxicant. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1983;23:239-257.
220. Dadheech G, Mishra S, Gautam S, Sharma P. Evaluation of antioxidant deficit in schizophrenia. *Indian J Psychiatry.* 2008;50(1):16-20.
221. Seregi A, Schaefer A, Komlos M. Protective role of brain ascorbic acid content against lipid peroxidation. *Experientia.* 1978;34:1056-1057.
222. Oke AI, May L, Adams RN (1987). Ascorbic acid distribution pattern in human brain. *Ann NY Acad Sci.* 1987;498:1-12.
223. Arvindakshan M, Ghate M, Ranjekar PK, Evans DR, Mahadik SP. Supplementation with a combination of omega 3 fatty acids and antioxidants (vitamin E and C) improves the outcome of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003;62:195-204.
224. Dadheech G, Mishra S, Gautam S, Sharma P. Oxidative stress—tocopherol, ascorbic acid and reduced glutathione status in schizophrenics. *Indian J Clin Biochem.* 2006;21(2):34-38.
225. Dakhale GN, Khanzode SD, Khanzode SS, Saoji A. Supplementation of vitamin C with atypical antipsychotics reduces oxidative stress and improves the outcome of schizophrenia. *Psychopharmacology.* 2005;182:494-498.
226. Gautam M, Agrawal M, Gautam M, Sharma P, Gautam AS, Gautam S. Role of antioxidants in generalised anxiety disorder and depression. *Indian J Psychiatry.* 2012;54(3):244-247.
227. Harrison FE. A critical review of vitamin C for the prevention of age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012;29(4):711-726.
- 300 - <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/32/4/916/4666354>
The American Journal of Clinical Nutrition, Volume 32, Issue 4, April 1979, Pages 916-925, <https://doi.org/10.1093/ajcn/32.4.916>
Iron deficiency anemia and the productivity of adult males in Indonesia - S S Basta, Soekirman, D Karyadi, N S Scrimshaw

LES PHYTOSTEROLS

Caractéristiques : les plus de 40 phytostérols chimiquement identifiés, composants essentiels des membranes cellulaires végétales, sont principalement concentrés dans l'écorce, les huiles végétales, les fruits secs tels que les noix, les noisettes et les amandes, les légumineuses, les graines et les céréales.

Le polyphénol obtenu à partir de l'écorce du pin maritime, le pycnogenol, représente l'un des complexes antioxydants les plus puissants dans la nature. Cette substance consiste en un mélange complexe de proanthocyanidines (oligomères et polymères), dont la composition chimique révèle la présence de plusieurs polyphénols, notamment des bioflavonoïdes tels que les procyanidines, et d'acides phénoliques, tels que le caféique et le férulique, qui agissent en synergie dans leur activité antioxydante.

Elle contient également du bêta-sitostérol, un acide gras végétal similaire au cholestérol et considéré comme faisant partie de la matrice intercellulaire de la peau.

Actions sur le métabolisme des lipoprotéines. Selon diverses études, l'administration de PS a entraîné une réduction des taux de cholestérol total (TC) et de LDL-C en bloquant l'absorption du cholestérol alimentaire et en influençant sa biotransformation hépatique/intestinale (Moghadasian, 2000)³⁹². Des souris mâles C57BL/6 J ayant reçu une supplémentation alimentaire riche en graisses associée à l'administration de 3,1 % de PS pendant trois semaines ont présenté une diminution de la sécrétion de lipoprotéines de très faible densité (VLDL), alors qu'aucune distinction n'a été constatée dans la sécrétion de chylomicrons (Schonewille et al., 2014)⁴³⁰. Des données épidémiologiques et expérimentales ont affirmé qu'une alimentation riche en cholestérol est préjudiciable aux performances cognitives dans des modèles animaux. Rui et al. ont montré que des rats nourris avec un régime riche en cholestérol complété par 2% g/100 g de PS pendant 6 mois conservaient leur masse corporelle, réduisaient leur taux de lipides sériques, amélioraient leurs performances cognitives, déclenchaient une augmentation du nombre de cellules pyramidales et présentaient une réduction marquée du nombre d'astrocytes (Rui et al., 2017)⁴²².

Plusieurs études ont souligné le rôle des PS dans la modulation des taux de triglycérides (TG) plasmatiques et hépatiques (Rideout et al., 2015b)⁴¹⁹. Rideout et al. ont évalué l'effet d'une alimentation supplémentée en PS à 2% p/p sur des hamsters dorés syriens nourris avec un régime riche en graisses pendant 6 semaines (Rideout et al., 2014). Il est intéressant de noter que la diminution des TG sanguins dans le groupe PS était similaire à celle obtenue avec l'ézétimibe (Rideout et al., 2014)⁴²⁰. Des résultats similaires ont été obtenus dans d'autres études animales, considérant que certains facteurs, tels que le type de régime appliqué, le dosage de PS, la période d'essai et la régulation diurne des taux de lipides, pourraient contribuer aux différences observées dans le niveau de réduction des TG et les mécanismes associés (Pan et al., 2010⁴⁰³ ; Schonewille et al., 2014⁴³⁰). Par conséquent, compte tenu des principaux résultats des expériences sur les animaux, il a été proposé que les PS soient capables de réduire les taux de TG circulants par des mécanismes impliquant une

réduction de l'absorption des TG et des AG, une augmentation de l'excrétion fécale des AG, une diminution de l'excrétion duodénale des acides biliaires et une modulation du métabolisme hépatique des AG et des TG (Rideout et al., 2015a)⁴¹⁸. Certaines études in vivo avec différents modèles animaux ont fourni des résultats contradictoires, comme le cas de Brufau et al. qui ont étudié l'effet d'une supplémentation de 2,45% g/100 g de PS sur des cobayes ayant un régime riche en graisses saturées pendant 4 semaines (Brufau et al., 2007)³²⁴. Les auteurs n'ont signalé aucun changement dans l'excrétion des AG à chaîne moyenne, mais l'excrétion des AG à chaîne moyenne/courte a diminué, tandis qu'une augmentation de l'excrétion des AG à chaîne longue a été détectée (Brufau et al., 2007)³²⁴. En outre, bien que l'excrétion fécale totale d'AG saturés n'ait pas changé, l'évolution vers une plus grande excrétion d'AG saturés à chaîne plus longue et plus hydrophobes suggère une réduction du potentiel de solubilisation des lipides intestinaux, et la période d'étude choisie pour cette expérience peut également avoir influencé les résultats obtenus.

Effets anti-athérosclérotiques. Les propriétés anti-athérosclérotiques des stérols végétaux sont suffisamment développées dans divers modèles animaux et directement associées à leurs effets hypocholestérolémiants (Jessup et al., 2008)³⁶⁷. En particulier, le bêta sitostérol s'est vu attribuer des effets hypocholestérolémiants³⁵⁴. Shariq et al. (2015)⁴³⁴ ont étudié l'effet anti-athérosclérotique de l'huile de noix de coco vierge qui contiendrait des niveaux accrus de PS sur des rats Wistar mâles. Les résultats ont révélé une diminution significative du poids corporel, des TC, TG, LDL et VLDL et une augmentation significative des niveaux de lipoprotéines de haute densité (HDL) liés aux effets anti-athérosclérotiques. Plusieurs études ont également expliqué le rôle modulateur des PS sur l'athérosclérose en raison de leurs effets anti-inflammatoires (Nashed et al., 2005 ; Calpe-Berdiel et al., 2007). On a constaté que les PS réduisaient la production de cytokines pro-inflammatoires, à savoir l'IL-6 et le facteur de nécrose tumorale (TNF)- α , et augmentaient le rapport Th1/Th2 et le niveau de la cytokine Treg IL-10 dans les splénocytes de souris ApoE^{-/-} (Nashed et al., 2005³⁹⁴ ; Calpe-Berdiel et al., 2007³²⁸). L'augmentation des taux sériques d'IL-10 a également été corrélée à une réduction importante de la taille des lésions athérosclérotiques (Pinderski et al., 2002⁴⁰⁹ ; Nashed et al., 2005³⁹⁴). Une réduction marquée de la taille des lésions athérosclérotiques a également été liée à une réduction significative d'autres constituants, tels que le nombre de cellules spumeuses et de fentes de cholestérol, la quantité de matrice extracellulaire et l'étendue des cellules musculaires lisses apparemment prolifératives (Moghadasian, 2000³⁹²). Des souris déficientes en ApoE nourries avec 2 % de PS pendant 14 semaines ont entraîné des changements dans l'expression de 132 gènes avec un accent particulier sur les gènes du foie impliqués dans la régulation de la biotransformation des stérols (Xu et al., 2008)⁴⁴⁹. Tous ces changements permettent de mieux comprendre comment les PS exercent mécaniquement leur action cardioprotectrice.

Activités antioxydantes et anti-inflammatoires. Plusieurs rapports ont indiqué que les PS possèdent des effets antioxydants et anti-inflammatoires intéressants. Des études in vitro ont indiqué que les PS réduisent la peroxydation des lipides dans les membranes des plaquettes en présence de fer (Van Rensburg et al., 2000)⁴⁴³, les effets antioxydants des PS étant de plus en plus liés à leur grande capacité à agir comme piègeur de radicaux libres et stabilisateur des membranes cellulaires et à stimuler les enzymes antioxydantes (Van Rensburg et al., 2000⁴⁴³ ; Nashed et al., 2005³⁹⁴ ; Brüll et Mensink, 2009³²⁶). En outre, le processus inflammatoire est de plus en plus lié au stress oxydatif et à la

surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), de sorte que les molécules bioactives ayant des effets antioxydants prononcés ont également un potentiel anti-inflammatoire intéressant, et les PS ne font pas exception à la règle. Une étude menée par López-García et ses collègues (López-García et al., 2020)³⁸² a montré qu'une boisson lactée aux fruits enrichie en PS avec/sans galactooligosaccharides bloque les produits de stress oxydatif induits par l'oxydation du cholestérol et réduit les niveaux d'interleukine (IL)-8 et d'IL-6 après l'induction de l'IL-1 β . En effet, il a également été démontré que les PS réduisent la réaction inflammatoire médiée par les macrophages et les neutrophiles. Des études in vivo chez la souris ont indiqué que les PS peuvent évoquer une réponse Th1 et réduire l'œdème et les concentrations de cytokines pro-inflammatoires (Nashed et al., 2005³⁹⁴ ; Brüll et Mensink, 2009³²⁶). L'efficacité des PS dans les maladies inflammatoires de l'intestin a également été testée chez la souris, où l'alimentation en PS n'a pas empêché l'apparition de la colite, mais a considérablement réduit l'intensité des troubles et amélioré la rémission clinique (Vilahrur et al., 2019)⁴⁴⁴. Une puissante action antioxydante a également été observée, rétablissant presque la motilité du côlon, de l'iléon et de la vésicule biliaire (Aldini et al., 2014)³⁰². En outre, il a été démontré que la PS rétablit la stabilité homéostatique du métabolisme du foie et du côlon dans un modèle expérimental de souris souffrant de colite (Iaccarino et al., 2019)³⁶¹. Des résultats similaires ont été affirmés par López-García et ses collègues (López-García et al., 2019)³⁸³ suite à l'administration d'une boisson lactée aux fruits enrichie en PS dans un modèle murin de colite chronique, dans lequel une réduction marquée des symptômes associés à la colite ulcéreuse a été déclarée ainsi qu'une amélioration du raccourcissement du côlon et des lésions de la muqueuse colique.

Une analyse de quatre essais cliniques en double aveugle, contrôlés par placebo, menés sur 519 sujets atteints d'HBP symptomatique et traités pendant 4 à 26 semaines, a permis de vérifier que le bêta-sitostérol entraînait une amélioration significative des symptômes urologiques et du débit urinaire chez ces patients^{352,353}.

Effets antidiabétiques. Des études ont identifié les PS comme des modulateurs clés du métabolisme du glucose, agissant sur l'activation de l'AMP-activated kinase (AMPK) ou des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) sur les voies de régulation transcriptionnelle (Zakłós-Szyda, 2015)⁴⁵⁰. Hwan et al. ont indiqué que la manipulation de cellules musculaires L6 par le β -sitostérol (20 μ M) augmente la captation du glucose par une translocation accrue de GLUT4 vers la membrane plasmique (Hwang et al., 2008)³⁶⁰. Chez des rats Zucker diabétiques gras supplémentés en 5-campesténone (0,6 %), une augmentation limitée de la glycémie a été observée après l'administration orale d'une concentration élevée de glucose et une réponse accrue à l'insuline (Konno et al., 2005)³⁷⁴. Une diminution significative de la glycémie avec inhibition concomitante de l'élimination du glucose dans l'urine a été observée (Konno et al., 2005)³⁷⁴.

Une diminution de l'élimination du glucose dans l'urine a été rapportée chez des souris db/db nourries avec 0,3 % de 5-campesténone après huit semaines (Suzuki et al., 2002)⁴³⁹.

Effets sur le microbiote. Un certain nombre d'études publiées récemment ont montré des effets intéressants, en particulier en ce qui concerne ses effets anti-hépriptiques et anti-hémolytiques et ses capacités neuroprotectrices et même modulatrices dans le microbiote. Dans une étude in vitro, Alvarez-Sala et ses collègues ont utilisé un mélange de PS sélectionné composé de β -sitostérol, de

campestérol, de stigmastérol ou de β -cryptoxanthine (β -Cx), et ont observé que l'utilisation de β -Cx conduisait à une augmentation du nombre et du volume des cellules érythrocytaires, à une hémolyse et à une déplétion en glutathion (GSH) sans surproduction de ROS et sans influx de Ca^{2+} intracellulaire (Alvarez-Sala et al., 2018d)³⁰⁸. D'autre part, le PS a empêché l'érythrocytose, réduit l'influx de Ca^{2+} , la surproduction de ROS, l'épuisement du GSH et l'hémolyse. Cependant, lorsque les deux composés bioactifs ont été cocubés, ils ont complètement empêché l'hémolyse, l'érythrocytose et l'épuisement du GSH, et peuvent donc être considérés comme des candidats prometteurs pour guérir la maladie associée à l'érythrocytose.

Dans une autre étude, Cuevas-Tena et al. (2018)³³⁶ ont évalué l'influence des stérols végétaux sur le microbiote intestinal et vice versa. Comme principaux résultats, les auteurs ont déclaré que les proportions de la famille Erysipelotrichaceae et Eubacterium étaient affectées par des stérols végétaux à forte dose, en même temps que le sitostérol et le stigmastérol diminuaient tandis que ses métabolites augmentaient. Dans le même temps, une faible conversion du TC a été constatée en présence de stérols végétaux. Par conséquent, les stérols végétaux peuvent être considérés comme favorisant l'abondance des espèces bénéfiques (Cuevas-Tena et al., 2018)³³⁶.

Le bêta-sitostérol est le phytostérol le plus utilisé pour le bien-être masculin. Il aide la prostate à trouver son équilibre et à préserver l'activité normale des muscles de la vessie.

L'action du bêta-sitostérol sur le tissu prostatique est due à plusieurs mécanismes synergiques :

- **Inhibition de la 5-alpha-réductase hépatique et prostatique**, responsable de la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone, cette dernière étant responsable de l'hypertrophie prostatique ;
- **Inhibition de l'aromatase prostatique** : la fonction principale de l'enzyme aromatase est la conversion des androgènes en œstrogènes. L'enzyme augmente le niveau de stéroïdes féminins dans l'organisme, réduisant la concentration d'androgènes. Sous l'influence de l'aromatase, la testostérone et l'androstènedione sont transformées en œstradiol et en estrone.
- **Inhibition de la Na,K-ATPase de la prostate** : des études in vitro sur le tissu prostatique hyperplasique indiquent que le L-sitostérol inhibe systématiquement, de 27,6 à 81,5 %, l'activité de l'enzyme Na,K-ATPase dans le tissu prostatique à une dose de 0,1 mg/ml. Ces résultats pourraient indiquer que l'inhibition de l'enzyme Na,K-ATPase est un mécanisme important pour expliquer l'action suppressive du L-sitostérol sur le métabolisme et la croissance des cellules hypertrophiques et/ou adénomateuses de la prostate humaine. En outre, cette substance réduit la liaison de l'EGF à ses récepteurs d'environ 53 % dans les cultures de tissu prostatique humain hypertrophique.

L'effet des produits phytopharmaceutiques sur l'HBP est controversé car aucun mécanisme d'action clair n'a été établi et leur effet a été attribué à des réponses placebo. Cependant, ces médicaments sont couramment prescrits⁹. Dans cette étude, les effets d'un phytomédicament typique, un extrait de plante dont la composition n'est pas exactement définie et qui peut varier d'une dose à l'autre, ont été étudiés. En outre, aucun mécanisme d'action biochimique exact n'a été établi pour les différents phytostérols du β -sitostérol. L'étude a été conçue conformément aux recommandations de la Conférence internationale de consensus sur le traitement de l'HBP qui s'est tenue à Paris en 1993¹⁰. Les résultats montrent un effet significatif du β -sitostérol chez les patients atteints d'HBP

symptomatique sur les symptômes, mesurés par le questionnaire de Boyarsky modifié. Les paramètres objectifs du débit urinaire ont également été améliorés davantage que dans le groupe placebo. Le finastéride, un inhibiteur de la 5-alpha-réductase, a réduit le volume de la prostate jusqu'à 30 % sur 12 mois et amélioré les scores de Boyarsky jusqu'à 4 points⁶, ce qui se situe dans la fourchette obtenue avec le β -sitostérol. Le finastéride a également augmenté le débit urinaire maximal de 1 à 3 ml/s en moyenne. L'augmentation a atteint 3-6 ml/s après 36 mois dans le cadre d'un suivi à long terme non contrôlé⁶, similaire à celle observée chez les patients traités pendant 6 mois par le β -sitostérol (5-2 [4-9] ml/s). Le débit médian et le volume urinaire résiduel se sont également améliorés. Cette amélioration a été obtenue avec le β -sitostérol sans réduction du volume de la prostate, démontrant une fois de plus que l'obstruction et les symptômes subjectifs ne sont pas nécessairement liés à la taille de la prostate. Il convient de noter que l'étude n'a porté que sur un petit nombre de patients et qu'elle n'a duré que 6 mois. On sait que les symptômes subjectifs et obstructifs peuvent varier au cours des 6 premiers mois suivant l'apparition initiale des symptômes chez les patients atteints d'HBP symptomatique, ce qui entraîne une amélioration substantielle chez de nombreux patients, même en l'absence de toute forme de traitement¹³. Les données issues d'études randomisées avec des agents bloquant les récepteurs alpha sont également comparables aux résultats obtenus. Jardin et al¹⁴ ont étudié l'alfuzosine chez 518 patients et ont rapporté une amélioration de 3 à 1 ml/sec du débit urinaire de pointe. La doxazosine, un inhibiteur des récepteurs alpha à longue durée d'action, a amélioré le débit de pointe de 1 à 5 ml/s dans une étude de Christensen et al¹⁵ et de 2 à 6 ml/s dans une étude de Chapple et al¹⁶.

Les meilleurs résultats ont été rapportés par Caine et al⁷ avec la phénoxybenzamine (amélioration du débit de pointe de 6-2 ml/s)⁷ et Martorana et al¹⁷ avec la prazosine (amélioration du débit de pointe de 6-9 ml/s). Cependant, ces deux études ont eu un suivi court de seulement 2 semaines et aucune évaluation du volume résiduel ou du score des symptômes n'a été rapportée. Contrairement au traitement au β -sitostérol, des effets indésirables tels que des vertiges, une baisse de la tension artérielle, une tachycardie ou des problèmes orthostatiques ont été fréquemment signalés. L'étude doit maintenant se concentrer sur l'évaluation des composés spécifiques du mélange β -sitostérol et des mécanismes biochimiques possibles. Les effets d'un traitement à long terme par le β -sitostérol doivent également être évalués.

Les données d'une revue systématique suggèrent que les B-sitostérols améliorent les symptômes urinaires et les mesures de débit et sont associés à peu d'effets indésirables. Les caractéristiques de base des participants (âge, volume de la prostate, débit urinaire maximal et score à l'échelle des symptômes) étaient comparables à celles d'études et de méta-analyses antérieures portant sur la prise en charge pharmacologique de l'HBP (Boyle 1996). L'ampleur de l'effet du traitement en ce qui concerne les symptômes urologiques et le débit est considérée comme cliniquement pertinente et similaire aux effets rapportés avec d'autres agents pharmacologiques dans des études contrôlées par placebo (Chapple 1996, Roehrborn 1996). Bien que toutes les études aient utilisé une méthode en double aveugle, la qualité de la dissimulation de la répartition du traitement a été jugée adéquate dans une étude (Berges 1995) et peu claire dans trois autres (Kadow 1986 ; Fischer 1993 ; Klippel 1997). Les études ont utilisé des doses et des préparations différentes de B-sitostérol. À ce jour, les doses et préparations standardisées de B-sitostérol n'ont pas été clairement établies. Bien que le B-

sitostérol soit le composant actif présumé, cela n'a pas été clairement démontré. La seule étude (Kadow 1986) qui a utilisé 100 % de B-sitostérol-B-D-glucoside (WA184) n'a montré aucune amélioration des mesures du débit urinaire et n'a fourni aucune information sur les symptômes des voies urinaires inférieures. La durée du traitement était courte, aucune étude n'ayant duré plus de 26 semaines, et moins de 600 hommes ont été évalués. Par conséquent, l'efficacité et la sécurité à long terme des B-sitostérols, ainsi que leur efficacité dans la prévention des complications de l'HBP, comme la rétention urinaire aiguë ou la nécessité d'un traitement de l'HBP, ne sont pas connues. Seules deux études ont rapporté les résultats d'échelles de symptômes urologiques standardisées et validées (Berges 1995 ; Klippel 1997). Les résultats secondaires étaient disponibles dans la plupart des études, mais pas dans toutes.

Effets chimiopréventifs. Plusieurs études ont montré que les PS (phytostérols) possèdent des propriétés antitumorales grâce à leur interaction avec diverses cibles et voies cellulaires.

Le bêta-sitostérol s'est révélé efficace dans le traitement du cancer colorectal en fonction de la dose administrée. La supplémentation en β -sitostérol a réduit le nombre de cryptes aberrantes et la multiplicité des cryptes chez des rats soumis à l'administration de 1,2-diméthylhydrazine (DMH) sans exercer d'effets toxiques et a également atténué l'expression de la β -caténine et de l'antigène nucléaire des cellules proliférantes (PCNA) dans les cellules de carcinome intestinal humain (Baskar et al., 2010)³¹³. Diverses expériences ont également révélé que la supplémentation en β -sitostérol est efficace sur les cellules cancéreuses du sein MCF-7 et MDA-MB-²³¹ en déclenchant l'apoptose par l'augmentation de l'expression de la protéine Fas, de la caspase 8 et du ligand induisant l'apoptose lié au facteur de nécrose tumorale (TRAIL) (Daniel et al., 2001³³⁸ ; Awad et al., 2007³¹⁰ ; Herbst et al., 2010³⁵⁸). Awad et al. (2000)³¹¹ ont observé que le β -sitostérol stimulait l'apoptose dans les cellules MDA-MB-²³¹ et réduisait la taille des tumeurs par un processus indépendant de la signalisation des œstrogènes. Dans une autre étude, une supplémentation alimentaire en PS a réduit les lésions hyperplasiques mammaires et la charge tumorale totale chez les souris femelles nourries avec un régime riche en graisses, mais pas chez celles nourries avec un régime pauvre en graisses. Cela s'explique en partie par les propriétés d'oxydation des lipoprotéines et de prévention de l'inflammation des PS, qui se sont avérées cruciales pour l'expansion des tumeurs (Llaverias et al., 2013)³⁸⁰. Le β -sitostérol et le daucostérol identifiés dans *Grewia tiliaefolia*, seuls ou en combinaison, avaient le potentiel de promouvoir la mort apoptotique des cellules cancéreuses du poumon A549 en arrêtant le cycle cellulaire dans la phase G2/M (Rajavel et al., 2017)⁴¹⁶. Il a également été constaté que le β -sitostérol induit une réduction significative de la viabilité cellulaire dans les cellules cancéreuses du col de l'utérus (HeLa) dans une approche liée à la dose en interférant avec la fragmentation de l'ADN par l'apparition d'une population de cellules sub-G1 (Alvarez-Sala et al., 2019)³⁰³. Cilla et ses collègues (Cilla et al., 2015)³³⁴ dans une étude menée sur des cellules Caco-2 ont déclaré que le PS et le β -Cx, utilisés seuls ou en combinaison, réduisaient significativement la viabilité cellulaire par l'apoptose induite par la voie mitochondriale. Comme principaux déclencheurs, les auteurs ont signalé la déphosphorylation de BAD, la dépolarisation mitochondriale et le clivage PARP dépendant de la caspase 3, ainsi que l'afflux de Ca^{2+} intracellulaire et l'augmentation des niveaux de ROS. Des résultats similaires ont été confirmés par López-García et ses collègues (López-García et al., 2017)³⁸¹, qui ont constaté que le PS déclenche l'arrêt du cycle cellulaire dans la phase G0/G1 et la nécrose cellulaire dans les cellules Caco-2. De même, Alvarez-Sala et ses collègues (Alvarez-Sala et al.,

2018a)³⁰⁵, s'intéressant à l'impact des PS sur les cellules cancéreuses du côlon (lignées cellulaires Caco-2 et HT-29) utilisées en association avec le 5-fluorouracile, ont affirmé un arrêt prononcé du cycle cellulaire en phase S, l'induction de l'apoptose et l'augmentation de l'activation des caspases.

Bibliographie Phytostérols

- Berges RR, Windeler J, Trampisch HJ, Senge T. Randomized placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol in patient with benign prostatic hyperplasia. Beta-sitosterol Study Group. *Lancet*. 1995; 345: 1529-1532.
- 1 Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1994; 132:474-79.
- 2 Lytton B, Emery JM, Howard BM. The incidence of benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1968; 99: 639-45.
- 3 Fowler FJ, Wenneberg JE, Timothy RP, et al. Symptom status and quality of life following prostatectomy. *JAMA* 1988; 259: 3018-22.
- 4 Lepor H. Role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1990; 3 (suppl): 75-84.
- 5 McConnell JD, Wilson JD, George FW, et al. An inhibitor of 5-alpha-reductase, MK-906, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1989; 141: 239.
- 6 Finasteride Study Group. Finasteride (MK-906) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1993; 22: 291-99.
- 7 Caine M, Perlberg S, Meretyk S. A placebo-controlled double-blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction. *Br J Urol* 1978; 50: 551-54.
- 8 Jardin A, Bensadoun H, Delauvauche-Cavallier MC, Attali P. Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. The BPH-ALF Group. *Lancet* 1991; 337: 1457-61.
- 9 Dreikorn K, Richter R, Schonhofer PS. Konservative, nicht-hormonelle Behandlung der benignen Prostatahyperplasie. *Urologe* 1990; 29: 8-16.
- 10 Aso Y, Boccon-Gibob L, Brendler CB, et al. Clinical research criteria. In: Cockett AT, Aso Y, Chatelain C, Denis L, Griffith K, Murphy G, eds. *Proceedings of the second international consultation on benign prostatic hyperplasia (BPH)*. Paris: SCI, 1993: 345-55.
- 11 Boyarsky S. Guide lines for investigation of benign prostatic hypertrophy. *Trans Am Assoc Gen Urin Surg* 1977; 68: 29-32.
- 12 Cockett AT, Aso Y, Denis L, Khoury S. The international prostate symptom score (I-PSS) and quality of life assessment. In: *Proceedings of the international consultation of benign prostatic hyperplasia*. Paris 1991: 280-81.
- 13 Schulze H, Berges RR, Paschold K, Senge Th. Neue Therapien & zugehörige bei der benignen Prostatahyperplasie. *Urologe* 1992; 31: 8-13.
- 14 Jardin A, Bensadoun H, Delauvauche-Cavallier MC, Attali P. Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. The BPH-ALF Group. *Lancet* 1991; 337: 1457-61.
- 15 Christensen MM, Bendix Holme J, Rasmussen PC, et al. Doxazosin treatment in patients with obstruction. A double blind placebo-controlled study. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27: 39-44.
- 16 Chapple CR, Carter P, Christmas TJ, et al. A three month double-blind study of Doxazosin as treatment of benign prostatic bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 1994; 74: 471-77.
- 17 Martorana G, Giberti C, Damonte P. The effect of prazosin in benign prostatic hypertrophy: a placebo-controlled double-blind study. *IRCS Med Sci* 1984; 12: 11-12.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8407049/>
 Cochrane Database Syst Rev. 1999 Jul; 1999(3): CD001043. Published online 1999 Jul 26. doi: 10.1002/14651858.CD001043. PMID: 10796740 - Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia - Timothy J Wilt, Areef Ishani, Roderick MacDonald, Gerold Stark, Cynthia D Mulrow, Joseph Lau, and Cochrane Urology Group
- Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996;48:398-405.
- Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, Boeminghaus F, Ypma AF, Abrams P. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha-1A-adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). *European Tamsulosin Study Group. Eur Urol* 1996;29(2):155-67.
- Roehrborn CG, Siegel R. Safety and efficacy of doxazosin in benign prostatic hyperplasia: A pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies. *Urology* 1996;48:406-15.
- Berges RR, Windeler J, Trampisch HJ, Senge T. Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. Beta-sitosterol Study Group. *Lancet* 1995;345(8964):1529-32.
- Kadow C, Abrams PH. A double-blind trial of the effect of beta-sitosterol glucoside (WA184) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1986;12(3):187-9.
- Fischer A, Jurincic-Winkler CD, Klippel KF. Conservative treatment of benign prostatic hyperplasia with high-dosage beta-sitosterol (65 mg): results of a placebo-controlled double-blind study. *Uroscop* 1993;1:12-20.
- Klippel KF, Hiltl DM, Schipp B. A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1997;80:427-32.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7841260/>
 Front Pharmacol. 2020; 11: 599959. Published online 2021 Jan 14. doi: 10.3389/fphar.2020.599959. PMID: 33519459
- Phytosterols: From Preclinical Evidence to Potential Clinical Applications - Bahare Salehi, Cristina Quispe, Javad Sharifi-Rad, Natália Cruz-

Martins, Manisha Nigam, Abhay Prakash Mishra, Dmitry Alexeevich Konovalov, Valeriya Orobinskaya, Ibrahim M. Abu-Reidah, Wissam Zam, Farukh Sharopov, Tommaso Venneri, Raffaele Capasso, Wirginia Kukula-Koch, Anna Wawruszak, and Wojciech Koch.

302. Aldini R., Micucci M., Cevenini M., Fato R., Bergamini C., Nanni C., et al. (2014). Antiinflammatory effect of phytosterols in experimental murine colitis model: prevention, induction, remission study. *PloS One* 9, e108112 10.1371/journal.pone.0108112
303. Alvarez-Sala A., Attanzio A., Tesoriere L., Garcia-Llatas G., Barberá R., Cilla A. (2019). Apoptotic effect of a phytosterol-ingredient and its main phytosterol (β -sitosterol) in human cancer cell lines. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 70, 323–334. 10.1080/09637486.2018.1511689
305. Alvarez-Sala A., Ávila-Gálvez M. Á., Cilla A., Barberá R., Garcia-Llatas G., Espín J. C., et al. (2018a). Physiological concentrations of phytosterols enhance the apoptotic effects of 5-fluorouracil in colon cancer cells. *J. Funct. Foods* 49, 52–60. 10.1016/j.jff.2018.08.016
308. Alvarez-Sala A., López-García G., Attanzio A., Tesoriere L., Cilla A., Barberá R., et al. (2018d). Effects of plant sterols or β -cryptoxanthin at physiological serum concentrations on suicidal erythrocyte death. *J. Agric. Food Chem.* 66, 1157–1166. 10.1021/acs.jafc.7b05575
310. Awad A. B., Chinnam M., Fink C. S., Bradford P. G. (2007). beta-Sitosterol activates Fas signaling in human breast cancer cells. *Phytomedicine* 14, 747–754. 10.1016/j.phymed.2007.01.003
311. Awad A. B., Downie A., Fink C. S., Kim U. (2000). Dietary phytosterol inhibits the growth and metastasis of MDA-MB-231 human breast cancer cells grown in SCID mice. *Anticancer Res.* 20, 821–824.
313. Baskar A. A., Ignacimuthu S., Paulraj G. M., Al Numair K. S. (2010). Chemopreventive potential of beta-Sitosterol in experimental colon cancer model--an in vitro and in vivo study. *BMC Compl. Alternative Med.* 10, 24 10.1186/1472-6882-10-24
324. Brufau G., Canela M. A., Rafecas M. (2007). Phytosterols, but not pectin, added to a high-saturated-fat diet modify saturated fatty acid excretion in relation to chain length. *J. Nutr. Biochem.* 18, 580–586. 10.1016/j.jnutbio.2006.10.003
326. Brüll F., Mensink R. (2009). Plant sterols: functional lipids in immune function and inflammation?. *Clin. Lipidol.* 4, 355–365. 10.2217/clp.09.26
328. Calpe-Berdiel L., Escolà-Gil J. C., Benítez S., Bancells C., González-Sastre F., Palomer X., et al. (2007). Dietary phytosterols modulate T-helper immune response but do not induce apparent anti-inflammatory effects in a mouse model of acute, aseptic inflammation. *Life Sci.* 80, 1951–1956. 10.1016/j.lfs.2007.02.032
334. Cilla A., Attanzio A., Barberá R., Tesoriere L., Livrea M. A. (2015). Anti-proliferative effect of main dietary phytosterols and β -cryptoxanthin alone or combined in human colon cancer Caco-2 cells through cytosolic Ca²⁺ – and oxidative stress-induced apoptosis. *J. Funct. Foods* 12, 282–293. 10.1016/j.jff.2014.12.001
336. Cuevas-Tena M., Gómez Del Pulgar E. M., Benítez-Páez A., Sanz Y., Alegría A., Lagarda M. J. (2018). Plant sterols and human gut microbiota relationship: an in vitro colonic fermentation study. *J. Funct. Foods* 44, 322–329. 10.1016/j.jff.2018.03.023
338. Daniel P. T., Wieder T., Sturm I., Schulze-Osthoff K. (2001). The kiss of death: promises and failures of death receptors and ligands in cancer therapy. *Leukemia* 15, 1022–1032. 10.1038/sj.leu.2402169
352. Berges RR, Windeler J, Trampisch HJ, Senge T. Randomized placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol in patient with benign prostatic hyperplasia. *Beta-sitosterol Study Group. Lancet.* 1995; 345: 1529-1532.
353. Kobayashi Y, Sugaya Y, Tokue A. [Clinical effects of beta-sitosterol (phytosterol) on benign prostatic hyperplasia: preliminary study.] [Article in Japanese.] *Hinyokika Kyo.* 1998; 44:865-868.
354. Nonne n L, Dutta P, Lia A, Andersson H. Soy sterol esters and beta-sitostanoil ester as inhibitors of cholesterol absorption in human small bowel. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71:908-913.
358. Herbst R. S., Eckhardt S. G., Kurzrock R., Ebbinghaus S., O'dwyer P. J., Gordon M. S., et al. (2010). Phase I dose-escalation study of recombinant human Apo2L/TRAIL, a dual proapoptotic receptor agonist, in patients with advanced cancer. *J. Clin. Oncol.* 28, 2839–2846. 10.1200/JCO.2009.25.1991
360. Hwang S. L., Kim H. N., Jung H. H., Kim J. E., Choi D. K., Hur J. M., et al. (2008). Beneficial effects of beta-sitosterol on glucose and lipid metabolism in L6 myotube cells are mediated by AMP-activated protein kinase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 377, 1253–1258. 10.1016/j.bbrc.2008.10.136
361. Iaccarino N., Amato J., Pagano B., Di Porzio A., Micucci M., Bolelli L., et al. (2019). Impact of phytosterols on liver and distal colon metabolome in experimental murine colitis model: an explorative study. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* 34, 1041–1050. 10.1080/14756366.2019.1611802
367. Jessup W., Herman A., Chapman J. (2008). Phytosterols in cardiovascular disease:innocuous dietary components,or accelerators of atherosclerosis?. *Future Lipidol.* 3, 301–310. 10.2217/17460875.3.3.301
374. Konno R., Kaneko Y., Suzuki K., Matsui Y. (2005). Effect of 5-Campestenone (24-methylcholest-5-en-3-one) on Zucker diabetic fatty rats as a type 2 diabetes mellitus model. *Horm. Metab. Res.* 37, 79–83. 10.1055/s-2005-861171
380. Llaverias G., Escolà-Gil J. C., Lerma E., Julve J., Pons C., Cabré A., et al. (2013). Phytosterols inhibit the tumor growth and lipoprotein oxidizability induced by a high-fat diet in mice with inherited breast cancer. *J. Nutr. Biochem.* 24, 39–48. 10.1016/j.jnutbio.2012.01.007
381. López-García G., Cilla A., Barberá R., Alegría A. (2017). Antiproliferative effect of plant sterols at colonic concentrations on Caco-2 cells. *J. Funct. Foods* 39, 84–90. 10.1016/j.jff.2017.10.006
382. López-García G., Cilla A., Barberá R., Alegría A. (2020). Anti-inflammatory and cytoprotective effect of plant sterol and galactooligosaccharides-enriched beverages in caco-2 cells. *J. Agric. Food Chem.* 68, 1862–1870. 10.1021/acs.jafc.9b03025
383. López-García G., Cilla A., Barberá R., Alegría A., Recio M. C. (2019). Effect of a milk-based fruit beverage enriched with plant sterols and/or galactooligosaccharides in a murine chronic colitis model. *Foods* 8, 114 10.3390/foods8040114
392. Moghadasian M. H. (2000). Pharmacological properties of plant sterols in vivo and in vitro observations. *Life Sci.* 67, 605–615. 10.1016/s0024-3205(00)00665-2

394. Nashed B., Yeganeh B., Hayglass K. T., Moghadasian M. H. (2005). Antiatherogenic effects of dietary plant sterols are associated with inhibition of proinflammatory cytokine production in Apo E-KO mice. *J. Nutr.* 135, 2438–2444. 10.1093/jn/135.10.2438
403. Pan X., Zhang Y., Wang L., Hussain M. M. (2010). Diurnal regulation of MTP and plasma triglyceride by CLOCK is mediated by SHP. *Cell Metabol.* 12, 174–186. 10.1016/j.cmet.2010.05.014
409. Pinderski L. J., Fischbein M. P., Subbanagounder G., Fishbein M. C., Kubo N., Cheroutre H., et al. (2002). Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient Mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes. *Circ. Res.* 90, 1064–1071. 10.1161/01.res.0000018941.10726.fa
416. Rajavel T., Mohankumar R., Archunan G., Ruckmani K., Devi K. P. (2017). Beta sitosterol and Daucosterol (phytosterols identified in *Grewia tiliaefolia*) perturbs cell cycle and induces apoptotic cell death in A549 cells. *Sci. Rep.* 7, 3418 10.1038/s41598-017-03511-4
418. Rideout T. C., Marinangeli C. P., Harding S. V. (2015a). Triglyceride-lowering response to plant sterol and stanol consumption. *J. AOAC Int.* 98, 707–715. 10.5740/jaoacint.SGERideout
419. Rideout T. C., Movsesian C., Tsai Y. T., Iqbal A., Raslawsky A., Patel M. S. (2015b). Maternal phytosterol supplementation during pregnancy and lactation modulates lipid and lipoprotein response in offspring of apoE-deficient mice. *J. Nutr.* 145, 1728–1734. 10.3945/jn.115.215061
420. Rideout T. C., Ramprasath V., Griffin J. D., Browne R. W., Harding S. V., Jones P. J. (2014). Phytosterols protect against diet-induced hypertriglyceridemia in Syrian golden hamsters. *Lipids Health Dis.* 13, 5 10.1186/1476-511X-13-5
422. Rui X., Wenfang L., Jing C., Meng C., Chengcheng D., Jiqu X., et al. (2017). Neuroprotective effects of phytosterol esters against high cholesterol-induced cognitive deficits in aged rat. *Food Funct* 8, 1323–1332. 10.1039/c6fo01656a
430. Schonewille M., Brufau G., Shiri-Sverdlov R., Groen A. K., Plat J. (2014). Serum TG-lowering properties of plant sterols and stanols are associated with decreased hepatic VLDL secretion. *J. Lipid Res.* 55, 2554–2561. 10.1194/jlr.M052407
434. Shariq B., Zulhabri O., Hamid K., Sundus B., Mehwish H., Sakina R., et al. (2015). Evaluation of anti-atherosclerotic activity of virgin coconut oil in male wistar rats against high lipid and high carbohydrate diet induced atherosclerosis. *UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences* 3, 10–14. 10.20510/ukjpb/3/i2/89339
439. Suzuki K., Tanaka M., Konno R., Kaneko Y. (2002). Effects of 5-campestenone (24-methylcholest-5-en-3-one) on the type 2 diabetes mellitus model animal C57BL/Ksj-db/db mice. *Horm. Metab. Res.* 34, 121–126. 10.1055/s-2002-23194
443. Van Rensburg S. J., Daniels W. M., Van Zyl J. M., Taljaard J. J. (2000). A comparative study of the effects of cholesterol, beta-sitosterol, beta-sitosterol glucoside, dehydroepiandrosterone sulphate and melatonin on in vitro lipid peroxidation. *Metab. Brain Dis.* 15, 257–265. 10.1023/a:1011167023695
444. Vilahur G., Ben-Aicha S., Diaz-Riera E., Badimon L., Padró T. (2019). Phytosterols and inflammation. *Curr. Med. Chem.* 26, 6724–6734. 10.2174/0929867325666180622151438
449. Xu Z., Le K., Moghadasian M. H. (2008). Long-term phytosterol treatment alters gene expression in the liver of apo E-deficient mice. *J. Nutr. Biochem.* 19, 545–554. 10.1016/j.jnutbio.2007.06.012
450. Zakłós-Szyda M. (2015). Phytosterols in type 2 diabetes and obesity – molecular mechanisms of action. *Research Signpost*.
- Kobayashi Y, Sugaya Y, Tokue A.
[Clinical effects of beta-sitosterol (phytosterol) on benign prostatic hyperplasia: preliminary study.] [Article in Japanese.] *Hinyokika Kyo.* 1998; 44:865-868.
Nonne n L, Dutta P, Lia A, Andersson H.
- Soy sterol esters and beta-sitostanoi ester as inhibitors of cholesterol absorption in human small bowel. *Am J din Nutr.* 2000; 71:908-913.
- Wilt TJ, Mac Donaid R, Ishani A.
Beta-sitosterol for thè treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BMUInt* 1999; 83:976-983.
Von Holtz RL, Fink CS, Awad AB.
Beta-sitosterol activates thè sphingomyelin cycle and induces apoptosis in LNCaP human prostate cancer cells. *Nutr Cancer.* 1998; 32:8-12.

BERBERINE

Description

Nom botanique : *Berberis aristata* DC.

Famille : Berberidaceae

Parties utilisées : écorce des branches

Caractéristiques : arbuste épineux dressé de 2 à 3 m de hauteur. C'est une plante ligneuse ; la couleur de l'écorce varie du jaune au brun à l'extérieur et au jaune foncé à l'intérieur. L'écorce est recouverte d'épines à trois branches, qui sont des feuilles modifiées, et qui peuvent être enlevées à la main par bandes longitudinales. Les feuilles sont disposées en touffes de cinq à huit et mesurent environ 4,9 cm de long et 1,8 cm de large. Les feuilles sont vert foncé sur la face dorsale et vert clair sur la face ventrale. Les feuilles sont simples avec des nervures pennées. Les feuilles ont une texture coriace et sont dentées, avec plusieurs petites indentations le long du bord de la feuille. Les fleurs jaunes qui se développent sont complètes et hermaphrodites. Le diamètre moyen d'une fleur complètement ouverte est de 12,5 mm. Les fleurs forment une inflorescence en forme de racème, 11 à 16 fleurs par racème, disposées le long d'une tige centrale. La fleur est polyseptique, avec trois grands et trois petits sépales, et polypétale, avec six pétales au total. La plante produit des grappes de baies succulentes, acides, comestibles, rouge vif, aux propriétés médicinales. Les baies mesurent environ 7 mm de long, 4 mm de diamètre et pèsent environ 227 mg.

Habitat : zones montagneuses de l'Inde, du Népal et du Sri Lanka, puis propagation dans toute l'Asie et l'Europe.

Tradition herboriste/ populaire : Traditionnellement, *B. aristata* est connue pour ses propriétés Lekhaniya, qui réduit la toxicité et les graisses superflues, Arshoghna - anti-hémorroïdaire, Stanyasodhana - purifiant du lactode, Ropana - cicatrisant, Svedala - favorise la transpiration, Rasayana - rajeunissant, Kandughna - anti-démangeaisons et peut également être utilisé pour traiter les affections cutanées. *B. aristata*, c'est-à-dire Daruharidra, possède des propriétés similaires à celles du curcuma, c'est-à-dire Haridra ; c'est pourquoi les deux plantes ont été mentionnées ensemble sous le nom de Haridra dvaya, ce qui signifie deux Haridras, c'est-à-dire Haridra et Daruharidra. Il s'agit d'un produit important de la médecine populaire indienne, utilisé pour les allergies, les troubles métaboliques, l'ophtalmie et d'autres maladies des yeux, ainsi que comme laxatif. C'est l'une des 73 plantes traditionnellement utilisées pour traiter les maladies de la peau au Népal et dans les villages environnants. Une formulation multi-herbale contenant *B. aristata* est utilisée pour traiter les hémorroïdes dans certaines zones rurales de l'Inde. L'activité anti-ostéoporose traditionnelle de *B. aristata* a été confirmée lorsque des rats ovariectomisés (OVX) ont été testés avec l'extrait aqueux de méthanol de la plante. Ces résultats suggèrent que l'utilisation ethnobotanique peut être poursuivie dans le traitement de l'ostéoporose, des douleurs articulaires et de la ménopause. Des études ethnobotaniques indiquent que le Rasaut - décoction de feuilles de *B. aristata* - est utilisé comme alternative et comme désobstruant et qu'il est couramment utilisé pour traiter les maladies de la peau, la ménorragie, la diarrhée, le choléra, la jaunisse, les infections des yeux et des oreilles, et les infections des voies urinaires. La décoction présente également des activités antibactériennes,

antifongiques, anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. Des décoctions de ses racines sont utilisées pour traiter les maladies oculaires dans les communautés Bhotiya des chaînes himalayennes en Inde. En outre, les communautés tribales Malani de l'Himachal Pradesh, en Inde, l'utilisent pour traiter les maladies de la peau, la jaunisse, les hémorroïdes et la malaria. Ses fruits sont consommés comme laxatifs et antiscorbutiques. Dans l'Himalaya Garhwal, *B. aristata* est utilisée comme psycho médecine pour traiter l'exorcisme chez les enfants. La racine de la plante est utile dans le traitement de la jaunisse. Au Népal, les fruits et le jus des feuilles de la plante sont utilisés pour traiter la diarrhée et la dysenterie, tandis que l'écorce et la décoction de la racine sont utilisées pour traiter la jaunisse et la fièvre. Certaines tribus himalayennes vivant à Sikkim et Darjeeling en Inde utilisent l'extrait de la plante comme antidiabétique et antihépatopathique¹.

Principaux constituants : Les alcaloïdes sont le principal type de phytoconstituants trouvés dans *B. aristata*. L'écorce de la racine de la plante contient un alcaloïde protoberbérine, la karachine, ainsi que de l'aromoline, de l'oxybérine, de l'oxyacanthine, de la berbamine et du chlorure de berbérine. Des alcaloïdes tels que la pakistanine, la 1-O-méthylpakistanine, le chlorure de pseudopalmatine et le chlorure de pseudoberbérine ont été isolés de l'écorce de la plante. Un autre alcaloïde, la taxilamine, a également été obtenu à partir de cette plante. L'extraction alcoolique de l'écorce pulvérisée de *B. aristata*, après concentration et filtration, a donné de la berbérine, de la tétrahdropalmatine, de la tétrahydroberbérine palmatine et du chlorure de palmatine ou des mélanges de ces substances. L'extrait éthanolique du bois de cœur de *B. aristata* révèle la présence de n-docosane, qui est un hydrocarbure aliphatique. Le premier précurseur de la formation de ces alcaloïdes végétaux est un acide aminé, la L-tyrosine. La tyrosine est métabolisée directement en dopamine par l'enzyme appelée tyrosine hydroxylase. Des expériences ont montré que la dopamine et le p-hydroxyphénylacétaldéhyde (tous deux dérivés de la tyrosine) subissent une condensation pour donner de la norcoclaurine, qui est ensuite convertie en N-méthylclaurine par la formation d'un intermédiaire, la coclaurine. Le couplage de l'oxydation phénolique des alcaloïdes de la bezylisoquinoline tels que la Nméthylcoclaurine donne lieu à la formation d'alcaloïdes de la bisbenzylisoquinoline, à savoir l'oxyanthine, l'aromoline et la berbamine. La 3'-Hydroxylation de la N-méthylcoclaurine donne lieu à la formation de la 3'-hydroxy-N-méthylclaurine et la 4'-O-méthylation de la 3'-hydroxy-N-méthylclaurine par la 4'-OMéthyltransférase forme l'intermédiaire important appelé S-reticuline. La S-reticuline est un intermédiaire central qui donne lieu à la formation de la berbérine, de la palmatine, de l'oxystérine, du chlorure de palmatine, de la karachine et de la taxylamine.

La berbérine est l'un des principaux alcaloïdes présents dans la *B. aristata*, qui possède d'importantes activités pharmaceutiques. Des études sur les micronutriments et la concentration en métaux lourds ont montré la présence de métaux tels que le cadmium, le plomb, le chrome, le zinc, le fer et le manganèse dans le rhizome de la plante. Diverses études expérimentales et expériences cliniques attribuent à la berbérine des propriétés.

Activité hypolipémiante et cardiovasculaire. Selon une revue de 11 études, la supplémentation en berbérine peut¹² : réduire le cholestérol total de 0,61 mmol/L (24 mg/dL) ; réduire le "mauvais"

cholestérol LDL de 0,65 mmol/L (25 mg/dL) ; réduire les triglycérides sanguins de 0,50 mmol/L (44 mg/dL) ; augmenter le "bon" cholestérol HDL de 0,05 mmol/L (2 mg/dL).

La berbérine peut être utilisée comme traitement hypolipidémique alternatif pour les patients qui ne tolèrent pas les statines¹⁰. En effet, la berbérine réduit les taux de triglycérides et la tension artérielle ainsi que le cholestérol total et le cholestérol LDL, contribuant ainsi à réduire le risque de maladies cardiaques^{11,12,13,14}.

Dans une étude menée auprès de patients souffrant d'hypercholestérolémie, la supplémentation en berbérine a permis de réduire de manière significative le cholestérol total, les triglycérides et le cholestérol LDL¹⁴. L'administration orale de berbérine (BBR) à 32 patients hypercholestérolémiques pendant 3 mois a réduit le cholestérol sérique de 29 %, les triglycérides de 35 % et le cholestérol LDL de 25 %. Le traitement de hamsters hyperlipidémiques par le BBR a réduit le cholestérol sérique de 40 % et le cholestérol LDL de 42 %, avec une augmentation de 3,5 fois de l'ARNm LDLR hépatique et une augmentation de 2,6 fois de la protéine LDLR hépatique. En utilisant des cellules d'hépatome humain, il a été démontré que le BBR augmente l'expression du LDLR indépendamment des protéines de liaison aux éléments régulateurs des stérols, mais qu'il dépend de l'activation de l'ERK. La BBR augmente l'expression du LDLR par un mécanisme post-transcriptionnel qui stabilise l'ARNm. En utilisant un système hétérologue avec la luciférase comme rapporteur, nous identifions en outre la section 5' proximale de la région 3' non traduite de l'ARNm du LDLR responsable de l'effet régulateur de la BBR. Ces résultats montrent que le BBR est un nouveau remède hypolipidémique dont le mécanisme d'action est différent de celui des statines. Il a également été démontré qu'elle réduisait de 13 à 15 % l'apolipoprotéine B, qui est un facteur de risque cardiovasculaire très important^{15,16}.

Dans une étude, la berbérine (BERB) seule et une combinaison (COMB) de berbérine avec du policosanol, de l'extrait de levure rouge contenant de la monacoline, de l'acide folique et de l'astaxanthine ont été administrées quotidiennement par voie orale pendant 4 semaines à 40 sujets présentant une dyslipidémie modérée, répartis en deux groupes parallèles de 20 sujets chacun. Le cholestérol total (TC), le LDL, le HDL, le Non HDL, l'ApoB, l'ApoA, le Lp(a) et les triglycérides (TG) ont été mesurés avant et à la fin des traitements. Le BERB et le COMB ont réduit de manière significative les TC (de 16 % et 20 % respectivement), les LDL (de 20 % et 25 %), l'ApoB (de 15 % et 29 %) et les TG (de 22 % et 26 %) et ont augmenté les HDL (de 6,6 % et 5,1 % respectivement). Aucun effet indésirable ni aucune modification des transaminases hépatiques ou de la CPK n'ont été observés. En conclusion, les compléments alimentaires contenant des produits naturels tels que la berbérine, le policosanol, les extraits de levure rouge, l'acide folique et l'astaxanthine pourraient constituer un soutien utile aux changements de régime et de mode de vie visant à corriger la dyslipidémie et à réduire le risque cardiovasculaire chez les sujets présentant une dyslipidémie mixte modérée. Selon une vaste méta-analyse de recherches cliniques¹¹, les suppléments à base de berbérine combinés à un traitement conventionnel (amlodipine) réduisent la tension artérielle systolique après 2 mois. L'association réduirait la pression artérielle maximale de 5 mmHg et la pression artérielle minimale de 2 mmHg par rapport au traitement médicamenteux seul.

Vingt-sept essais cliniques contrôlés et randomisés ont inclus 2 569 patients. Sept sous-groupes ont été créés dans la méta-analyse réalisée : berbérine contre placebo ou berbérine avec intervention intensive sur le mode de vie contre intervention intensive sur le mode de vie seule ; berbérine associée à un hypoglycémiant oral contre hypoglycémiant seul ; berbérine contre hypoglycémiant oral ; berbérine associée à des médicaments hypolipidémiques oraux contre médicaments hypolipidémiques seuls ; berbérine contre médicaments hypotenseurs oraux ; berbérine associée à des médicaments hypotenseurs oraux contre médicaments hypotenseurs ; berbérine contre médicaments hypotenseurs oraux. Dans le traitement du diabète sucré de type 2, il a été constaté que la berbérine associée à une intervention sur le mode de vie tendait à réduire les taux de glycémie, de PPG et d'HbA1c par rapport à une intervention sur le mode de vie seule ou à un placebo ; de même que la berbérine associée à des médicaments hypoglycémians oraux par rapport aux mêmes médicaments hypoglycémians ; mais il n'y avait pas de signification statistique entre la berbérine et les médicaments hypoglycémians oraux. En ce qui concerne le traitement de l'hyperlipidémie, la berbérine associée à une intervention sur le mode de vie était meilleure que l'intervention sur le mode de vie, la berbérine associée à des médicaments hypolipidémiques oraux était meilleure que les médicaments hypolipidémiques seuls pour réduire les taux de TC et de LDL-C et augmenter le taux de HDL-C.

Dans l'étude comparative entre la berbérine et les médicaments hypolipidémiques oraux, il n'y avait pas de signification statistique dans la réduction des niveaux de TG et de LDL-C, mais la berbérine a montré un meilleur effet dans la réduction du niveau de TG et l'augmentation du niveau de HDL-C. Dans le traitement de l'hypertension, la berbérine associée à une intervention sur le mode de vie a eu tendance à réduire la tension artérielle davantage que l'intervention sur le mode de vie ou le placebo seul.

La même chose s'est produite lorsque la berbérine associée à un hypotenseur oral a été comparée au même hypotenseur. Il est à noter qu'aucune réaction indésirable grave n'a été signalée dans les 27 essais. L'étude indique donc que la berbérine a des effets thérapeutiques comparables sur le diabète de type 2, l'hyperlipidémie et l'hypertension sans effets secondaires graves.

La berbérine (1,2-2,0 g/jour), associée à plusieurs thérapies conventionnelles, a amélioré la qualité de vie - capacité d'exercice et réduction de la fatigue - et réduit les taux de mortalité chez 156 patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive chronique¹⁷.

Activité hépatoprotectrice. L'effet de la *B. aristata* (Daruharidra) a été testé sur la perméabilité hydraulique de l'eau en présence de sels biliaires au moyen d'un modèle de transport cellulaire, qui a montré la prévention de l'effet toxique des sels biliaires dans divers troubles hépatiques au moyen de propriétés stabilisatrices de la membrane cellulaire²⁵. On a observé qu'une formulation contenant de la *B. aristata* réduisait le taux d'infection de l'amibiase hépatique testée en évaluant l'abcès hépatique amibien expérimental chez des hamsters dorés et dans des études d'immunomodulation²⁶. La plante a également été testée pour les troubles hépatobiliaires et a permis de réduire l'augmentation causée par l'acétaminophène des taux sériques de phosphatase alcaline, de GOT (transaminase glutamique oxaloacétique) et de GPT (transaminase glutamique pyruvique)²⁷. Une formulation polyherbale connue sous le nom de sirop Hepjaun et ses modifications contenant

du *B. aristata* possède une activité hépatoprotectrice significative et est donc utile dans le traitement des maladies ou des lésions du foie²⁸. L'extrait aqueux de méthanol des fruits de la plante exerce une action hépatoprotectrice en partie grâce à l'action inhibitrice des MDME (enzymes microsomales qui métabolisent les médicaments)²⁹. Dans les hépatocytes de rat isolés, la berbérine a une action inhibitrice sur les courants potassiques et calciques qui peuvent être impliqués dans l'hépatoprotection³⁰. Des études montrent que les cytochromes P-gp (glycoprotéine P-glycoprotéine) et P-450 peuvent jouer un rôle important dans la régulation de l'excrétion hépatobiliaire et du métabolisme hépatique de la berbérine chez le rat³¹. En médecine chinoise, la berbérine est également connue pour son efficacité contre la fibrose du foie³².

Activité antidiarrhéique. L'empreinte chimique des extraits de *B. aristata* a été réalisée in vitro et in vivo, ce qui a confirmé son activité antidiarrhéique³³. Son constituant actif, la berbérine, inhibe la réponse sécrétoire intestinale des entérotoxines *Vibrio cholerae* et *Escherichia coli* ; elle trouve donc une application dans les maladies diarrhéiques aiguës³⁴. Comme le montrent les études, la berbérine (10 mg/kg) a prolongé la période de latence et réduit l'incidence et la gravité de la diarrhée induite par 2 et 4 g de toxine cholerae/kg chez les rats. En outre, une préparation séchée brute de *B. aristata* a inhibé la diarrhée causée par la toxine cholérique³⁵.

Activité anti-PAF (facteur d'activation des plaquettes). L'extrait alcoolique de la racine de *B. aristata* a été étudié sur des plaquettes de lapin et a montré qu'il inhibait l'agrégation plaquettaire induite par le PAF (facteur d'activation des plaquettes) et la liaison 3H-PAF³⁶. On a également constaté que la berbérine activée par la plante inhibait sélectivement l'agrégation plaquettaire en interférant avec le processus d'adhésion médié par le collagène³⁷.

Activité cardiotonique. La *B. aristata* est également utile dans le traitement des maladies cardiovasculaires³⁸. On a émis l'hypothèse que dans les tissus cardiaques isolés, l'extrait du fruit de *B. aristata* exerce une action inotrope positive. On observe que les principes actifs de la plante provoquent un effet inotrope sélectif, impliquant - sous la forme d'un effet modulateur sur la coopérativité actine-myosine, ce qui constitue un nouveau mécanisme d'action³⁹. L'étude biochimique sur *B. aristata* a révélé une réduction significative des taux sériques de cholestérol, de triglycérides et de lipoprotéines de basse densité, ainsi qu'une augmentation du temps de thrombine et de fibrinogène chez des lapins sains des deux sexes⁴⁰.

Activité antidiabétique. La tige de la plante *B. aristata* est utilisée dans la médecine traditionnelle indienne pour le traitement du diabète sucré⁴¹. L'extrait éthanolique de *B. aristata* montre une activité antidiabétique chez les rats diabétiques induits par l'alloxane. Les racines de cette plante possèdent également une activité anti-hyperglycémique⁴². Il a également été révélé que l'extrait de racine de *B. aristata* possède un fort potentiel anti-hyperglycémique et antioxydant pour réguler l'homéostasie du glucose en diminuant la gluconéogenèse et le stress oxydatif. La plante joue donc un rôle important dans les troubles métaboliques⁴³. *B. aristata* est également incluse dans des formulations herbominérales telles que D-400 pour traiter le diabète sucré⁴⁴. L'activité hypoglycémique et hypolipidémique de l'extrait méthanolique de la racine de *B. aristata* (MEBA) a été observée lors d'une étude sur des rats diabétiques. Ce MEBA améliore l'activité des enzymes impliquées dans la synthèse

des acides biliaires et leur excrétion ; il peut donc réduire le cholestérol et les triglycérides sériques. Le MEBA réduit la Tg (thyroglobuline) sérique chez les rats diabétiques induits par la streptozotocine et peut prévenir la progression des maladies coronariennes. Il peut donc être considéré comme un important agent antidiabétique⁴⁵.

Les études sur la berbérine montrent qu'elle agit par le biais de plusieurs mécanismes, notamment en imitant l'insuline, en renforçant l'action de l'insuline par l'activation de l'AMPK (adénosine monophosphate 5' activated protein kinase) réduire la résistance à l'insuline par l'augmentation de l'expression des récepteurs de l'insuline dépendant de la protéine kinase C ; induire la glycolyse ; et sur les incrétines en favorisant la sécrétion de GLP-1 et en modulant sa libération, et en inhibant la DPP-IV⁴⁶. L'activité d'inhibition de la DPP-IV de *B. aristata* en fait un agent antidiabétique potentiel⁴⁷.

Activité antitumorale. L'extrait méthanolique de la tige de *B. aristata* provoque une inhibition concentration-dépendante des cellules HT29, avec une valeur IC₅₀ de 1,9648 µg/ml après 72 heures d'inhibition. L'activité cytotoxique contre les cellules cancéreuses du côlon H29 a été étudiée dans cet extrait. Il peut donc être utilisé comme plante anticancéreuse pour le cancer du côlon⁴⁸. La berbérine, alcaloïde végétal, est également utilisée pour traiter la carcinogenèse chimique, car elle inhibe de manière significative la carcinogenèse induite par le 20-méthylcholanthrène ou la N-nitrosodiéthylamine⁴⁹. La fraction de butanol contenant de la berbérine s'est avérée inhiber l'activité NFκB (à la fois le promoteur et la liaison à l'ADN) dans les cellules PC-3, ce qui pourrait conduire à une méthode efficace dans le traitement du cancer de la prostate⁵⁰. La berbérine inhibe l'implantation tumorale et la cachexie in vivo par l'induction de l'expression de NM23-H1, ce qui suggère son application future en tant que médicament potentiel pour le carcinome nasopharyngé, par exemple le NPC⁵¹.

On a observé que la berbérine (5-50 µM) inhibait la croissance cellulaire dans les cellules de neuroblastome SK-N-SH et SK-NMC par l'induction de l'apoptose. Cela peut suggérer son efficacité en tant qu'agent antitumoral et anticancéreux⁵². L'utilisation de cette plante pendant la thérapie au cisplatine réduit la néphrotoxicité induite par le cisplatine en diminuant la formation de peroxydation lipidique⁵³.

Activité antimicrobienne. La *B. aristata* et ses composés phytochimiques sont bien connus depuis l'Antiquité pour le traitement des maladies causées par divers micro-organismes. Les extraits et les décoctions de berbérine ont démontré une activité antimicrobienne significative contre une variété de microbes, y compris les bactéries, les virus, les champignons, les protozoaires, les helminthes et la chlamydia⁵⁶⁻⁵⁸. La formulation de gel à base de plantes contenant cet extrait végétal s'est avérée active contre les souches résistantes de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Corynebacterium* spp.

Cette formulation s'avère donc être un médicament efficace contre les infections cutanées⁵⁹. De même, la plante possède une activité anti-*Helicobacter pylori*, ce qui explique qu'elle soit utilisée pour traiter les ulcères ou les troubles gastro-intestinaux⁶⁰.

L'effet du sel de sulfate de berbérine sur la croissance du *Trichomonas vaginalis* in vitro a été comparé à l'efficacité du métronidazole comme médicament de référence. Une activité anti-pathogène a été observée et les résultats suggèrent que le sulfate de berbérine est plus sûr et constitue un substitut possible dans les cas de résistance au métronidazole⁶¹. La berbérine obtenue à partir des rhizomes de *B. aristata* bloque la germination des spores de la plupart des champignons. Par conséquent, la berbérine seule ou en combinaison avec d'autres bioactifs tels que la santonine peut être utilisée pour lutter contre les maladies des plantes⁶². Les extraits de racine et d'hexane⁶³ de *B. aristata* ont montré une activité antifongique contre plusieurs pathogènes fongiques⁶⁴.

La berbérine a inhibé la multiplication in vitro des amastigotes dans une culture de macrophages et leur transformation en promastigotes dans une culture acellulaire. C'est donc un agent utile pour traiter la leishmaniose viscérale⁶⁵.

Bibliographie Berbérine

- 1 - Review - Phyto-chemical and pharmacological applications of *Berberis aristata* - Dipti Potdar, R.R. Hirwani, Sivakami Dhulap
Fitoterapia 83 (2012) 817–830 - SciVerse ScienceDirect – Fitoterapia journal homepage: www.elsevier.com/locate/fitote
10 - J Am Coll Cardiol. 2018 Jul 3;72(1):96-118. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.040.
The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients - Maciej Banach, Angelo Maria Patti, Rosaria Vincenza Giglio, Arrigo F G Cicero, Atanas G Atanasov, Gani Bajraktari, Eric Bruckert, Olivier Descamps, Dragan M Djuric, Marat Ezhov, Zlatko Fras, Stephan von Haehling, Niki Katsiki, Michel Langlois, Gustavs Latkovskis, G B John Mancini, Dimitri P Mikhailidis, Olena Mitchenko, Patrick M Moriarty, Paul Muntner, Dragana Nikolic, Demosthenes B Panagiotakos, Gyorgy Paragh, Bernhard Paulweber, Daniel Pella, Christos Pitsavos, Željko Reiner, Giuseppe M C Rosano, Robert S Rosenson, Jacek Rysz, Amirhossein Sahebkar, Maria-Corina Serban, Dragos Vinereanu, Michal Vrablík, Gerald F Watts, Nathan D Wong, Manfredi Rizzo; International Lipid Expert Panel (ILEP) - PMID: 29957236 DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.040
11 - J Ethnopharmacol. 2015 Feb 23;161:69-81. doi: 10.1016/j.jep.2014.09.049. Epub 2014 Dec 10.
Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension - Jiarong Lan, Yanyun Zhao, Feixia Dong, Ziyou Yan, Wenjie Zheng, Jinping Fan, Guoli Sun - PMID: 25498346 DOI: 10.1016/j.jep.2014.09.049
12 - Planta Med. 2013 Apr;79(6):437-46. doi: 10.1055/s-0032-1328321. Epub 2013 Mar 19. The effects of berberine on blood lipids: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials - Hui Dong, Yan Zhao, Li Zhao, Fuer Lu - PMID: 23512497 DOI: 10.1055/s-0032-1328321
13 - Expert Opin Biol Ther. 2012 Aug;12(8):1113-24. doi: 10.1517/14712598.2012.704014.
Berberine on metabolic and cardiovascular risk factors: an analysis from preclinical evidences to clinical trials - Giuseppe Derosa, Pamela Maffioli, Arrigo F G Cicero - PMID: 22780092 DOI: 10.1517/14712598.2012.704014
14 - Nat Med. 2004 Dec;10(12):1344-51. doi: 10.1038/nm1135. Epub 2004 Nov 7.
Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins - Weijia Kong, Jing Wei, Parveen Abidi, Meihong Lin, Satoru Inaba, Cong Li, Yanling Wang, Zizheng Wang, Shuyi Si, Huaining Pan, Shukui Wang, Jingdan Wu, Yue Wang, Zhuorong Li, Jingwen Liu, Jian-Dong Jiang - PMID: 15531889 DOI: 10.1038/nm1135
15 - Iran J Pharm Res. 2012 Spring; 11(2): 643–652. PMCID: PMC3832145. PMID: 24250489
The Effects of *Berberis vulgaris* Fruit Extract on Serum Lipoproteins, apoB, apoA-I, Homocysteine, Glycemic Control and Total Antioxidant Capacity in Type 2 Diabetic Patients - Farzad Shidfar, Shima Seyyed Ebrahimi, Sharieh Hosseini, Iraj Heydari, Shahrzad Shidfar and Giti Hajhassanie
16 - Arzneimittelforschung. 2007;57(1):26-30. doi: 10.1055/s-0031-1296582.
Eulipidemic effects of berberine administered alone or in combination with other natural cholesterol-lowering agents. A single-blind clinical investigation - Arrigo F G Cicero, Lucio C Rovati, Ivo Setnikar - PMID: 17341006 DOI: 10.1055/s-0031-1296582
17 - Am J Cardiol. 2003 Jul 15;92(2):173-6. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00533-2.
Efficacy and safety of berberine for congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy
Xiang-Hong Zeng, Xiang-Ji Zeng, Yun-Yun Li - PMID: 12860219 DOI: 10.1016/s0002-9149(03)00533-2
[25] Upadhyay L, Mehrotra A, Srivastava AK, Rai NP, Tripathi K. An experimental study of some indigenous drugs with special reference to hydraulic permeability. Indian J Exp Biol 2001;39:1308–10.
[26] Sohni YR, Bhatt RM. Activity of a crude extract formulation in experimental hepatic amoebiasis and in immunomodulation studies. J Ethnopharmacol 1996;54:119–24.
[27] Gilani AH, Janbaz KH. Prevention of acetaminophen-induced liver damage by *Berberis aristata* leaves. Biochem Soc Trans 1992;20:347S.
[28] Patel AM, Darade SS, Jain PG, Kandalkar AM. Formulation and evaluation of proprietary polyherbal formulation for their hepatoprotective activity. Int J Pharm Tech Res 2010;2:305–9.
[29] Gilani AH, Janbaz KH. Preventive and curative effects of *Berberis aristata* fruit extract on paracetamol- and CCl4-induced hepatotoxicity. Phytother Res 1995;9:489–94.
[30] Fang W, Hong-Yi Z, Gang Z. Inhibitory effects of berberine on ion channels of rat hepatocytes. World J Gastroenterol 2004;10:2842–5.

- [31] Pi-Lo Tsai, Tung-Hu Tsai. Hepatobiliary excretion of berberine. *Drug Metab Dispos* 2004;32:405–12.
- [32] Feng Y, Cheung K. Chinese medicines as a resource for liver fibrosis treatment. *Chin Med* 2009;4:16.
- [33] Joshi PV, Shirkhedkar AA, Prakash K, Maheshwari VL. Antidiarrheal activity, chemical and toxicity profile of *Berberis aristata*. *Pharm Biol* 2011;49:94–100.
- [34] Sack RB, Froehlich JL. Berberine inhibits intestinal secretory response of *Vibrio cholerae* and *Escherichia coli* enterotoxins. *Infect Immun* 1982;35:471–5.
- [35] Sabir M, AkhterMH, Bhide NK. Antagonism of cholera toxin by berberine in the intestinal tract of adult rats. *Indian J Med Res* 1977;65:305–13.
- [36] Tripathi YB, Shukla SD. *Berberis aristata* inhibits PAF induced aggregation of rabbit platelets. *Phytother Res* 1996;10:628–30.
- [37] Shah BH, Nawaz Z, Saeed SA, Gilani AH. Agonist-dependent differential effects of berberine in human platelet aggregation. *Phytother Res* 1998;12(Suppl. 1):S60–2 Second International Symposium On Natural Drugs, 1997.
- [38] Ahmed KKM, Khan MY, Shivananda BG. Cardiovascular diseases and role of medicinal plants as a re-emerging health aid. *Pharmacogn Rev* 2009;3:8–14.
- [39] Gilani AH, Janbaz KH, Aziz N, HerzigMJ, KazmiMM, Choudhary MI, et al. Possible mechanism of selective inotropic activity of the n-butanolic fraction from *Berberis aristata* fruit. *Gen Pharmacol* 1999;33:407–14.
- [40] Razzaq FA, Khan RA, Alam R, Feroz Z, Syeda A. Effect of *Berberis aristata* on lipid profile and coagulation parameters. *Afr J Pharm Pharmacol* 2011;5:943–7.
- [41] Upwar N, Patel R, Waseem N, Mahobia N. Pharmacognostic evaluation of stem of *Berberis aristata* D.C. *Pharmacogn J* 2010;2:5–9.
- [42] Semwal BC, Shah K, Chauhan NS, Badhe R, Divakar K. Anti-diabetic activity of stem bark of *Berberis aristata* D.C. in alloxan induced diabetic rats. *Internet J Pharmacol* 2008;6.
- [43] Singh J, Kakkar P. Anti-hyperglycaemic and antioxidant effect of *Berberis aristata* root extract and its role in regulating carbohydrate metabolism in diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2009;123:22–6.
- [44] Sundaram R, Venkataranganna MV, Gopumadhavan S, Mitra SK. Interaction of a herbomineral preparation D-400, with oral hypoglycaemic drugs. *J Ethnopharmacol* 1996;55:55–61.
- [45] Upwar N, Patel R, Waseem N, KumarMahobia N. Hypoglycaemic effect of methanolic extract of *Berberis aristata* D.C. stem on normal and streptozotocin induced diabetic rats. *International Journal of Pharmacy and Pharm Sci* 2011;3(1):222–4.
- [46] Steriti R. Berberine for diabetes mellitus type 2. *Nat Med J* 2010;2.
- [47] Chakrabarti R, Singh B, Prakrith N, Varghese N, Vanchhawng L, Shihabudeen H, et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitory activity of *Berberis aristata*. *J Nat Prod (Gorakhpur, India)* 2011;4:158–63.
- [48] Das S, Das MK, Mazumder PM, Das S, Basu SP. Cytotoxic activity of methanolic extract of *Berberis aristata* D.C. on colon cancer. *Glob J Pharmacol* 2009;3:137–40.
- [49] Anis KV, Rajeshkumar NV, Kuttan R. Inhibition of chemical carcinogenesis by berberine in rats and mice. *J Pharm Pharmacol* 2001;53:763–8.
- [50] Muralimanoharan SB, Kunnumakkara AB. Butanol fraction containing berberine or related compound from Nexrutine® inhibits NFκB signaling and induces apoptosis in prostate cancer cells. *Prostate* 2009;69:494–504.
- [51] Liu SJ, Sun YM, Tian DF. Downregulated NM23-H1 expression is associated with intracranial invasion of nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 2008;98:363–9.
- [52] Choi MS, Yuk DY, Oh JH, Jung HY, Han SB, Moon DC, et al. Berberine inhibits human neuroblastoma cell growth through induction of p53-dependent apoptosis. *Anticancer Res* 2008;28:3777–84.
- [53] Adikay S, Koganti B, Prasad, KVSRG. Effect of decoction of root bark of *Berberis aristata* against cisplatin induced nephrotoxicity in rats. *Int J Pharm Pharm Sci* 2010;2:51–6.
- [54] Gupta SK, Agarwal R, Srivastava S, Agarwal P, Agrawal SS, Saxena R, et al. The anti-inflammatory effects of *Curcuma longa* and *Berberis aristata* in endotoxin-induced uveitis in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4036–40.
- [55] Latif A, Raziq A, Sukul RR, Siddiqui N. Anti-inflammatory and antihistaminic study of a Unani eye drop formulation. *Ophthalmol Eye Dis* 2010;2:17–22.
- [56] Berberine. *Altern Med Rev* 2000;5:175–7.
- [57] Singha M, Srivastava S, Rawata AKS. Antimicrobial activities of Indian *Berberis* species. *Fitoterapia* 2007;78:574–6.
- [58] Malik F, Mirza T, Riaz H, Hameed A, Hussain S. Biological screening of seventeen medicinal plants used in the traditional systems of medicine in Pakistan for antimicrobial activities. *Afr J Pharm Pharmacol* 2010;4:335–40.
- [59] Deshmukh P, Gupta P, Shankar R. In vitro and in vivo efficacy of a herbal formulation against skin infections. *J Pure Appl Microbiol* 2009;3:199–204.
- [60] Zaidi SFH, Yamada K, KadowakiM, KhanU, Sugiyama T. Bactericidal activity of medicinal plants, employed for the treatment of gastrointestinal ailments, against *Helicobacter pylori*. *J Ethnopharmacol* 2009;121:286–91.
- [61] Soffar SA, Metwali DM, Abdel-Aziz SS, el-Wakil HS, Saad GA. Evaluation of the effect of a plant alkaloid (berberine derived from *Berberis aristata*) on *Trichomonas vaginalis* — in vitro. *J Egypt Soc Parasitol* 2001;31:893–904.
- [62] Singh B, Srivastava JS, Khosa RL, Singh UP. Individual and combined effects of berberine and santonin on spore germination of some fungi. *Folia Microbiol (Praha)* 2001;46:137–42.
- [63] Mathur A, Singh R, Yousuf S, Bhardwaj A, Verma SK, Babu P, et al. Antifungal activity of some plant extracts against clinical pathogens. *Adv Appl Sci Res* 2011;2:260–4.
- [64] Sharma RS, Mishra V, Singh R, Seth N, Babu CR. Antifungal activity of some Himalayan medicinal plants and cultivated ornamental species. *Fitoterapia* 2008;79:589–91.
- [65] Ghosh AK, Bhattacharyya FK, Ghosh DK. *Leishmania donovani*: amastigote inhibition and mode of action of berberine. *Exp Parasitol* 1985;60:404–13

LEVURE DE RIZ ROUGE

Caractéristiques : Le riz rouge fermenté (RFR) est le résultat de la fermentation du riz rouge (*Oryza sativa*) par des levures telles que *Monascus purpureus*, *M. pilosus*, *M. floricornis*, *M. ruber* et, plus récemment, *Pleurotus ostreatus*. La coloration rouge typique est due à la présence de pigments produits par la fermentation secondaire.

Le riz rouge fermenté contient 25 à 73 % de sucres (surtout de l'amidon), 14 à 31 % de protéines, 2 à 7 % d'eau, 1 à 5 % d'acides gras, des stérols, des isoflavones, des pigments tels que la rubropunctamine et la monascorubramine et des polykétides¹⁰.

La fermentation de la levure et du riz produit un complexe de substances appelées monacolines dont les qualités hypolipidémiques sont reconnues. La concentration de monacolines dans les nutraceutiques RYR les plus couramment utilisés atteint généralement 1,9 %¹¹. Différents types de monacolines ont été identifiés en fonction de la souche de levure utilisée et des conditions de fermentation.

L'un de ces sous-types est la monacoline K, qui a été isolée pour la première fois par le professeur Akira Endo et dont la structure est identique à celle de la lovastatine¹². Son principal mécanisme d'action est l'inhibition de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) réductase, l'enzyme qui contrôle le taux de la voie de synthèse du cholestérol. Bien que la monacoline K et la lovastatine aient la même structure, leurs profils pharmacocinétiques et leur biodisponibilité sont différents. La lovastatine est administrée en tant que principe actif unique avec une biodisponibilité de 31% chez l'homme, alors que la monacoline K n'est qu'un des composants du RYR qui peut modifier le profil pharmacocinétique de la lovastatine. La structure chimique de la monacoline K met également en évidence les différences possibles dans la pharmacocinétique et l'efficacité par rapport à la lovastatine, car il existe de fortes variations dans le rapport lactone-acide. En particulier, la forme acide la mieux absorbée varie de 5 % à 100 % de la monacoline K totale, selon le produit, et influence grandement la biodisponibilité de la molécule. L'ouverture du cycle lactone peut avoir lieu dans des conditions alcalines ou être hydrolysée enzymatiquement dans l'intestin grêle et le foie par la famille du cytochrome P450 (CYP450) 3A¹³.

Monacoline effet hypocholestérolémiant : les monacolines sont des inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA (HMG-CoA) réductase, une enzyme clé régulant la synthèse du cholestérol hépatique, et exercent d'importants effets hypocholestérolémiants dans le sérum.

La lovastatine et ses analogues, y compris leurs dérivés, sont utilisés comme médicaments depuis 1987 par des sociétés pharmaceutiques japonaises et étrangères. Les statines inhibent l'HMG-CoA réductase, réduisent la biosynthèse hépatique du cholestérol et augmentent l'expression du récepteur hépatique du LDL afin de maintenir l'homéostasie du cholestérol, ce qui améliore l'absorption du cholestérol LDL dans le foie et diminue le taux de cholestérol dans le sang^{131,132,133}. Le cholestérol LDL participe à la formation des athéromes et provoque l'athérosclérose. Comme les statines ont d'excellents effets sur la réduction du cholestérol LDL, elles sont utilisées comme médicaments de première intention pour les patients souffrant d'hypercholestérolémie. En raison de leur importance, de nombreuses études cliniques à grande échelle ont été menées sur les statines dans le monde entier. Ces études ont

démontré non seulement leur efficacité sur les maladies cardiovasculaires telles que les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux, mais aussi diverses actions telles qu'une action préventive potentielle sur les fractures osseuses. Les statines ont permis de prévenir les événements cardiovasculaires de 25 à 30 % dans les essais cliniques qui ont évalué les effets préventifs primaires et secondaires sur les maladies coronariennes, ce qui indique qu'il s'agit de médicaments essentiels pour les patients souffrant de maladies cardiovasculaires^{134,135}. Comme il a été récemment rapporté que les statines ont des effets pléiotropes, tels qu'un effet restaurateur sur la fonction endothéliale vasculaire et des effets anti-inflammatoires, des preuves devraient être rassemblées pour démontrer leurs effets thérapeutiques et préventifs sur diverses maladies^{136,137}.

Chez des volontaires sains présentant des taux normaux de cholestérol LDL plasmatique de 120 mg/dL ou plus, l'alimentation à long terme avec un produit alimentaire transformé contenant 100 ou 200 mg de riz rouge fermenté produit par fermentation en milieu solide a réduit de manière significative les taux de cholestérol LDL plasmatique et de cholestérol total par rapport aux volontaires nourris au placebo 2 à 8 semaines après le début de l'alimentation. Les taux abaissés sont revenus aux valeurs de base après la fin de la consommation de riz rouge fermenté. Aucune différence significative n'a été trouvée dans les niveaux de cholestérol HDL et de triglycérides et dans les éléments d'évaluation de la sécurité entre les 3 groupes¹³⁸. En outre, chez des patients souffrant d'hyperlipidémie et chez lesquels l'hyperlipidémie n'a pas été améliorée au cours d'une thérapie diététique d'un mois selon un panel du NCEP, la prise répétée d'un produit alimentaire transformé contenant du riz rouge fermenté à raison de 1 g/jour a réduit de manière significative les taux de cholestérol total et de cholestérol LDL d'environ 10 %¹⁴⁰. Des rapports d'études cliniques en Europe montrent également des améliorations significatives de l'hypercholestérolémie par l'ingestion de riz rouge fermenté contenant 3-10 mg de monacoline K^{141,142}.

Les effets pharmacocinétiques de la monacoline K dans le sang ont été évalués après l'administration orale de monacoline K purifiée (forme lactone, pureté de 99 %) et de levure de riz rouge produite par fermentation à l'état solide à des rats SD mâles (âgés de 7 semaines). La plupart de la monacoline K dans le plasma a été détectée sous sa forme acide : à la fois dans le groupe ayant reçu la monacoline K et dans le groupe ayant reçu la levure de riz rouge administré avec de la levure de riz rouge. De manière surprenante, le niveau maximum (C_{max}) et l'aire sous la courbe (AUC) de la concentration plasmatique de monacoline K, 4 heures après l'administration, étaient plusieurs fois plus élevés dans le groupe auquel on a administré de la levure de riz rouge fermentée que dans le groupe auquel on a administré de la monacoline K purifiée. Ces résultats suggèrent que la levure de riz rouge contient des ingrédients qui augmentent l'absorption de la monacoline K dans le sang. Le bénéfice médicinal de la levure de riz rouge est considéré comme différent de celui de la monacoline K seule. En outre, des expériences montrent que la monacoline L, le monascinol et la monascodilone ont également un effet réducteur sur l'HMG-CoA réductase. Comme la levure de riz rouge contient plusieurs ingrédients, les effets synergiques sont évidents.

Plusieurs méta-analyses d'essais contrôlés randomisés (ECR) ont vérifié les effets hypolipidémiques du RYR. Celle de Gerard et al. comprenait 20 études avec des doses de RYR allant de 1 200 mg à 4 800 mg/jour et contenant de 4,8 mg à 24 mg de monacoline K. La méta-analyse a montré que le RYR

réduisait le cholestérol LDL de 1,02 mmol/L (39,4 mg/dL) en moyenne après 2 à 24 mois de traitement par rapport au placebo. Cet effet sur la réduction du LDL n'est pas différent de celui des statines d'intensité modérée (0,03 mmol/L) telles que la pravastatine 40 mg et la lovastatine 20 mg. Les auteurs ont également constaté une légère augmentation du cholestérol HDL (0,07 mmol/L) et une diminution des triglycérides (TG) de 0,26 mmol/L par rapport au placebo¹⁴.

Il a également été démontré que la levure de riz rouge améliore la fonction endothéliale chez l'homme. Dans un essai clinique mené par Zhao et ses collègues, 50 patients atteints de coronaropathie ont été répartis au hasard entre un traitement de 1 200 mg/jour de RYR (contenant 11,4 mg de monacoline K) et un placebo pendant 6 semaines, et ont fait l'objet d'un contrôle des taux de lipides, de la protéine C-réactive de haute sensibilité (hsCRP) et de la dilatation médiée par le flux (FMD) après avoir consommé des repas riches en graisses (50 g). Après 6 semaines de suivi, les personnes ayant reçu le RYR ont montré une réduction de la hsCRP et de l'aire totale sous la courbe des TG (TG-AUC) ($P < 0,001$ pour les deux) ainsi qu'une amélioration de la FMD après et avant le repas ($P < 0,001$), alors que le groupe placebo n'a pas montré de changements significatifs dans les lipides sériques et dans la FMD15. Cependant, des améliorations significatives de la réactivité endothéliale (mesurée par le déplacement du volume du pouls) et de la rigidité artérielle ont été documentées par l'ajout de 30 mg de coenzyme Q10 (CoQ10) ou d'un mélange d'autres antioxydants tels que 100 mg d'extrait sec de thé vert, 20 mg de CoQ10 et 20 mg de resvératrol dans l'extrait de RYR^{16,17}.

Le riz rouge fermenté est un exemple de nutraceutique qui a été évalué dans certaines études à long terme pour son effet sur les résultats CV. Dans une étude menée en Chine sur 1 445 patients âgés de 65 à 75 ans, ayant tous des antécédents d'infarctus du myocarde, ceux qui ont reçu une supplémentation en RYR sur une période de 4 ans présentaient un risque réduit de coronaropathie (31 %), de mortalité toutes causes confondues (31,9 %), d'accident vasculaire cérébral (44,1 %), de nécessité de pontage coronarien ou d'intervention coronarienne percutanée (48,6 %) et d'affections malignes (51,4 %) par rapport à un placebo. Les décès dus à une maladie coronarienne étaient de 6,4 % chez les patients ayant reçu le RYR et de 9 % chez ceux ayant reçu le placebo, ce qui indique que le RYR a réduit de manière significative le risque de décès par maladie coronarienne de 29,2 % ; toutefois, aucune étude à long terme n'a évalué spécifiquement l'effet du RYR sur la mortalité par maladie coronarienne en tant que critère d'évaluation primaire. La même étude a également estimé que 18, 33 et 23 patients âgés \geq 65 ans ou 23, 82 et 51 adultes respectivement auraient dû être traités avec une supplémentation en RYR au cours de ces 4 années pour prévenir un événement coronarien, un décès coronarien et un décès toutes causes confondues¹⁸.

Amélioration des effets de la levure de riz rouge sur le chyle sanguin et l'augmentation de la viscosité causée par l'hyperlipidémie : en général, la consommation continue d'un régime riche en graisses ou en cholestérol provoque une hyperlipidémie et le sang développe du chyle, une substance blanche et trouble composée principalement de lipoprotéines.

La consommation continue d'un régime riche en graisses ou en cholestérol provoque une hyperlipidémie et le sang développe du chyle, une substance blanche et trouble composée principalement de lipoprotéines. La chylémie est considérée comme un facteur de risque pour les maladies circulatoires et sa suppression est considérée comme importante pour la réduction des

risques. Dans le cadre d'une expérience, des lapins blancs japonais mâles (âgés de 10 à 12 semaines) ont été nourris pendant 2 semaines avec un régime contenant 0,25 % de cholestérol afin de provoquer ce phénomène. Les lapins ont ensuite été répartis soit dans un groupe traité avec du riz rouge fermenté, dans lequel de la poudre de riz rouge a été administrée par voie orale pendant 3 semaines, soit dans un groupe non traité. Des échantillons de sang ont été prélevés dans les deux groupes pour des examens biochimiques du plasma et la mesure de la turbidité du plasma. Les observations macroscopiques ont montré une turbidité plasmatique plus faible dans le groupe traité au riz rouge fermenté que dans le groupe non traité, et l'analyse biochimique a révélé une augmentation statistiquement significative de la transmission de la lumière et une diminution du taux de cholestérol total dans le plasma dans le groupe traité au riz rouge fermenté par rapport au groupe non traité.

L'hyperlipidémie induirait également une anomalie métabolique des lipoprotéines et une augmentation de la viscosité plasmatique, ce qui augmente le risque de maladies cardiaques et cérébrovasculaires^{145,146,147}. La lovastatine ou l'ézétimibe, des médicaments anti-hyperlipidémiques, réduisent la viscosité plasmatique^{148,149}. Dans l'étude réalisée, des lapins blancs japonais mâles (âgés de 14 semaines) ont été nourris avec un régime contenant 0,25 % de cholestérol (régime HC) pendant 3 mois comme modèle animal hyperlipidémique. Au cours de la période d'alimentation de 3 mois, le groupe témoin a été nourri avec le régime HC seul et le groupe riz rouge fermenté a été nourri avec le régime HC et du riz rouge fermenté à raison de 500 mg/kg de poids corporel. Les analyses biochimiques du sang, effectuées pendant la période d'alimentation, comprenaient des mesures de la turbidité du plasma, de la viscosité et de la teneur en cholestérol des lipoprotéines. La turbidité du plasma a été améliorée et les niveaux plasmatiques de cholestérol total et de cholestérol LDL ont été réduits dans le groupe traité avec du riz rouge fermenté entre les mois 1 et 3 de la période expérimentale, par rapport au groupe témoin. En outre, 3 mois après le début de l'administration, la teneur en cholestérol des lipoprotéines de basse densité et la viscosité plasmatique étaient toujours plus faibles dans le groupe traité au riz rouge fermenté que dans le groupe témoin. En particulier, la teneur en cholestérol des chylomicrons et des VLDL était significativement réduite. Ces résultats indiquent que les ingrédients du riz rouge fermenté ont supprimé l'augmentation de la viscosité plasmatique en diminuant la teneur en lipoprotéines de grande taille (de faible densité) par une réduction de la libération des VLDL et de la clairance des chylomicrons. La levure de riz rouge a le potentiel de prévenir les maladies vasculaires associées à l'hyperlipidémie, ou de réduire le risque de ces maladies, en supprimant la formation d'athérome et en améliorant la fluidité du sang par la réduction des niveaux de chylomicrons et de VLDL, des lipoprotéines qui sont des composants majeurs du kilo plasmatique.

Réduction du risque de maladie circulatoire : les preuves présentées suggèrent que le riz rouge fermenté peut réduire le risque de maladie vasculaire associée à l'hyperlipidémie, cependant, le riz rouge fermenté contient également des statines et divers autres ingrédients qui sont efficaces dans le système circulatoire. De nombreuses preuves ont été rapportées sur les actions favorables des statines, y compris leur activité d'inhibition de la HMG-CoA réductase qui supprime la formation d'athérome dans l'athérosclérose^{152,153,154}, les effets d'amélioration sur la circulation sanguine^{155,156} et les effets pléiotropes sur la production d'oxyde nitrique (NO) qui joue un rôle clé dans l'homéostasie du système cardiovasculaire et la voie NO synthase-NO^{157,158,159}. Des effets de la lovastatine sur les cascades de signalisation athérogènes ont également été rapportés^{160,161,162,163}. Des extraits de riz rouge fermenté

ont également fait l'objet de rapports favorables similaires, tels que la surrégulation de l'expression de la NO synthétase constitutive, l'augmentation des niveaux de NO dans le plasma et l'amélioration de l'hémorhéologie anormale dans un modèle de rat athérosclérotique induit par un régime riche en cholestérol¹⁶⁴. Ces effets sont considérés comme bénéfiques pour la prévention des maladies circulatoires et l'amélioration de la circulation sanguine. Le stress oxydatif est également considéré comme une cible thérapeutique liée à l'athérosclérose. L'oxygène réactif inactive le NO tout en endommageant les cellules endothéliales vasculaires et en réduisant la production de NO. Il a également été suggéré que les LDL plasmatiques suppriment l'activité de la NOS dans les cellules endothéliales vasculaires par les radicaux hydroxyles et autres, réduisant ainsi la production de NO et favorisant l'athérosclérose^{169,170}. La lovastatine inhibe l'oxydation des LDL, ce qui améliore la fonction endothéliale vasculaire (réaction vasoconstrictrice) en cas d'hyperlipidémie et, en particulier, l'utilisation combinée d'un antioxydant peut améliorer la fonction de manière significative^{164,171}. Une activité antioxydante a également été rapportée dans les pigments de levure de riz rouge^{172,173} : la monascine et l'anakaflavine ont supprimé l'oxydation du cholestérol LDL¹⁷⁴. En outre, une étude clinique antérieure a rapporté qu'un extrait de riz rouge fermenté réduisait les taux plasmatiques de LDL oxydées, un indice de stress oxydatif, et l'activité de la phospholipase A2 associée aux lipoprotéines¹⁷⁵. Il a également été démontré que la levure de riz rouge obtenue à partir de riz brun, de riz noir et de riz rouge améliore la fonction endothéliale vasculaire en augmentant la production de NO¹⁷⁶.

La monascine et l'anakaflavine agiraient comme agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR), par exemple le PPAR α 177. Les PPAR qui interviennent dans le métabolisme des glucides, des lipides et de l'énergie sont également étroitement impliqués dans le développement de maladies liées au mode de vie telles que l'obésité et l'athérosclérose. Les agonistes PPAR α (fibrates) ont été utilisés cliniquement comme médicaments antihyperlipidémiques.

La fonction vasculaire peut être améliorée en augmentant le NO, en supprimant le stress oxydatif, l'hypertension, l'obésité, etc.^{178,179,180}. Les ingrédients de la levure de riz rouge tels que la monacoline K (lovastatine), le GABA et les pigments de la levure de riz rouge (pigments d'azaphilone) devraient exercer des effets synergiques ou additifs pour réduire le risque d'athérosclérose et d'autres maladies circulatoires.

Riz rouge fermenté et policosanols : plusieurs études ont évalué l'efficacité et la sécurité du RYR en combinaison avec le policosanol, un mélange d'alcools aliphatiques dérivés de la canne à sucre purifiée²². Cicero et al. ont administré un extrait de RYR (340 mg contenant 5 mg de monacoline K) en association avec de l'octacosanol (10 mg) à 111 patients présentant une triglycéridémie normale ou limite, une hypercholestérolémie modérée et un faible risque de maladie cardiovasculaire (< 20 % selon le score de risque de Framingham). Après 2 mois de traitement, le cholestérol LDL a été réduit de 20 % en moyenne sans problème de sécurité, un résultat similaire à celui observé chez les patients traités avec 20 mg/jour de pravastatine²³.

Dans un autre essai clinique contrôlé par placebo, 240 patients présentant un risque coronarien global < 20 % et une hypercholestérolémie primaire à modérée ont été traités avec un extrait de RYR (200 mg, correspondant à 3 mg de monacoline K) associé à des alcools aliphatiques linéaires (10 mg). Après 4 mois de suivi, les patients avaient enregistré une réduction de 29 % des C-LDL et de 26 % des C-non-

HDL24. Le riz rouge fermenté (200 mg, correspondant à 3 mg de monacoline K) en association avec du policosanol (10 mg) a été évalué chez 1 665 adultes et 743 personnes âgées dans le cadre d'une vaste étude multicentrique randomisée en simple aveugle qui a comparé l'effet métabolique d'un nutraceutique associé à un régime alimentaire par rapport à un régime alimentaire seul. Après 16 semaines de suivi, les patients avaient enregistré une réduction de 21 % des C-LDL et une amélioration de 13 % des C-HDL, sans changement significatif des taux de TG²⁵.

Des résultats positifs ont également été obtenus chez 40 enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou d'hyperlipidémie familiale combinée. Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et en cross-over, les patients ont reçu un placebo ou un complément alimentaire d'extrait de RYR (200 mg, correspondant à 3 mg de monacoline) et de policosanols (10 mg). Après 8 semaines, le traitement s'est avéré efficace, sûr et bien toléré, les patients ayant reçu la combinaison RYR présentant une réduction de 18,5 % du cholestérol total, une réduction de 25,1 % du cholestérol LDL et une réduction de 25,3 % de l'apolipoprotéine B²⁶.

Riz rouge fermenté, policosanol et berbérine : les propriétés hypolipidémiques du RYR (3 mg de monacoline K) associé au policosanol (10 mg) et à la berbérine (500 mg) constituent l'association la plus étudiée et celle pour laquelle des méta-analyses d'essais contrôlés randomisés sont disponibles. Les données d'une méta-analyse récente de 14 ECR portant sur 3 159 sujets indiquent que l'association RYR-policosanol-berbérine peut améliorer la C-LDL de 23,6 mg/dL, la C-HDL de 2,71 mg/dL, les TG de 14,2 mg/dL et le glucose de 2,52 mg/dL, les améliorations des profils lipidiques et glycémiques étant maintenues à long terme²⁷. Cette association s'est également avérée sûre et bien tolérée chez 80 % des patients adultes et âgés qui étaient auparavant intolérants au traitement par statines²⁸. De Castro-Oros et al. ont étudié les variantes génétiques du récepteur LDL (LDLR) et de la proprotéine convertase subtilisine-kexine de type 9 (PCSK9) et leur rôle dans les variations des réponses à ce complément RYR-policosanol-berbérine et ont déterminé qu'elles pouvaient être liées à trois polymorphismes dans la région 3' UTR du LDLR et à deux dans la région 5' UTR de la PCSK9. Ces résultats peuvent expliquer les réponses variables chez les patients atteints d'hypercholestérolémie modérée et peuvent être utiles pour identifier les individus qui pourraient potentiellement bénéficier le plus de cette supplémentation²⁹. D'autres études sur cette combinaison nutraceutique ont montré qu'elle améliorait la fonction endothéliale et la fréquence du pouls chez les patients dyslipidémiques³⁰ et qu'elle était aussi efficace que les statines à dose modérée pour réduire le cholestérol LDL chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie primaire et ayant des antécédents d'intolérance aux statines ou de refus de traitement par les statines³¹.

Riz rouge fermenté et stérols végétaux : dans une étude réalisée par Feuerstein et Bjerke, 18 patients souffrant d'hypercholestérolémie ont reçu un produit nutraceutique composé de 1 200 mg de RYR (le titrage de la monacoline K n'est pas indiqué) et de 1 250 mg de phytostérols par jour et ont montré une réduction de 33 % du cholestérol LDL après 6 semaines de traitement³². Cet effet a été confirmé dans un ECR en double aveugle, contrôlé par placebo, qui a évalué une combinaison similaire de RYR et de phytostérols chez 90 sujets hypercholestérolémiques, montrant des réductions de 27 % et 19 % du LDL-C et de l'apolipoprotéine B, respectivement³³.

Riz rouge fermenté et artichauts : des études cliniques ont évalué la combinaison de RYR (166,67 mg, 0,4 % de monacoline K), d'extraits de feuilles d'artichaut (200 mg, 5 %-6 % d'acide chlorogénique) et de policosanols dérivés de la canne à sucre (3,70 mg, 90 % de policosanols ; 60 % d'octacosanols) pris 3 fois par jour et son effet sur les paramètres lipidiques et inflammatoires. Dans une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée, impliquant 39 patients légèrement hypercholestérolémiques, on a constaté une réduction de 21,4 % du cholestérol LDL et de 12,2 % des TG après 16 semaines³⁴. Dans une étude similaire portant sur 100 patients, les auteurs ont rapporté une réduction de 14,3 % du cholestérol LDL et une amélioration du taux de cholestérol total, d'apoB et de TG après 16 semaines³⁴ sans effet sur la sécurité³⁵. Bien qu'il n'y ait pas eu de problèmes de sécurité lorsque les auteurs ont mené une autre étude en doublant la dose, le dosage plus élevé n'a pas entraîné de bénéfices supplémentaires³⁶. La combinaison de RYR (200 mg, contenant 10 mg de monacoline K), d'extrait d'artichaut (500 mg) et d'extrait de banaba (50 mg) a été récemment évaluée pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires dans une étude portant sur 30 adultes présentant des niveaux sous-optimaux de LDL-C. Les patients ont été traités pendant 6 semaines avec la combinaison de RYR et d'extrait d'artichaut (500 mg), et de banaba (50 mg). Les patients ont été traités pendant 6 semaines avec le composé nutraceutique testé ou un placebo et ont été assignés à la deuxième séquence de l'étude après 2 semaines de traitement. Le traitement a conduit à des améliorations du LDL-C (-18,2 %), du non-HDL-C (-15 %), de la transaminase glutamique oxaloacétique (-10 %), de la transaminase glutamate-pyruvate (-30,9 %) et de la hs-CRP (-18,2 %) par rapport au placebo, alors qu'aucun changement n'a été observé dans les autres paramètres étudiés³⁷.

Levure de riz rouge, policosanol et silymarine : Une étude en double aveugle, contrôlée par placebo et impliquant 134 patients dyslipidémiques à faible risque a étudié les effets de la levure de riz rouge (334 mg, 10 mg de monacoline), du policosanol (30 mg) et de la silymarine (150 mg) sur le profil lipidique et les paramètres endothéliaux et inflammatoires. Après 3 mois de traitement, le C-LDL dans le groupe traité a diminué par rapport à la ligne de base (P = .041) et au placebo (P = .037), tandis que les triglycérides ont diminué par rapport à la ligne de base (P = .039), mais pas par rapport au placebo (P = .061). Tous les paramètres inflammatoires testés, c'est-à-dire la molécule d'adhésion intercellulaire soluble-1, la molécule d'adhésion cellulaire soluble-1, la E-sélectine soluble, les MMP-2 et -9, la hs-CRP, l'IL-6 et le TNF-alpha, ont diminué dans le groupe traité³⁸. Le même composé nutraceutique a été testé par un autre groupe de recherche dans le cadre d'un essai clinique randomisé de 8 semaines sur 80 patients hypercholestérolémiques. Par rapport au placebo, ceux qui ont reçu le traitement actif ont connu des améliorations significatives du cholestérol LDL (-23,3 %), de la hs-CRP (-2,4 %) et de la fonction endothéliale - changement du volume du pouls par rapport à la ligne de base : +17 % - mais aucune différence significative dans les TG, le HDL-C et les paramètres d'innocuité³⁹.

Levure de riz rouge et acides gras polyinsaturés oméga-3 : Cicero et al. ont testé l'efficacité de la levure de riz rouge (5 mg de monacoline K) et des acides gras polyinsaturés oméga-3 (183 mg d'EPA, 122 mg de DHA) pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires chez 107 patients non traités souffrant d'hypercholestérolémie polygénique et de syndrome métabolique. Après 8 semaines de traitement, les patients ont présenté une diminution significative des C-LDL (-22% ± 3%), des TG (-9% ± 5%) et des C-non HDL (-21% ± 3%) et une augmentation significative des C-HDL (+1,5% ± 0,5%), sans que les paramètres de sécurité ne changent. En outre, 75 % des patients ont atteint un taux cible de

cholestérol LDL < 160 mg/dl et 25 % < 130 mg/dl. L'étude a montré une diminution plus importante des taux de TG sériques uniquement chez les patients dont le TG au départ était > 150 mg/dl, qui ont obtenu une réduction de 11 %, par rapport aux participants dont le TG au départ était < 150 mg/dl⁴⁰.

Plusieurs méta-analyses et études cliniques ont montré la corrélation entre la diminution des taux de LDL-C et la réduction du risque relatif de MCV50. Une méta-analyse réalisée par le groupe Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, qui incluait des données provenant de 14 essais cliniques randomisés et de 90 056 personnes, a montré qu'une diminution plus importante des concentrations sériques de LDL-C était corrélée à une réduction plus importante des événements vasculaires et coronariens⁵¹. Une autre méta-analyse de la collaboration CTT portant sur plus de 170 000 patients a montré que pour chaque réduction de 1 mmol/L (~40 mg/dL) de C-LDL, le risque de maladie coronarienne, de revascularisation et d'accident vasculaire cérébral ischémique diminuait d'un peu plus d'un cinquième, ce qui suggère qu'une réduction de 3,2 mmol/L (125 mg/dL) de C-LDL pourrait se traduire par une diminution de 40 à 50 % du risque sans affecter les décès dus au cancer, aux accidents vasculaires cérébraux ou à d'autres événements non-vasculaires⁵². Une réduction de 1 mmol/L peut être obtenue grâce à des nutraceutiques hypolipidémiques. Le Heart Protection Study Collaborative Group a déterminé que chaque réduction de 1 % des niveaux de LDL-C était corrélée à une réduction de > 1 % du risque relatif d'événements cardiovasculaires⁵³. Cette réduction pourrait être obtenue grâce à des interventions thérapeutiques sur le mode de vie et à l'utilisation quotidienne de RYR. L'effet positif du RYR sur les paramètres de laboratoire autres que le C-LDL et les biomarqueurs instrumentaux du vieillissement vasculaire plaide en faveur de son utilisation chez les patients présentant un C-LDL modérément élevé, en particulier dans le cadre de la prévention primaire⁵⁴.

Bibliographie Levure riz rouge

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6822657/> Methodist Debakey Cardiovasc J. 2019 Jul-Sep; 15(3): 192-199. doi: 10.14797/mdcj-15-3-192. PMID: 31687098 - Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia - Arrigo F.G. Cicero, Federica Fogacci, and Maciej Banach

10. Ma J, Li Y, Ye Q et al. Constituents of red yeast rice, a traditional Chinese food and medicine. J Agric Food Chem. 2000;48(11):5220-5.

11. Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware! Arch Intern Med. 2010;170(19):1722-7.

12. Endo A. Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species. J Antibiot (Tokyo) 1979 Aug;32(8):852-4.

13. Li YG, Zhang F, Wang ZT, Hu ZB. Identification and chemical profiling of monacolins in red yeast rice using high-performance liquid chromatography with photodiode array detector and mass spectrometry. J Pharm Biomed Anal. 2004;35(5):1101-12.

14. Gerards MC, Terlouw RJ, Yu H, Koks CH, Gerdes VE. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain - a systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis. 2015;240(2):415-23.

15. Zhao SP, Liu L, Cheng YC et al. Xuezhikang, an extract of cholestin, protects endothelial function through antiinflammatory and lipid-lowering mechanisms in patients with coronary heart disease. Circulation. 2004;110(8):915-20.

16. Cicero AF, Morbini M, Parini A et al. Effect of red yeast rice combined with antioxidants on lipid pattern, hs-CRP level, and endothelial function in moderately hypercholesterolemic subjects. Ther Clin Risk Manag. 2016;12:281-6.

17. Cicero AF, Morbini M, Rosticci M, D'Addato S, Grandi E, Borghi C. Middle-Term Dietary Supplementation with Red Yeast Rice Plus Coenzyme Q10 Improves Lipid Pattern, Endothelial Reactivity and Arterial Stiffness in Moderately Hypercholesterolemic Subjects. Ann Nutr Metab. 2016;68(3):213-9.

18. Li JJ, Lu ZL, Kou WR et al. Beneficial impact of Xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly hypertensive patients with previous myocardial infarction from the China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS) *J Clin Pharmacol.* 2009;49(8):947–56. Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group.
19. Cicero AF, Colletti A. Combinations of phytomedicines with different lipid lowering activity for dyslipidemia management: The available clinical data. *Phytomedicine.* 2016;23(11):1113–8.
20. Banach M, Patti AM, Giglio RV et al. The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jul 3;72(1):96–118. International Lipid Expert Panel (ILEP)
21. Cicero AF, Parini A, Rosticci M. Nutraceuticals and cholesterol-lowering action. *Int J Cardiol Med Endocr.* 2015;6:1–4.
22. Varady KA, Wang Y, Jones PJ. Role of policosanols in the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Nutr Rev.* 2003 Nov;61(11):376–83.
23. Cicero AF, Brancaleoni M, Laghi L, Donati F, Mino M. Antihyperlipidaemic effect of a *Monascus purpureus* brand dietary supplement on a large sample of subjects at low risk for cardiovascular disease: a pilot study. *Complement Ther Med.* 2005;13(4):273–8.
24. Stefanutti C, Mazza F, Vivencio A et al. Combined treatment with Dif1stat and diet reduce plasma lipid indicators of moderate hypercholesterolemia more effectively than diet alone: a randomized trial in parallel groups. *Lipids.* 2009;44(12):1141–8.
25. Cicero AF, Benvenuti C, AR Moweb study Group Efficacy of a red yeast rice based nutraceutical in large subgroups of hypercholesterolemic subjects in every day clinical practice. *Med J Nutr Metab.* 2010;3:239–46.
26. Guardamagna O, Abello F, Baracco V, Stasiowska B, Martino F. The treatment of hypercholesterolemic children: efficacy and safety of a combination of red yeast rice extract and policosanols. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(6):424–9.
27. Pirro M, Mannarino MR, Bianconi V et al. The effects of a nutraceutical combination on plasma lipids and glucose: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2016;110:76–88.
28. Marazzi G, Cacciotti L, Pelliccia F et al. Long-term effects of nutraceuticals (berberine, red yeast rice, policosanol) in elderly hypercholesterolemic patients. *Adv Ther.* 2011;28(12):1105–13.
29. De Castro-Orós I, Solà R, Valls RM et al. Genetic Variants of LDLR and PCSK9 Associated with Variations in Response to Antihypercholesterolemic Effects of Armolipid Plus with Berberine. *PLoS One.* 2016;11(3) e0150785.
30. Cicero AF, Parini A, Rosticci M et al. Effect of a lipid-lowering nutraceutical on pulse-wave-velocity in hypercholesterolemic patients with or without chronic kidney disease. *Open Hypertens J.* 2013;5(1):18–22.
31. Pisciotta L, Bellocchio A, Bertolini S. Nutraceutical pill containing berberine versus ezetimibe on plasma lipid pattern in hypercholesterolemic subjects and its additive effect in patients with familial hypercholesterolemia on stable cholesterol-lowering treatment. *Lipids Health Dis.* 2012;11:123.
32. Feuerstein JS, Bjerke WS. Powdered red yeast rice and plant stanols and sterols to lower cholesterol. *J Diet Suppl.* 2012;9(2):110–5.
33. Cicero AF, Fogacci F, Rosticci M et al. Effect of a short-term dietary supplementation with phytosterols, red yeast rice or both on lipid pattern in moderately hypercholesterolemic subjects: a three-arm, double-blind, randomized clinical trial. *Nutr Metab.* 2017;14:61.
34. Ogier N, Amiot MJ, Georé S et al. LDL-cholesterol-lowering effect of a dietary supplement with plant extracts in subjects with moderate hypercholesterolemia. *Eur J Nutr.* 2013;52(2):547–57.
35. Barrat E, Zair Y, Ogier N et al. A combined natural supplement lowers LDL cholesterol in subjects with moderate untreated hypercholesterolemia: a randomized placebo-controlled trial. *Int J Food Sci Nutr.* 2013;64(7):882–9.
36. Barrat E, Zair Y, Sirvent P et al. Effect on LDL-cholesterol of a large dose of a dietary supplement with plant extracts in subjects with untreated moderate hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Nutr.* 2013;52(8):1843–52.
37. Cicero AF, Colletti A, Fogacci F, Bove M, Rosticci M, Borghi C. Effects of a Combined Nutraceutical on Lipid Pattern, Glucose Metabolism and Inflammatory Parameters in Moderately Hypercholesterolemic Subjects: A Double-blind, Cross-over, Randomized Clinical Trial. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2017;24(1):13–18.
38. Derosa G, Bonaventura A, Bianchi L et al. A randomized, placebo-controlled study on the effects of a nutraceutical combination of red yeast rice, silybum marianum and octasonol on lipid profile, endothelial and inflammatory parameters. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2014;28(2):317–24.
39. Cicero AF, Colletti A, Rosticci M, Grandi E, Borghi C. Efficacy and tolerability of a combined lipid-lowering nutraceutical on cholesterolemia, hs-CRP level and endothelial function in moderately hypercholesterolemic subjects. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2016;30(2):593–8.
40. Cicero AF, Derosa G, Pisciotta L, Barbagallo C, SISA-PUFACOL Study Group Testing the Short-Term Efficacy of a Lipid-Lowering Nutraceutical in the Setting of Clinical Practice: A Multicenter Study. *J Med Food.* 2015;18(11):1270–3.
50. Hobbs FD, Banach M, Mikhailidis DP, Malhotra A, Capewell S. Is statin-modified reduction in lipids the most important preventive therapy for cardiovascular disease? A pro/con debate. *BMC Med.* 2016;14:4.

51. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267–78. ; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators.
52. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–81. ; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration.
53. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7–22.
54. Cicero AF, Colletti A, Bajraktari G et al. Lipid lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci*. 2017;13(5):965–1005.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8001704/>
- Molecules. 2021 Mar; 26(6): 1619. Published online 2021 Mar 15. doi: 10.3390/molecules26061619. PMID: PMC8001704 PMID: 33803982 - A Review of Red Yeast Rice, a Traditional Fermented Food in Japan and East Asia: Its Characteristic Ingredients and Application in the Maintenance and Improvement of Health in Lipid Metabolism and the Circulatory System Hiroyuki Fukami, Yuki Higa, Tomohiro Hisano, Koichi Asano, Tetsuya Hirata, and Sansei Nishibe
131. Mabuchi H. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *J. Jpn. Soc. Intern. Med*. 1998;87:950–957. doi: 10.2169/naika.87.950. (In Japanese)
132. Frishman W.H., Zimetbaum P., Nadelmann J. Lovastatin and other HMG-CoA reductase inhibitors. *J. Clin. Pharmacol*. 1989;29:975–982. doi: 10.1002/j.1552-4604.1989.tb03264.x.
133. Tobert J.A. Lovastatin and beyond: The history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2003;2:517–526. doi: 10.1038/nrd1112.
134. Mabuchi H. Statin drugs. *Clin. All-Round*. 2007;56:2272–2280. (In Japanese)
135. Kazi D.S., Penko J.M., Bibbins-Domingo K. Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Review of Evidence and Recommendations for Clinical Practice. *Med. Clin. N. Am*. 2017;101:689–699. doi: 10.1016/j.mcna.2017.03.001.
136. Shibasaki M., Saito Y. Statin drugs and their pleiotropic effects. *Prog. Med*. 2004;24:15–20. (In Japanese) [Google Scholar]
137. Blum A., Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis*. 2009;203:325–330. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.022.
138. Shoji T., Fujii H., Tokai H., Fujimoto S., Wada T., Kawano N., Tsuchikura S., Eiko L., Otsuka Y., Teramura M., et al. A Randomized, Double-blinded, Comparative, Dose-finding Trial to Examine the Cholesterol-lowering Effect of Red Koji in Healthy Volunteers. *J. Jpn. Soc. Clin. Nutr*. 2008;29:425–433. (In Japanese)
139. Shoji T., Fukui M., Fujii H. LDL-C lowering effect of red yeast rice-Stratified analysis of a randomized controlled trial including healthy volunteers with borderline hyper-LDL cholesterolemia. *Anti Aging Med*. 2018;14:533–541. (In Japanese)
140. Takemoto M., Yoshino G. Effect of Lovastatin-Containing Red Koji on Plasma Lipid Levels in Hyperlipidemic Subjects. *J. Jpn. Soc. Clin. Nutr*. 2000;22:39–42. (In Japanese)
141. Heinz T., Schuchardt J.P., Möller K., Hadji P., Hahn A. Low daily dose of 3 mg monacolin K from RYR reduces the concentration of LDL-C in a randomized, placebo-controlled intervention. *Nutr. Res*. 2016;36:1162–1170. doi: 10.1016/j.nutres.2016.07.005.
142. Cicero A.F.G., Fogacci F., Banach M. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia. *Methodist Debaque Cardiovasc. J*. 2019;15:192–199.
143. Wu Y., Zhao J., Henion J., Korfmacher W.A., Lapiguera A.P., Lin C.C. Microsample determination of lovastatin and its hydroxy acid metabolite in mouse and rat plasma by liquid chromatography/ionspray tandem mass spectrometry. *J. Mass Spectrom*. 1997;32:379–387. doi: 10.1002/(SICI)1096-9888(199704)32:4<379::AID-JMS461>3.0.CO;2-9.
144. Fukami H., Ueda T., Matsuoka N. Pharmacokinetic Study of Compound K in Japanese Subjects After Ingestion of Panax ginseng Fermented by *Lactobacillus paracasei* A221 Reveals Significant Increase of Absorption into Blood. *J. Med. Food*. 2019;22:257–263. doi: 10.1089/jmf.2018.4271.
145. Taco-Vasquez E.D., Barrera F., Serrano-Duenas M., Jimenez E., Rocuts A., Perez E.R. Association between Blood Viscosity and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Arterial Hypertension in a High Altitude Setting. *Cureus*. 2019;11:e3925. doi: 10.7759/cureus.3925.
146. Destiana D., Timan I.S. The relationship between hypercholesterolemia as a risk factor for stroke and blood viscosity measured using Digital Microcapillary. *J. Phys*. 2018;1073:042045. doi: 10.1088/1742-6596/1073/4/042045.
147. Cho Y.I., Cho D.J. Hemorheology and Microvascular Disorders. *Korean Circ. J*. 2011;41:287–295. doi: 10.4070/kcj.2011.41.6.287.
148. Jung L.Y., Lee S.R., Jung J.M., Kim Y.S., Lee S.H., Rhee K.S., Chae J.K., Lee D.H., Kim D.S., Kim W.H., et al. Rosuvastatin Reduces Blood Viscosity in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Korean Circ. J*. 2016;46:147–153. doi: 10.4070/kcj.2016.46.2.147.

149. Sipahioglu N., Karis D., Uzun H., Sipahioglu F., Ercan S., Ercan A. The Effect of Ezetimibe on Plasma Viscosity, Fibrinogen and Lipid Profile. *Med. Sci. Discov.* 2015;2:339–344. doi: 10.17546/msd.58298.
150. Baskurt O.K., Boynard M., Cokelet G.C., Connes P., Cooke B.M., Forconi S., Liao F., Hardeman M.R., Jung F., Meiselman H.J., et al. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2009;42:75–97. doi: 10.3233/CH-2009-1202.
151. Usui N., Iwata K., Miyachi T., Takagai S., Wakusawa K., Nara T., Tsuchiya K.J., Matsumoto K., Kurita D., Kamenno Y., et al. VLDL-specific increases of fatty acids in autism spectrum disorder correlate with social interaction. *EBioMedicine.* 2020;58:102917. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102917.
152. Zhu B., Sievers R.E., Sun Y., Isenberg W.M., Parmley W.W. Effect of lovastatin on suppression and regression of atherosclerosis in lipid-fed rabbits. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992;19:246–255. doi: 10.1097/00005344-199202000-00013.
153. Aviram M., Hussein O., Rosenblat M., Schlezinger S., Hayek T., Keidar S. Interactions of platelets, macrophages, and lipoproteins in hypercholesterolemia: Antiatherogenic effects of HMG-CoA reductase inhibitor therapy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998;31:39–45. doi: 10.1097/00005344-199801000-00006.
154. Lin R., Liu J., Peng N., Yang G., Gan W., Wang W. Lovastatin reduces nuclear factor kappaB activation induced by C-reactive protein in human vascular endothelial cells. *Biol. Pharm. Bull.* 2005;28:1630–1634. doi: 10.1248/bpb.28.1630.
155. Gross V., Schneider W., Schunck W.H., Mervaala E., Luft F.C. Chronic effects of lovastatin and bezafibrate on cortical and medullary hemodynamics in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive mice. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999;10:1430–1439.
156. Giannopoulos S., Katsanos A.H., Tsvigoulis G., Marshall R.S. Statins and cerebral hemodynamics. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2012;32:1973–1976. doi: 10.1038/jcbfm.2012.122.
157. Farah C., Michel L.Y.M., Balligand J.L. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2018;15:292–316. doi: 10.1038/nrcardio.2017.224.
158. Merhi M., Dusting G.J., Khalil Z. CGRP and nitric oxide of neuronal origin and their involvement in neurogenic vasodilatation in rat skin microvasculature. *Br. J. Pharmacol.* 1998;123:863–868. doi: 10.1038/sj.bjp.0701696.
159. Umeji K., Umemoto S., Itoh S., Tanaka M., Kawahara S., Fukai T., Matsuzaki M. Comparative effects of pitavastatin and probucol on oxidative stress, Cu/Zn superoxide dismutase, PPAR-gamma, and aortic stiffness in hypercholesterolemia. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006;291:H2522–H2532. doi: 10.1152/ajpheart.01198.2005.
160. Shafi O. Switching of vascular cells towards atherogenesis, and other factors contributing to atherosclerosis: A systematic review. *Thromb J.* 2020;18:28. doi: 10.1186/s12959-020-00240-z.
161. Ikeda U., Shimpo M., Ikeda M., Minota S., Shimada K. Lipophilic statins augment inducible nitric oxide synthase expression in cytokine-stimulated cardiac myocytes. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001;38:69–77. doi: 10.1097/00005344-200107000-00008.
162. Zhao T.T., Le Francois B.G., Goss G., Ding K., Bradbury P.A., Dimitroulakos J. Lovastatin inhibits EGFR dimerization and AKT activation in squamous cell carcinoma cells: Potential regulation by targeting rho proteins. *Oncogene.* 2010;29:4682–4692. doi: 10.1038/onc.2010.219.
163. Xu R., Chen J., Cong X., Hu S., Chen X. Lovastatin protects mesenchymal stem cells against hypoxia- and serum deprivation-induced apoptosis by activation of PI3K/Akt and ERK1/2. *J. Cell Biochem.* 2008;103:256–269. doi: 10.1002/jcb.21402.
164. Zhu X.Y., Li P., Yang Y.B., Liu M.L. Xuezhikang, extract of red yeast rice, improved abnormal hemorheology, suppressed caveolin-1 and increased eNOS expression in atherosclerotic rats. *PLoS ONE.* 2013;8:e62731. doi: 10.1371/journal.pone.0062731.
165. Fujimura S., Shimakage H., Tanioka H., Yoshida M., Suzuki-Kusaba M., Hisa H., Satoh S. Effects of GABA on noradrenaline release and vasoconstriction induced by renal nerve stimulation in isolated perfused rat kidney. *Br. J. Pharmacol.* 1999;127:109–114. doi: 10.1038/sj.bjp.0702524.
166. Hayakawa K., Kimura M., Kamata K. Mechanism underlying gamma-aminobutyric acid-induced antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2002;438:107–113. doi: 10.1016/S0014-2999(02)01294-3.
167. Hayakawa K., Kimura M., Yamori Y. Role of the renal nerves in gamma-aminobutyric acid-induced antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2005;524:120–125. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.09.020.
168. Monasterolo L.A., Trumper L., Elias M.M. Effects of gamma-aminobutyric acid agonists on the isolated perfused rat kidney. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996;279:602–607.
169. Ehara S., Ueda M., Naruko T., Haze K., Itoh A., Otsuka M., Komatsu R., Matsuo T., Itabe H., Takano T., et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation.* 2001;103:1955–1960. doi: 10.1161/01.CIR.103.15.1955.
170. Laufs U., Fata V.L., Plutzky J., Liao J.K. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation.* 1998;97:1129–1135. doi: 10.1161/01.CIR.97.12.1129.

171. Anderson T.J., Meredith I.T., Yeung A.C., Frei B., Selwyn A.P., Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N. Engl. J. Med.* 1995;332:488–493. doi: 10.1056/NEJM199502233320802.
172. Srianta I., Zubaidah E., Estiasih T., Iuchi Y., Harijono H., Yamada M. Antioxidant activity of pigments derived from *Monascus purpureus* fermented rice, corn, and sorghum. *Int. Food Res. J.* 2017;24:1186–1191.
173. Wada M., Kido H., Ohyama K., Ichibangase T., Kishikawa N., Ohba Y., Nakashima M.N., Kuroda N., Nakashima K. Chemiluminescent screening of quenching effects of natural colorants against reactive oxygen species: Evaluation of grape seed, monascus, gardenia and red radish extracts as multi-functional food additives. *Food Chem.* 2007;101:980–986. doi: 10.1016/j.foodchem.2006.02.050.
174. Lee C.L., Wen J.Y., Hsu Y.W., Pan T.M. The blood lipid regulation of *Monascus*-produced monascin and ankaflavin via the suppression of low-density lipoprotein cholesterol assembly and stimulation of apolipoprotein A1 expression in the liver. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2018;51:27–37. doi: 10.1016/j.jmii.2016.06.003.
175. Hermans N., Van der Auwera A., Breynaert A., Verlaet A., De Bruyne T., Van Gaal L., Pieters L., Verhoeven V. A red yeast rice-olive extract supplement reduces biomarkers of oxidative stress, OxLDL and Lp-PLA 2, in subjects with metabolic syndrome: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials.* 2017;18:302. doi: 10.1186/s13063-017-2058-5.
176. Kono I. Development of food materials that have the effect of improving vascular endothelial function. *J. Brew. Soc. Jpn.* 2012;107:750–759. doi: 10.6013/jbrewsocjapan.107.750. (In Japanese)
177. Hsu W.H., Chen T.H., Lee B.H., Hsu Y.W., Pan T.M. Monascin and ankaflavin act as natural AMPK activators with PPAR α agonist activity to down-regulate nonalcoholic steatohepatitis in high-fat diet-fed C57BL/6 mice. *Food Chem. Toxicol.* 2014;64:94–103. doi: 10.1016/j.fct.2013.11.015.
178. Ting H.H., Timimi F.K., Boles K.S., Creager S.J., Ganz P., Creager M.A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Investig.* 1996;97:22–28. doi: 10.1172/JCI118394.
179. Higashi Y., Sasaki S., Nakagawa K., Ueda T., Yoshimizu A., Kurisu S., Matsuura H., Kajiyama G., Oshima T. A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: A multicenter study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;35:284–291. doi: 10.1016/S0735-1097(99)00561-6.
180. Sasaki S., Higashi Y., Nakagawa K., Kimura M., Noma K., Sasaki S., Hara K., Matsuura H., Goto C., Oshima T., et al. A low-calorie diet improves endothelium-dependent vasodilation in obese patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2002;15:302–309. doi: 10.1016/S0895-7061(01)02322-6.
- The effects of berberine on blood lipids: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials - Hui Dong, Yan Zhao, Li Zhao, Fuer Lu - PMID: 23512497 DOI: 10.1055/s-0032-1328321

VITAMINE E (d-alpha-tocophérol)

Caractéristiques : La vitamine E est le terme collectif donné à un groupe de huit composés lipophiles d'origine naturelle, qui comprennent :

- 4 tocophérols (alpha, bêta, gamma et delta tocophérols)
- 4 tocotriénols (alpha, bêta, gamma et delta tocotriénols).

Les tocophérols et les tocotriénols sont parfois appelés tocochromanols. Parmi ces composés, l'alpha-tocophérol est la forme essentielle de la vitamine E, qui répond aux besoins alimentaires et prévient les symptômes de carence¹.

Étant liposoluble, la vitamine E se trouve dans les aliments riches en graisses, animales et surtout végétales, comme les graines, les noix et leurs huiles.

Actions générales : cette vitamine a démontré d'importantes propriétés moléculaires, telles que² :

- l'élimination des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (radicaux libres), ce qui permet de prévenir les dommages oxydatifs associés à de nombreuses maladies,
- la modulation de la transduction des signaux et de l'expression des gènes,
- la réduction de l'hyperagrégation plaquettaire, qui peut conduire à l'athérosclérose.

Grâce à ces fonctions, la vitamine E joue un rôle vital pour la santé, en participant à^{1,3} :

- la santé du cœur et du cerveau
- l'immunité
- la santé de la peau
- la fertilité.

Effet Antioxydant. La fonction la plus connue de la vitamine E est son action antioxydante, grâce à laquelle elle joue de nombreux rôles dans l'organisme. La vitamine E est le principal antioxydant liposoluble utilisé par les cellules pour se protéger contre le stress oxydatif.

Le principal mécanisme d'action de la vitamine E est celui de "piégeur de radicaux libres". Plus précisément, elle agit dans la bicouche phospholipidique des membranes cellulaires. À ce niveau, la vitamine E empêche la peroxydation des lipides, protégeant ainsi les cellules des dommages causés par les radicaux libres à leur membrane externe.

Prévention du stress oxydatif. La vitamine E est un puissant antioxydant qui brise les chaînes et inhibe la production de molécules d'espèces réactives de l'oxygène lorsque les graisses subissent une oxydation et lors de la propagation des réactions radicalaires¹⁴. Elle se trouve principalement dans les membranes cellulaires et les organites où elle peut exercer son effet protecteur maximal, même si sa concentration n'est que d'une molécule pour 2 000 molécules de phospholipides. Il agit comme la première ligne de défense contre la peroxydation des lipides, protégeant les membranes cellulaires de l'attaque des radicaux libres. Des études ont montré qu'un mélange de tocophérols a un effet inhibiteur plus important sur la peroxydation lipidique induite dans les érythrocytes humains que l'alpha-tocophérol seul¹⁵. Grâce à son activité de piégeage des radicaux peroxydes, il protège également les acides gras polyinsaturés présents dans les phospholipides membranaires et les lipoprotéines

plasmatiques¹⁶. Les radicaux tocophérols formés peuvent (1) oxyder d'autres lipides ; (2) subir une nouvelle oxydation pour produire des tocophéryl quinones ; (3) former des dimères de tocophérol non réagis en réagissant avec un autre radical tocophérol, ou (4) être réduits en tocophérol par d'autres antioxydants.

L'alpha-tocophérol inhibe principalement la production de nouveaux radicaux libres, tandis que le gamma-tocophérol piège et neutralise les radicaux libres existants. L'oxydation a été associée à de nombreuses conditions/maladies possibles, notamment le cancer, le vieillissement, l'arthrite et la cataracte. Par conséquent, la vitamine E pourrait contribuer à prévenir ou à retarder les maladies chroniques associées aux molécules des espèces réactives de l'oxygène.

Protection des membranes cellulaires. La vitamine E augmente l'ordre de l'"emballage" lipidique de la membrane, permettant ainsi un emballage plus serré de la membrane et, à son tour, une plus grande stabilité de la cellule. En 2011, Howard et al. ont montré que la vitamine E est nécessaire au maintien d'une homéostasie adéquate des muscles squelettiques et qu'une supplémentation en alpha-tocophérol des myocytes en culture favorise la réparation de la membrane plasmique¹⁸. Cela s'explique par le fait que les phospholipides membranaires sont des cibles importantes des oxydants et que la vitamine E prévient efficacement la peroxydation des lipides. En revanche, en l'absence de supplémentation en alpha-tocophérol, l'exposition des cellules cultivées à un défi oxydant inhibe étonnamment la réparation. Des mesures comparatives révèlent que pour favoriser la réparation, un antioxydant doit s'associer aux membranes, comme le fait l'alpha-tocophérol, ou être capable de régénérer l'alpha-tocophérol. Ainsi, la vitamine E favorise la réparation des membranes en empêchant la formation de phospholipides oxydés qui pourraient théoriquement interférer avec les événements de fusion des membranes.

Régulation de l'agrégation plaquettaire et de l'activation de la protéine kinase C.

On a constaté qu'une augmentation de la concentration d'alpha-tocophérol dans les cellules endothéliales inhibait l'agrégation plaquettaire et libérait la prostacycline de l'endothélium. On pense que cet effet est dû à la régulation à la baisse de la molécule d'adhésion cellulaire intracellulaire (ICAM-1) et de la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire (VCAM-1), ce qui réduit l'adhésion des composants des cellules sanguines à l'endothélium. En outre, en raison de leur surrégulation par la vitamine E dans la cascade de l'acide arachidonique, l'expression accrue de la phospholipase cytosolique A₂¹⁹ et de la cyclooxygénase-1²⁰, augmente la libération de prostacycline, qui est un puissant vasodilatateur et un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire chez l'homme²¹. D'autres études suggèrent que les tocophérols semblent inhiber l'agrégation plaquettaire par l'inhibition de la protéine kinase C (PKC)²² et l'action accrue de l'oxyde nitrique synthase²³.

La forme naturelle d'alpha-tocophérol de configuration RRR s'est avérée deux fois plus puissante que les autres alpha-tocophérols racémiques (synthétiques) pour inhiber l'activité de la PKC²⁴. Ce phénomène est dû à l'effet atténuant de l'alpha-tocophérol sur la production de diacylglycérol membranaire (un lipide qui facilite la translocation de la PKC et augmente donc son activité) ; en outre, l'alpha-tocophérol augmente l'activité de la protéine phosphatase de type 2A, qui inhibe

l'autophosphorylation de la PKC et donc son activité. Les tocophérols mixtes sont plus efficaces que l'alpha-tocophérol pour inhiber l'agrégation plaquettaire. L'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate a été significativement réduite chez des personnes en bonne santé ayant reçu de la vitamine E enrichie en gamma-tocophérol (100 mg de gamma-tocophérol, 40 mg de delta-tocophérol et 20 mg d'alpha-tocophérol par jour), mais pas chez celles ayant reçu de l'alpha-tocophérol pur seul (100 mg par jour) ou chez les témoins²⁵. La vitamine E s'est avérée très efficace pour prévenir et inverser diverses complications de la maladie en raison de sa fonction d'antioxydant, de son rôle dans les processus anti-inflammatoires, de son inhibition de l'agrégation plaquettaire et de son activité de renforcement du système immunitaire.

Maladie cardiovasculaire. Les complications cardiovasculaires sont essentiellement dues à l'oxydation des lipoprotéines de faible densité dans l'organisme et à l'inflammation qui en résulte²⁶. On a constaté que le gamma-tocophérol améliore la fonction cardiovasculaire en augmentant l'activité de l'oxyde nitrique synthase, qui produit de l'oxyde nitrique qui détend les vaisseaux²⁷. Il y parvient en piégeant les molécules d'espèces azotées réactives (peroxynitrite) et améliore ainsi la fonction endothéliale. Des chercheurs ont constaté qu'une supplémentation de 100 mg par jour de gamma-tocophérol chez l'homme entraîne une réduction de plusieurs facteurs de risque de coagulation artérielle, tels que l'agrégation plaquettaire et le cholestérol²⁸. Dans une autre étude, les tocophérols mélangés ont un effet inhibiteur plus fort sur la peroxydation lipidique et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire humaine que les tocophérols individuels seuls²⁵, ce qui suggère un effet synergique d'inhibition plaquettaire. Outre les tocophérols, les tocotriénols inhibent la biosynthèse du cholestérol en supprimant la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA (HMGCoA) réductase, ce qui permet aux cellules hépatiques de produire moins de cholestérol²⁹. Des études cliniques n'ont montré aucun bénéfice cardiovasculaire de la supplémentation en vitamine E et ont rapporté que l'utilisation de la vitamine E était associée à un risque significativement accru d'accident vasculaire cérébral hémorragique chez les participants³⁰. Par conséquent, il a été suggéré que la compréhension des utilisations potentielles de la vitamine E dans la prévention des maladies coronariennes pourrait nécessiter des études plus longues avec des participants plus jeunes.

Vitamine E et Peau¹⁰⁰. Le vieillissement de la peau peut être dû à une augmentation des radicaux libres dans l'organisme. La vitamine E, principal antioxydant "briseur de chaîne", empêche la propagation du stress oxydatif, en particulier dans les membranes biologiques. Dans cette étude, le mécanisme moléculaire de la fraction riche en tocotriénol (TRF) dans la prévention du vieillissement cutané induit par le stress oxydatif a été évalué en déterminant le taux de synthèse du collagène total et son expression génétique dans les fibroblastes de la peau humaine.

La culture primaire de fibroblastes de la peau humaine a été obtenue à partir du prépuce de garçons circoncis âgés de 9 à 12 ans. Les cellules de fibroblastes ont été divisées en 5 groupes de traitement différents : contrôle non traité, stress oxydatif induit par le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), stress de la peau induit par l'eau oxygénée. (exposition de 20 µM au H₂O₂ pendant 2 semaines), traitement par le TRF et pré et post-traitement par le TRF à la fatigue oxydante induite par le H₂O₂.

Nos résultats ont montré que le stress oxydant induit par H₂O₂ réduisait le taux de synthèse du collagène total et régulait à la baisse COL I et COL III dans les fibroblastes de la peau. Le prétraitement

au TRF a protégé contre le stress oxydatif induit par H₂O₂, comme le montrent l'augmentation de la synthèse totale de collagène et la régulation à la hausse des gènes COL I et COL III (p<0,05). Cependant, aucun effet protecteur similaire contre le stress oxydatif induit par H₂O₂ n'a été observé dans les fibroblastes post-traités. La fraction riche en tocotriénol protège contre le stress oxydatif induit par H₂O₂ dans les fibroblastes de peau humaine en culture en modulant l'expression des gènes COL I et COL III avec une augmentation concomitante du taux de synthèse du collagène total. Ces résultats peuvent indiquer la protection de la TRF contre le vieillissement de la peau induit par le stress oxydatif.

Vitamine E et Cancer. La vitamine E possède des propriétés anticancéreuses. Cela est probablement dû aux diverses fonctions de la vitamine E qui comprennent : la stimulation du gène oncosuppresseur p53 de type sauvage ; la régulation négative des protéines p53 mutantes ; l'activation des protéines de choc thermique ; et un effet anti-angiogénique médié par le blocage du facteur de croissance transformant alpha³¹. Les alpha, gamma et delta-tocophérols sont apparus comme des molécules de vitamine E ayant des fonctions clairement distinctes dans l'activité antitumorale. L'alpha-tocophérol inhibe la production de PKC et de collagénase³², qui facilitent la croissance des cellules tumorales. Dans ce contexte, le gamma-tocophérol s'est avéré plus efficace que l'alpha-tocophérol dans son effet d'inhibition de la croissance sur les lignées cellulaires humaines de cancer de la prostate, tandis que le delta-tocophérol a montré une activité d'inhibition de la croissance sur les lignées cellulaires de cancer mammaire chez la souris³³.

Le gamma-tocophérol inhibe la croissance des cellules cancéreuses en culture par plusieurs mécanismes. Il piège les radicaux libres, y compris les molécules d'espèces réactives de l'azote qui provoquent des mutations dans les filaments d'acide désoxyribonucléique et des transformations malignes dans les cellules³⁴. Il sous-régule également des molécules de contrôle connues sous le nom de cyclines, arrêtant le cycle cellulaire cancéreux dans son élan et empêchant ainsi leur prolifération³⁵. Le gamma-tocophérol s'est également révélé supérieur à l'alpha-tocophérol pour ce qui est d'induire l'apoptose, de déclencher un certain nombre de voies induisant la mort cellulaire³⁶, de stimuler l'activité du récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxysomes, en particulier dans les cellules cancéreuses du côlon³⁷, et de réduire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins dans les tumeurs, les privant ainsi des nutriments dont elles ont besoin pour se développer³⁸. Dans ce contexte, on a également constaté que les tocotriénols ont des activités antiprolifératives et apoptotiques sur les cellules normales et cancéreuses chez l'homme, ce qui pourrait être dû à l'induction de l'apoptose par une voie médiée par les mitochondries, ou par la suppression de la cycline D, qui arrêterait alors le cycle cellulaire³⁹. En outre, ils inhibent la vascularisation et suppriment l'activité de la 3-hydroxy-3-méthyl coenzyme A (HMG-CoA) réductase, empêchant ainsi la prolifération maligne.

Jiang et al. ont montré que, parmi les différentes formes de vitamine E, le gamma-tocophérol, en particulier en combinaison avec le delta-tocophérol, induisait l'apoptose des cellules cancéreuses de la prostate sensibles aux androgènes dans les trois jours suivant le traitement, alors que l'alpha-tocophérol seul n'avait pas le même effet⁴⁰. Les fractions gamma et delta E semblent induire l'apoptose en perturbant la synthèse des sphingolipides dans les membranes des cellules humaines du cancer de la prostate⁴⁰. Les fractions y parviennent en induisant la libération du cytochrome c, l'activation de la caspase-9 et de la caspase-3, le clivage de la polyadénosine diphosphate (ADP)-ribose polymérase

(PARP) et l'implication de voies indépendantes de la caspase. Récemment, Chen a rapporté que, parmi les tocophérols testés, la forme gamma était la forme anticancéreuse la plus puissante de la vitamine. Ils ont également découvert un nouveau mécanisme anticancéreux de la vitamine E : le gamma-tocophérol, et ont créé un nouvel agent qui s'est avéré 20 fois plus efficace. Pour ce faire, ils ont supprimé une série de groupes chimiques qui pendaient du groupe principal du gamma-tocophérol, ce qui a renforcé son effet anticancéreux. Chen et al. ont affirmé que le gamma-tocophérol était plus efficace que les autres tocophérols en raison de sa structure chimique qui attaque plus efficacement l'enzyme Akt³⁸ et la désactive. Ces résultats suggèrent qu'un agent basé sur la structure chimique d'une forme de vitamine E pourrait aider à prévenir et à traiter plusieurs types de cancer, en particulier ceux associés à une mutation du gène PTEN, un défaut génétique assez courant lié au cancer qui maintient la protéine kinase B (Akt) active. Chen a étudié les formes alpha et gamma de la molécule de vitamine E ; toutes deux ont inhibé l'enzyme Akt de manière très ciblée, mais la structure gamma s'est révélée être la forme la plus puissante de la vitamine. En effet, la vitamine a stoppé l'activation de l'Akt en attirant l'Akt et la protéine PHLPP1 dans la même région d'une cellule où la vitamine a été absorbée dans la membrane cellulaire riche en graisses. La protéine oncosuppresseur PHLPP1 a alors lancé une réaction chimique qui a inactivé Akt, la rendant incapable de maintenir les cellules cancéreuses en vie. En dehors de ces résultats, le rôle de la vitamine E dans la prévention du cancer reste controversé. Des rapports de l'Institut du cancer du New Jersey montrent que les gamma- et delta-tocophérols peuvent prévenir les cancers du côlon, du poumon, du sein et de la prostate, alors que l'alpha-tocophérol n'a aucun effet de ce type. En outre, les études humaines et les enquêtes portant sur l'association entre l'apport en vitamine E et le cancer ont révélé que la vitamine E n'est pas bénéfique dans la plupart des cas. L'étude Heart Outcomes Prevention Evaluation-The Ongoing Outcomes (HOPE-TOO) et l'étude WHS ont toutes deux évalué si les suppléments de vitamine E pouvaient protéger les personnes contre le cancer et n'ont trouvé aucune réduction significative du risque de développer un cancer chez les personnes prenant des doses quotidiennes de 400 UI ou 600 UI de vitamine E^{41,42}.

Cataracte. La cataracte est l'une des causes les plus fréquentes de perte importante de la vision chez les personnes âgées. Elles sont dues à l'accumulation de protéines endommagées par les radicaux libres. Plusieurs études d'observation ont révélé une relation potentielle entre les suppléments de vitamine E et le risque de formation de cataractes. Leske et al. ont constaté que la clarté du cristallin était plus grande chez les participants qui prenaient des suppléments de vitamine E et chez ceux qui présentaient des taux sanguins plus élevés de cette vitamine⁴³. Dans une autre étude, une supplémentation à long terme en vitamine E a été associée à une progression plus lente de l'opacification du cristallin liée à l'âge⁴⁴. Toutefois, dans l'étude AREDS (Randomised Age-Related Eye Disease Study), la vitamine E n'a pas eu d'effet clair sur le développement/la progression de la cataracte sur une durée moyenne de 6,3 ans⁴⁵. Dans l'ensemble, les données disponibles sont insuffisantes pour conclure que les suppléments de vitamine E, pris seuls ou en combinaison avec d'autres antioxydants, peuvent réduire le risque de formation de cataractes.

Maladie d'Alzheimer. La maladie d'Alzheimer (MA) résulte de l'oxydation des protéines et de la peroxydation des lipides par un mécanisme radicalaire, dans lequel la protéine bêta-amyloïde induit une cytotoxicité par un mécanisme impliquant le stress oxydatif et le peroxyde d'hydrogène, conduisant à la mort des cellules neuronales et, finalement, à la MA. La vitamine E peut bloquer la production de

peroxyde d'hydrogène et la cytotoxicité qui en résulte. Elle réduit la mort cellulaire induite par la bêta-amyloïde dans les cultures de cellules hippocampiques de rat⁴⁶ et les cellules PC12⁴⁷ et atténue la toxicité induite par les acides aminés excitateurs dans les cellules de neuroblastome⁴⁸. L'étude coopérative sur la maladie d'Alzheimer en 1997 a montré que la vitamine E peut ralentir la progression de la maladie chez les patients atteints d'une forme modérément sévère de la maladie d'Alzheimer. Des doses élevées de vitamine E ont retardé de plusieurs mois la perte de la capacité du patient à effectuer des activités quotidiennes et l'admission ultérieure dans un établissement de soins⁴⁹. Une autre étude a montré que les sujets atteints de la MA présentaient des concentrations plasmatiques réduites en micronutriments antioxydants, ce qui suggère qu'une activité antioxydante inadéquate est un facteur dans cette maladie. Des taux plasmatiques élevés de vitamine E sont associés à une réduction du risque de MA chez les patients âgés et cet effet neuroprotecteur est lié à la combinaison de différentes formes de vitamine E plutôt qu'à l'alpha-tocophérol seul⁵⁰. Une étude publiée en 2009 a examiné les effets de la prise de 2 000 UI de vitamine E avec ou sans médicament contre la MA sur 847 personnes. Elle a conclu que l'association de la vitamine E et d'un inhibiteur de la cholinestérase pouvait être plus utile que la prise de l'un ou l'autre agent seul⁵¹.

Au niveau des biomarqueurs, Mangialasche et al. ont démontré que les niveaux plasmatiques de tocophérols et de tocotriénols, associés à des mesures automatisées d'imagerie par résonance magnétique (IRM), peuvent aider à différencier les patients atteints de la MA et de troubles cognitifs légers (MCI) des sujets témoins et à prédire de manière prospective la conversion d'un MCI en MA⁴⁹. Cela suggère donc le rôle potentiel des biomarqueurs nutritionnels détectés dans les tocophérols et tocotriénols plasmatiques en tant qu'indicateurs indirects de la pathologie de la MA⁵². Les chercheurs ont toutefois recommandé aux patients de ne pas prendre de vitamine E pour traiter la maladie d'Alzheimer sans surveillance médicale, car à fortes doses, elle peut interagir négativement avec d'autres médicaments, y compris ceux prescrits pour abaisser le taux de cholestérol.

VIH & syndrome d'immunodéficience acquise

La vitamine E est un agent anti-inflammatoire important qui est souvent déficient chez les personnes séropositives pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ; cependant, on ne sait pas si la supplémentation en vitamine E est bénéfique à un ou plusieurs stades de l'infection par le VIH. À une dose de 400 UI, il a été démontré que la vitamine E rétablit les réactions d'hypersensibilité cutanée retardées et la production d'interleukine-2, et qu'à des doses élevées, elle stimule la prolifération des cellules T auxiliaires (cellules T CD4)⁵³. En 1997, Tang et al. ont étudié l'association entre les taux sériques de vitamines A et E et la progression de la maladie du VIH-1. Dans cette étude, il a été constaté que les hommes dont les taux sériques de vitamine E étaient supérieurs à 23,5 µm/L présentaient un risque significativement réduit de progression de la maladie. Dans cette cohorte, une forte corrélation a été observée entre la prise de suppléments contenant de la vitamine E au moment de l'entrée dans l'étude et des taux sanguins élevés de vitamine E⁵⁴. Une étude sur le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) murin utilisant une augmentation de 15 fois de la vitamine E alimentaire a montré une normalisation des paramètres immunitaires qui sont altérés dans le VIH/SIDA⁵⁵. En outre, il a été démontré qu'une augmentation de la vitamine E alimentaire protégeait contre les effets secondaires de l'azidothymidine, tels que la toxicité pour la moelle osseuse⁵⁶. Des études connexes sur des cultures de moelle osseuse de patients atteints du SIDA au stade IV et utilisant une supplémentation en d-alpha-

tocophérol ont révélé des résultats similaires⁵⁷. Cependant, il a également été rapporté que des niveaux plus élevés de vitamine E avant l'infection étaient associés à une mortalité accrue. Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires pour clarifier le rôle joué par la vitamine E dans la pathogenèse du VIH-1⁵⁸.

Immunité. Il a été démontré que la vitamine E stimule les défenses de l'organisme, améliore les réponses immunitaires humorales et cellulaires et renforce les fonctions phagocytaires. Elle a un effet prononcé dans les maladies infectieuses où la phagocytose immunitaire est impliquée, mais elle est moins efficace dans le cas des défenses immunitaires à médiation cellulaire. Sa supplémentation améliore les défenses immunitaires à médiation cellulaire et humorale chez l'homme, en particulier chez les personnes âgées. Un apport quotidien de 200 mg de vitamine E a amélioré la réponse des anticorps à divers vaccins chez des sujets sains qui n'ont pas montré d'effets secondaires indésirables à la supplémentation en vitamine E⁵⁹. La vitamine E a également amélioré la résistance aux maladies virales chez les personnes âgées, des niveaux plasmatiques plus élevés de vitamine E étant corrélés à un nombre réduit d'infections sur une période de trois ans⁶⁰. Une étude récente de Kutty et al. a montré qu'une supplémentation quotidienne en vitamine E peut augmenter la réponse immunitaire à un antigène spécifique⁶¹.

La vitamine E joue également un rôle bénéfique dans d'autres maladies, telles que la photo dermatite, les douleurs menstruelles/dysménorrhée, la prééclampsie et la dyskinésie tardive, lorsqu'elle est associée à la vitamine C⁶².

Bibliographie Vit E

1 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3997530/>

Sultan Qaboos Univ Med J. 2014 May; 14(2): e157–e165. Published online 2014 Apr 7. PMID: 24790736 / The Role of Vitamin E in Human Health and Some Diseases - Saliha Rizvi, Syed T. Raza, Faizal Ahmed, Absar Ahmad, Shania Abbas, and Farzana Mahdi

14. Burton GW, Joyce A, Ingold KU. Is vitamin E the only lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes? Arch Biochem Biophys. 1983;221:281–90.

15. Howard AC, Anna K, McNeil AK, McNeil PL. Promotion of plasma membrane repair by vitamin E. Nat Commun. 2011;20:597.

16. Tran K, Wong JT, Lee E, Chan AC, Choy PC. Vitamin E potentiates arachidonate release and phospholipase A2 activity in rat heart myoblastic cells. Biochem J. 1996;319:385–91.

18. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Domagala B, Dworski R, Basista M. Dietary supplementation with vitamin E in hyperlipoproteinemias: Effects on plasma lipid peroxides, antioxidant activity, prostacyclin generation and platelet aggregability. Thromb Haemost. 1985;54:425–30. [PubMed] [Google Scholar]

19. Freedman JE, Farhat JH, Loscalzo J, Keaney JF., Jr Alpha-tocopherol inhibits aggregation of human platelets by a protein kinase C-dependent mechanism. Circulation. 1996;94:2434–40.

20. Li D, Saldeen T, Romeo F, Mehta JL. Different isoforms of tocopherols enhance nitric oxide synthase phosphorylation and inhibit human platelet aggregation and lipid peroxidation: Implications in therapy with vitamin E. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2001;6:155–61.

21. Brigelius-Flohé R, Traber MG. Vitamin E: Function and metabolism. FASEB J. 1999;13:1145–55.

22. Liu M, Wallmon A, Olsson-Mortlock C, Wallin R, Saldeen T. Mixed tocopherols inhibit platelet aggregation in humans: Potential mechanisms. Am J Clin Nutr. 2003;77:700–6.

23. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med. 1989;320:915–24.

24. Li D, Saldeen T, Romeo F, Mehta JL. Relative effects of alpha-and gamma-tocopherol on low-density lipoprotein oxidation and superoxide dismutase and nitric oxide synthase activity and protein expression in rats. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 1999;4:219–26.

25. Singh I, Turner AH, Sinclair AJ, Li D, Hawley JA. Effects of gamma-tocopherol supplementation on thrombotic risk factors. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16:422-8.
26. McAnally JA, Gupta J, Sodhani S, Bravo L, Mo H. Tocotrienols potentiate lovastatin-mediated growth suppression in vitro and in vivo. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007;232:523-31
27. Sesso HD, Buring JE, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: The Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300:2123-33.
28. Shklar G, Oh SK. Experimental basis for cancer prevention by vitamin E. *Cancer Invest*. 2000;18:214-22.
29. Ricciarelli R, Maroni P, Ozer N, Zingg JM, Azzi A. Age-dependent increase of collagenase expression can be reduced by alpha-tocopherol via protein kinase C inhibition. *Free Radic Biol Med*. 1999;27:729-37.
30. McIntyre BS, Briski KP, Gapor A, Sylvester PW. Antiproliferative and apoptotic effects of tocopherols and tocotrienols on preneoplastic and neoplastic mouse mammary epithelial cells. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000;224:292-301.
31. Christen S, Woodall AA, Shigenaga MK, Southwell-Keely PT, Duncan MW, Ames BN. Gamma-tocopherol traps mutagenic electrophiles such as NO(X) and complements alpha-tocopherol: Physiological implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:3217-22.
32. Gysin R, Azzi A, Visarius T. Gamma-tocopherol inhibits human cancer cell cycle progression and cell proliferation by down-regulation of cyclins. *FASEB J*. 2002;16:1952-4.
33. Takahashi S, Takeshita K, Seeni A, Sugiura S, Tang M, Sato SY, et al. Suppression of prostate cancer in a transgenic rat model via gamma-tocopherol activation of caspase signaling. *Prostate*. 2009;69:644-51.
34. Stone WL, Krishnan K, Campbell SE, Qui M, Whaley SG, Yang H. Tocopherols and the treatment of colon cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1031:223-33.
35. Wells SR, Jennings MH, Rome C, Hadjivassiliou V, Papas KA, Alexander JS. Alpha-, gamma- and delta-tocopherols reduce inflammatory angiogenesis in human microvascular endothelial cells. *J Nutr Biochem*. 2010;21:589-97.
36. Wada S. Chemoprevention of tocotrienols: The mechanism of antiproliferative effects. *Forum Nutr*. 2009;61:204-16.
37. Jiang Q, Wong J, Fyrst H, Saba JD, Ames BN. Gamma-tocopherol or combinations of vitamin E forms induce cell death in human prostate cancer cells by interrupting sphingolipid synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:17825-30.
38. Chen CS. Study Shows How Vitamin E Can Help Prevent Cancer. From: www.researchnews.osu.edu/archive/silenceakt.htm Accessed: Dec 2013.
39. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM, et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:1338-47.
40. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: The Women's Health Study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:56-65.
41. Jacques PF, Taylor A, Moeller S, Hankinson SE, Rogers G, Tung W, et al. Long-term nutrient intake and 5-year change in nuclear lens opacities. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:517-26.
42. Age-Related Eye Disease Study Research Group A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1439-52.
43. Goodman Y, Mattson MP. Secreted forms of beta-amyloid precursor protein protect hippocampal neurons against amyloid beta-peptide-induced oxidative injury. *Exp Neurol*. 1994;128:1-12.
44. Behl C, Davis J, Cole GM, Schubert D. Vitamin E protects nerve cells from amyloid beta protein toxicity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;186:944-50.
45. Murphy TH, Schnaar RL, Coyle JT. Immature cortical neurons are uniquely sensitive to glutamate toxicity by inhibition of cystine uptake. *FASEB J*. 1990;4:1624-33.
46. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1997;336:1216-22.
47. Mangialasche F, Kivipelto M, Mecocci P, Rizzuto D, Palmer K, Winblad B, et al. High plasma levels of vitamin E forms and reduced Alzheimer's disease risk in advanced age. *J Alzheimer's Dis*. 2010;20:1029-37.
48. Pavlik VN, Doody RS, Rountree SD, Darby EJ. Vitamin E use is associated with improved survival in an Alzheimer's disease cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28:536-40.
49. Mangialasche F, Westman E, Kivipelto M, Muehlboeck JS, Cecchetti R, Baglioni M, et al. Classification and prediction of clinical diagnosis of Alzheimer's disease based on MRI and plasma measures of α - γ -tocotrienols and γ -tocopherol. *J Intern Med*. 2013;273:602-21.
50. Meydani M. Vitamin E. *Lancet*. 1995;345:170-5.
51. Tang AM, Graham NM, Semba RD, Saah AJ. Association between serum vitamin A and E levels and HIV-1 disease progression. *AIDS*. 1997;11:613-20.
52. Wang Y, Huang DS, Watson RR. Vitamin E supplementation modulates cytokine production by thymocytes during murine AIDS. *Immunol Res*. 1993;12:358-66.

53. Ganser A, Greher J, Volkers B, Staszewski A, Hoelzer D. Azidothymidine in the treatment of ATDS. *N Engl J Med.* 1988;318:250-1.
54. Geissler RG, Ganser A, Ottmann OG, Gute P, Morawetz A, Guba P, et al. In vitro improvement of bone marrow-derived hematopoietic colony formation in HIV-positive patients by alpha-D-tocopherol and erythropoietin. *Eur J Haematol.* 1994;53:201-6.
55. Graham SM, Baeten JM, Richardson BA, Bankson DD, Lavreys L, Ndinya-Achola JO, et al. Higher pre-infection vitamin E levels are associated with higher mortality in HIV-1-infected Kenyan women: A prospective study. *BMC Infect Dis.* 2007;7:63.
56. Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB, Leka LS, Siber G, Loszewski R, et al. Vitamin E supplementation and in vivo immune response in healthy elderly subjects: A randomized controlled trial. *JAMA.* 1997;277:1380-6.
57. Chavance M, Herbeth B, Fournier C, Janot C, Vernhes G. Vitamin status, immunity and infections in an elderly population. *Eur J Clin Nutr.* 1989;43:827-35.
58. Radhakrishnan AK, Mahalingam D, Selvaduray KR, Nesaretnam K. Supplementation with natural forms of vitamin E augments antigen-specific TH1-type immune response to tetanus toxoid. *Biomed Res Int.* 2013;2013:782067.
59. University of Maryland Medical Center Vitamin E. From: www.umm.edu/health/medical/altmed/supplement/vitamine#ixzz2c7gfq93R Accessed: Dec 2013.
60. Kono N, Ohto U, Hiramatsu T, Urabe M, Uchida Y, Satow Y, et al. Impaired a-TTP-PIPs interaction underlies familial vitamin E deficiency. *Science.* 2013;340:1106-10.
61. Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin E. From: www.ods.od.nih.gov/factsheets/vitamine.asp Accessed: Aug 2010.
62. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine . Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
- 2 - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17624418/>
Review - *Mol Aspects Med.* 2007 Oct-Dec;28(5-6):400-22. doi: 10.1016/j.mam.2007.05.004. Epub 2007 Jun 2.
Vitamin E: an overview of major research directions - Jean-Marc Zingg - PMID: 17624418 DOI: 10.1016/j.mam.2007.05.004
- 3 - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10466191/>
Review - *Proc Nutr Soc.* 1999 May;58(2):459-68. doi: 10.1017/s0029665199000609.
Optimal nutrition: vitamin E - P A Morrissey, P J Sheehy - PMID: 10466191 DOI: 10.1017/s0029665199000609
100 - file:///C:/Users/LOCAL_~2/GIA/Temp/AOMS_Art_17626-10.pdf
Modulation of collagen synthesis and its gene expression in human skin fibroblasts by tocotrienol-rich fraction - Suzana Makpol, Faidruz Azura Jam, Yasmin Anum Mohd Yusof, Wan Zurinah Wan Ngah
Arch Med Sci 2011; 7, 5: 889-895 - DOI: 10.5114/aoms.2011.25567

Vitamine B3 (PP) NIACINE

Caractéristiques : La niacine est hydrosoluble et fait partie des vitamines B. Elle est également connue sous le nom de vitamine B3 ou vitamine PP. Également connue sous le nom de vitamine B3 ou vitamine PP, la niacine est un nom collectif désignant plusieurs composés, dont les principaux sont l'acide nicotinique et l'amide de l'acide nicotinique, également appelé nicotinamide. Les deux ont les mêmes propriétés.

L'organisme absorbe la niacine par le biais de l'alimentation, mais elle est également formée à partir du tryptophane, un acide aminé qui sert principalement à la fabrication des protéines. C'est pourquoi la niacine doit être absorbée par l'alimentation.

La niacine, sous forme de nicotinamide ou d'acide nicotinique, est absorbée avec la nourriture dans l'intestin grêle, en fonction de la quantité ingérée. Par le sang, la niacine atteint ensuite le foie, où elle se dépose pendant deux à six semaines. En cas de besoin, le foie l'active et la met à la disposition d'autres tissus. En outre, la niacine est stockée dans d'autres organes tels que le cœur et les reins.

La vitamine B3 a été historiquement rebaptisée vitamine PP, acronyme de Pellagra-Preventing, qui souligne son importance dans la prévention de la pellagre (maladie caractérisée par des diarrhées, des démences et des dermatites).

Actions : la niacine joue un rôle important dans un certain nombre de processus métaboliques de l'organisme :

- Métabolisme énergétique : sous forme de nicotinamide, la niacine contribue à l'énergie obtenue à partir de la décomposition des glucides, des protéines et des graisses.
- Le métabolisme du cholestérol : l'acide nicotinique réduit le taux de cholestérol dans le sang, en particulier le cholestérol LDL.
- Protection et réparation des cellules : les radicaux libres sont des liaisons d'oxygène agressives qui peuvent endommager les cellules de l'organisme. La niacine contribue à protéger les cellules de ces dommages et est surtout nécessaire pour réparer l'information génétique (ADN) dans les cellules.
- Système immunitaire : la niacine participe à la maturation de certaines cellules de défense (granulocytes et monocytes).
- Glycémie : avec le chrome, la niacine favorise l'efficacité de l'insuline, l'hormone qui régule la glycémie.

On a redécouvert que la niacinamide (ou nicotinamide) avait, en plus de sa valeur nutritionnelle connue, des effets bénéfiques sur la peau, elle peut en effet améliorer sa beauté, aider à traiter le psoriasis et réduire le risque de cancer de la peau sans mélanome^{2,3}.

Rôle physiologique de la niacinamide. Le dérivé pyridine substitué niacinamide est un constituant essentiel des coenzymes d'oxydo-réduction nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) et nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP). Au cours de la glycolyse et du cycle TCA, 10 molécules de NAD⁺ (par molécule de glucose) sont réduites à 10 NADH par le transfert d'un ion hydrure en position 4 de

l'anneau nicotinamide. L'ion hydrure NADH agit effectivement comme une unité de stockage de l'énergie, fournissant une paire d'électrons à haute énergie à la chaîne de transport d'électrons mitochondriale en cas de besoin. Dans ce processus de phosphorylation oxydative, les paires d'électrons sont transférées du NADH à un accepteur final (l'oxygène) par l'intermédiaire d'une série de transporteurs d'électrons. Ce transfert d'électrons est thermodynamiquement favorable, c'est-à-dire que ΔG est négatif, et est couplé au pompage des protons hors de la matrice mitochondriale. Le flux de protons dans la matrice catalyse à son tour la production d'ATP par la F₀F₁ATP-synthase. Le rendement énergétique total ($\Delta G'$) de ce processus est élevé (-52,7 kcal). Alors que le NADH est impliqué dans le catabolisme, le NADPH tend à agir comme donneur d'électron (ion hydrure) dans un processus de catabolisme, c'est-à-dire dans la biosynthèse. Par exemple, le NADPH est le cofacteur réducteur utilisé par l'acide gras synthase dans la biosynthèse des lipides et par les desmolases et les hydroxylases dans la biosynthèse des stéroïdes.

Métabolisme du cholestérol. La niacine a été largement utilisée comme agent pharmacologique pour réguler les anomalies du métabolisme des lipides et des lipoprotéines plasmatiques et dans le traitement des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques¹⁰¹. Bien que l'utilisation de la niacine dans le traitement de la dyslipidémie ait été rapportée dès 1955, seules des études récentes ont permis de comprendre le mécanisme d'action cellulaire et moléculaire de la niacine sur le métabolisme des lipides et des lipoprotéines. En résumé, l'effet bénéfique de la niacine sur la réduction des triglycérides et des lipoprotéines contenant de l'apolipoprotéine B (par ex. VLDL et LDL) est principalement dû à : a) une diminution de la mobilisation des acides gras à partir des réserves de triglycérides du tissu adipeux et b) une inhibition de la diacylglycérol acyltransférase hépatocytaire et de la synthèse des triglycérides, ce qui entraîne une augmentation de la dégradation intracellulaire de l'apo B et une diminution conséquente de la sécrétion des particules VLDL et LDL. Le mécanisme d'action de la niacine pour augmenter les HDL consiste à diminuer le taux catabolique fractionnel de l'apo AI des HDL sans affecter les taux de synthèse. En outre, la niacine augmente sélectivement les taux plasmatiques de Lp-AI (sous-fraction HDL sans apo AII), une sous-fraction cardioprotectrice des HDL chez les patients présentant de faibles taux de HDL. En utilisant des hépatocytes humains (cellules Hep G2) comme système modèle in vitro, les études indiquent que la niacine inhibe sélectivement l'absorption/élimination du HDL-*apo AI* (mais pas de l'ester de cholestérol HDL) par les hépatocytes, augmentant ainsi la capacité de rétention du HDL-*apo AI* pour accroître l'efflux de cholestérol par la voie de transport inverse du cholestérol. Chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire confirmée, le risque cardiovasculaire résiduel persiste malgré l'atteinte des niveaux cibles de cholestérol LDL (lipoprotéines de basse densité) avec un traitement par statines¹⁰⁰. Il n'est pas encore clair si l'ajout de niacine à libération prolongée à la simvastatine pour augmenter les niveaux bas de cholestérol HDL est supérieur à la simvastatine seule pour réduire ce risque résiduel. Les patients éligibles ont été randomisés pour recevoir soit de la niacine à libération prolongée, de 1500 à 2000 mg par jour, soit un placebo correspondant. Tous les patients ont reçu de la simvastatine, de 40 à 80 mg par jour, plus de l'ézétimibe, 10 mg par jour, si nécessaire, pour maintenir un niveau de cholestérol LDL compris entre 40 et 80 mg par décilitre (de 1,03 à 2,07 mmol par litre). Le critère d'évaluation principal était le premier événement composite de décès dû à une maladie coronarienne, d'infarctus du myocarde non fatal, d'accident vasculaire cérébral ischémique, d'hospitalisation pour syndrome coronarien aigu ou de revascularisation coronaire ou cérébrale symptomatique.

Au total, 3414 patients ont été assignés au hasard à recevoir de la niacine (1718) ou un placebo (1696). L'étude a été interrompue après une période de suivi moyenne de 3 ans en raison d'un manque d'efficacité. Après 2 ans, le traitement à la niacine avait significativement augmenté le taux moyen de cholestérol HDL de 35 mg par décilitre (0,91 mmol par litre) à 42 mg par décilitre (1,08 mmol par litre), abaissé le taux de triglycérides de 164 mg par décilitre (1,85 mmol par litre) à 122 mg par décilitre (1,38 mmol par litre) et réduit le taux de cholestérol LDL de 74 mg par décilitre (1,91 mmol par litre) à 62 mg par décilitre (1,60 mmol par litre). Le critère d'évaluation principal a été atteint chez 282 patients du groupe niacine (16,4 %) et chez 274 patients du groupe placebo (16,2 %) (rapport de risque, 1,02 ; intervalle de confiance à 95 %, 0,87 à 1,21 ; $P=0,79$ par test de rang logarithmique). Chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire artérioscléreuse et présentant des taux de cholestérol LDL inférieurs à 70 mg par décilitre (1,81 mmol par litre), l'ajout de niacine au traitement de la maladie cardiovasculaire n'a pas apporté de bénéfice clinique supplémentaire au cours d'une période de suivi de 36 mois, malgré une amélioration significative des taux de cholestérol HDL et de triglycérides.

Cent un patient souffrant d'une maladie coronarienne et dont le rapport entre le cholestérol total¹⁰² et le cholestérol HDL était $> 4,0$ avant le traitement ont été traités avec de la niacine, en commençant par de faibles doses (100 à 250 mg deux fois par jour) et en augmentant progressivement la dose entre 4 et 8 semaines jusqu'à 1 000 mg deux fois par jour. Des ajustements de dosage ont été effectués pour minimiser les effets secondaires. Avec une durée moyenne de suivi de 11 ± 7 mois et un dosage moyen de 1.415 ± 698 mg/jour, le groupe a enregistré une réduction de 13% du cholestérol total, une augmentation de 31% du HDL et une diminution de 32% du ratio HDL-cholestérol. Un sous-groupe de 62 patients prenant >1.000 mg/jour de niacine a eu une réduction de 18% du cholestérol total, une augmentation de 32% du HDL et une amélioration de 36% du rapport cholestérol/HDL. Un sous-groupe de 39 patients prenant $< 1 000$ mg/jour de niacine n'a connu qu'une réduction de 5 % du cholestérol total, bien qu'il y ait eu une augmentation de 29 % du HDL et une diminution de 24 % du rapport cholestérol/HDL. Des effets secondaires de la niacine ont été signalés chez 38% des patients, mais n'ont conduit à l'arrêt du traitement que chez 4 d'entre eux. La niacine peut être administrée de manière bien tolérée et est très efficace pour améliorer le rapport cholestérol/HDL.

Contrôle de la glycémie. La niacine, sous forme de niacinamide, peut être bénéfique pour les patients atteints de diabète de type 1. Contrairement au diabète de type 2, plus courant, le diabète de type 1 apparaît généralement à un jeune âge et est considéré comme une maladie auto-immune : des anticorps anormaux attaquent et détruisent les cellules bêta du pancréas qui produisent l'insuline. Dans une série d'études cliniques portant sur plus de 343 adultes et 300 enfants atteints de diabète de type 1, l'ajout de niacinamide à l'insulinothérapie a permis de préserver la fonction des cellules bêta et de ralentir la progression de la maladie^{135,136,137,138,139}.

Dans une petite étude portant sur 18 personnes atteintes de diabète de type 2, la niacinamide a amélioré les taux de peptide C et la glycémie à jeun¹⁴². Quant à la niacine (acide nicotinique), sa consommation à fortes doses permet également de réduire le taux de cholestérol chez les patients diabétiques. Cependant, la niacine peut augmenter le taux de sucre dans le sang. Par conséquent, les diabétiques qui suivent un traitement à la niacine pour lutter contre l'hypercholestérolémie doivent surveiller attentivement leur glycémie¹⁴⁴.

La niacine (acide nicotinique), la pharmacothérapie la plus efficace disponible pour augmenter le cholestérol des lipoprotéines de haute densité, réduit également les triglycérides et peut donc être utile,

seule ou en association avec des inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl coenzyme A réductase (statines), pour compenser le risque cardiovasculaire résiduel chez les patients présentant une dyslipidémie mixte ou un diabète¹⁰³. Une revue des lignes directrices consensuelles publiées depuis 2000 et une recherche d'essais contrôlés randomisés prospectifs et d'études ouvertes entre le 1er janvier 1990 et le 31 décembre 2007 concernant les effets de la niacine, seule ou en association avec des statines, sur la régulation de la glycémie chez les patients dyslipidémiques (avec ou sans diabète sucré) ont été effectuées. D'après l'analyse, les effets de la niacine ($\leq 2,5$ g/jour), seule ou en association avec des statines, sur la glycémie à jeun (augmentation de 4 à 5 %) et les taux d'hémoglobine A1c (augmentation $\leq 0,3$ %) sont modestes, transitoires ou réversibles et se prêtent généralement à un ajustement des régimes hypoglycémiques oraux sans interruption du traitement par la niacine. Le traitement par la niacine a rarement été associé à un diabète incident ou à la nécessité de nouvelles prescriptions d'insuline. Des études ont montré que les régimes à base de niacine ou de niacine-statine présentaient d'importants avantages cliniques malgré des effets modestes sur le contrôle de la glycémie. À l'échelle de la population, les réductions significatives de l'incidence des événements cardiovasculaires et du degré de progression de l'athérosclérose associées à l'administration à long terme de niacine (ou de niacine-statine) chez les patients atteints de dyslipidémie diabétique l'emportent sur les effets généralement légers de ce traitement sur la régulation de la glycémie. Les directives de consensus recommandent de surveiller le contrôle de la glycémie après avoir commencé un traitement à la niacine ou après avoir augmenté la dose.

La peau. Les coenzymes nicotinamiques de la peau s'épuisent avec l'âge ; la niacinamide peut aider à normaliser ce déséquilibre. Le NADH et le NADPH peuvent donc être considérés comme des "monnaies" énergétiques clés au sein des cellules, alimentant le métabolisme cellulaire impliqué dans les processus cataboliques et anaboliques. Il existe de plus en plus de preuves d'une diminution des concentrations systémiques et intracellulaires de ces deux coenzymes avec l'âge dans des modèles humains et animaux^{2,3,4} et de nouvelles données récentes semblent le confirmer. Oblong et al.⁵ ont isolé des lignées cellulaires de fibroblastes de peau humaine provenant d'un enfant de 7 ans et d'une personne âgée de 72 ans et les ont utilisées pour mesurer les rapports NADPH/NADP⁺ endogènes et les niveaux totaux de NADPH + NADP⁺. Il a été constaté que les fibroblastes du donneur âgé contenaient des rapports redox NADP et des niveaux totaux de NADPH + NADP⁺ réduits par rapport à ceux du donneur jeune (51 % et 28 % respectivement). Il semble donc y avoir une réduction des coenzymes nicotinamiques associée à la sénescence. Fait important, Oblong et al.⁵ ont également constaté que la supplémentation de cultures de fibroblastes dermiques humains provenant de donneurs âgés avec du 14C-niacinamide et de l'acide 14C-nicotinique (précurseur de la niacinamide) augmentait les concentrations intracellulaires de NADPH. Il semble donc qu'un apport localisé de niacinamide puisse être utilisé par les cellules cutanées âgées pour restaurer l'homéostasie du coenzyme nicotinamide intracellulaire. Il convient toutefois de noter qu'en dépit de l'efficacité susmentionnée, l'acide nicotinique (niacine) produit une vasodilatation cutanée bien documentée ("bouffées vasomotrices") lorsqu'il est appliqué localement. La niacine pose donc un problème pour les applications cosmétiques, ce qui n'est pas le cas de la niacinamide.

Les fibroblastes âgés sécrètent moins de collagène que les cellules jeunes ; **la niacinamide peut stimuler la synthèse de nouveau collagène.** Oblong et al.⁵ ont utilisé le 14C-hydroxyproline pour contrôler

l'incorporation du marqueur dans la protéine de collagène sécrétée par des fibroblastes cutanés humains cultivés provenant d'un donneur jeune (7 ans) et d'un donneur âgé (72 ans). La 14C-hydroxyproline (marqueur du collagène sécrété nouvellement synthétisé) et la 14C-proline (marqueur de la protéine totale) ont été extraites, séparées et quantifiées par HPLC équipée d'un détecteur radiométrique. Les résultats indiquent tout d'abord que les fibroblastes cutanés d'un donneur âgé sécrètent significativement ($p < 0,05$) moins de collagène que ceux d'un jeune donneur et, en outre, que les rapports redox NADPH/NADP sont également plus faibles ($p < 0,05$) dans les fibroblastes du donneur âgé (les résultats ont été normalisés par rapport au nombre de cellules du puits de culture respectif). Deuxièmement, la supplémentation de la culture cellulaire âgée en niacinamide a produit des augmentations significatives du collagène total sécrété (de 54 %), de la protéine totale sécrétée (de 41 %) et du nombre de cellules (de 20 %), par rapport à un contrôle par véhicule. Il est important de noter que le rapport collagène/protéines totales a également augmenté de 35 % (par rapport à un véhicule témoin), ce qui indique une certaine spécificité de la biosynthèse et de la sécrétion du collagène. Ces données suggèrent donc que le traitement à la niacinamide aurait un impact positif sur le compartiment dermique, à la fois en termes de tissu conjonctif et de composants de la matrice gélifiée. Ces effets seraient particulièrement importants pour les peaux vieillissantes et dégradées.

La niacinamide régule la synthèse des céramides épidermiques et apporte des bénéfices concomitants à la barrière épidermique. On sait désormais que les céramides jouent un rôle central dans l'intégrité structurelle et fonctionnelle de la fonction de barrière de la couche cornée. Une diminution de la fraction de céramides a été signalée dans la peau âgée et atopique⁶. Tanno et al. ont montré que dans les kératinocytes épidermiques humains en culture, la niacinamide pouvait induire une augmentation jusqu'à 5 fois de la synthèse de céramides ($p < 0,05$) de manière dose-dépendante⁷. D'autres travaux du même groupe⁸ ont montré une régulation d'autres fractions de sphingolipides (glucosylcéramide et sphingo-myéline) ainsi que de la synthèse d'acides gras libres et de cholestérol (2,3 et 1,5 fois, respectivement). Ils ont proposé un mécanisme pour ces observations basé sur l'augmentation des niveaux intracellulaires d'acétyl-CoA (le précurseur commun à la synthèse des lipides épidermiques) et l'augmentation de l'expression de la sérine-palmitoyl transférase. Tanno et al.⁸ ont également montré que ces résultats *in vitro* avaient une signification clinique *in vivo*. L'application topique d'un véhicule contenant 2 % de niacinamide ou d'une jambe sèche pendant 4 semaines a induit une augmentation significative mesurable ($p < 0,05$) des fractions lipidiques de céramides et d'acides gras libres récupérées dans la couche cornée, par rapport à un véhicule témoin. Cette augmentation s'est accompagnée d'une réduction significative ($p < 0,05$) de la perte d'eau transcutanée par rapport au véhicule témoin (-27 %). Ertel et al.⁹ ont également constaté des réductions significatives similaires de la perte d'eau transcutanée par rapport à un véhicule témoin après l'utilisation d'un véhicule hydratant contenant 2 % de niacinamide. Ils ont également noté que cet effet barrière positif s'accompagnait d'une augmentation du taux de renouvellement de la couche cornée (mesuré par le dosage du chlorure de dansyle). Enfin, Draelos et al.¹⁰ ont traité 48 femmes atteintes de rosacée de stade I/II avec un véhicule hydratant contenant 2 % de niacinamide pendant 4 semaines et ont démontré une amélioration significative de l'état général (évalué) chez 96 % des sujets à la semaine 4. Ils ont également démontré que ce bénéfice clinique s'accompagnait d'une amélioration significative de la fonction de barrière de la couche cornée. Il semble que la niacinamide topique soit capable d'augmenter les

propriétés de barrière de la peau, entraînant des bénéfices cliniquement pertinents, en régulant la biosynthèse endogène des sphingolipides épidermiques, en particulier les céramides.

La niacinamide Augmente la biosynthèse des marqueurs de différenciation des kératinocytes. Oblungo et al.⁵ ont cultivé des kératinocytes épidermiques humains normaux jusqu'à quasi-confluence et ont ensuite supplémenté le milieu avec de la niacinamide. Après une incubation de 24 heures, les cellules ont été comptées, récoltées et préparées pour le dosage de l'involucrine (par ELISA) et de la filaggrine (par une procédure d'immunoblot). Les résultats ont tout d'abord montré une augmentation significative ($p < 0,05$) du nombre de cellules NHEK traitées avec la niacinamide par rapport à un contrôle par véhicule. Deuxièmement, les cellules NHEK traitées à la niacinamide ont montré une augmentation de la biosynthèse de l'involucrine et de la filaggrine par rapport à celle induite par le véhicule témoin (45 % et 100 %, respectivement). Ces deux protéines sont cruciales pour le processus de différenciation et la formation des cornéocytes intégraux kératinisés ; la filaggrine joue un rôle clé dans l'agrégation et l'alignement des tonofilaments de kératine dans les cellules granuleuses, et l'involucrine est un précurseur essentiel dans la formation de l'enveloppe cornifiée insoluble qui entoure les kératinocytes terminaux. En d'autres termes, il a été démontré que la niacinamide stimule les kératinocytes de l'épiderme basal et régule la biosynthèse des intermédiaires épidermiques essentiels à la formation d'une couche cornée pleinement fonctionnelle. Cela peut être dû à des niveaux intracellulaires accrus de coenzymes nicotinamides réduits initiés par la niacinamide topique. Ces effets devraient avoir un impact positif significatif sur le vieillissement du tissu épidermique in vivo.

La niacinamide aide à prévenir les événements immunologiques et moléculaires délétères induits par les UV. Shen et al.¹¹ ont démontré la capacité de la niacinamide à protéger les kératinocytes humains normaux en culture contre les espèces réactives de l'oxygène induites par l'irradiation UVC ou l'exposition au peroxyde d'hydrogène. Ils ont observé une atténuation significative ($p < 0,05$) des changements morphologiques apoptotiques en fonction de la dose, une diminution de l'induction de p53 et une réduction de l'écaillage de l'ADN pour les cellules traitées à la niacinamide par rapport à celles traitées avec un véhicule témoin. Ces données sont cohérentes avec les travaux réalisés sur des modèles animaux¹² qui démontrent clairement la capacité de la niacinamide à réduire de manière significative à la fois l'induction de la photo carcinogenèse et la suppression de la photo immunité. Le mécanisme par lequel la niacinamide exerce ces effets n'est pas encore clair.

La niacinamide inhibe le transfert des mélanosomes des mélanocytes aux kératinocytes. Boissy et al.¹³ ont utilisé des cocultures de mélanocytes et de kératinocytes humains pour étudier la capacité de la niacinamide à réduire la pigmentation de la peau humaine. L'utilisation de colorants immuno-liants spécifiques à chaque type de cellule a permis de compter séparément les kératinocytes, les mélanocytes et les kératinocytes contenant des mélanosomes transférés. Les chercheurs ont constaté une inhibition significative ($p < 0,05$) du transfert de mélanosomes vers les kératinocytes à partir de mélanocytes incubés en présence de niacinamide (de 25 à 45 %). Il a également été confirmé que la niacinamide n'a pas d'effet inhibiteur sur l'activité de la tyrosinase des mélanocytes. Ces données suggèrent que le traitement de la peau humaine in vivo avec de la niacinamide topique conduirait à une réduction de la pigmentation au fil du temps par le biais de ce mécanisme nouveau et élégant.

Le niacinamide réduit l'hyperpigmentation de la peau humaine. Hakozaki et al.¹⁴ ont réalisé deux études qui ont démontré l'effet de la niacinamide sur l'hyperpigmentation de la peau in vivo. Dans la première, 18 Japonaises présentant des taches hyperpigmentées sur le visage ont été traitées pendant 8 semaines avec un véhicule contenant 5 % de niacinamide, par rapport à un véhicule témoin, dans une étude à deux faces. Les taches pigmentées ont été qualifiées et quantifiées par analyse algorithmique d'images numériques à haute résolution et par évaluation subjective de l'image. Les résultats de l'analyse des images ont montré que la niacinamide à 5 % induisait une réduction significative ($p < 0,05$) de la surface des taches à 4 et 8 semaines (par rapport au véhicule témoin), accompagnée d'une réduction significative ($p < 0,05$) de la pigmentation visible des taches à 8 semaines (par rapport au véhicule témoin). Dans la seconde étude, 120 femmes japonaises bronzées ont été assignées à 2 des 3 traitements (écran solaire SPF 15, niacinamide à 2 % dans un écran solaire SPF 15 et un véhicule témoin). Les sujets ont appliqué des traitements sur deux faces pendant 8 semaines. Dans cette étude, la luminosité globale de la peau a été évaluée par analyse d'image numérique et notation subjective. Les résultats de l'analyse d'images ont montré une augmentation significative ($p < 0,05$) de la luminosité de la peau par rapport à l'écran solaire hydratant et au véhicule témoin à 4 et 6 semaines, accompagnée d'une augmentation significative ($p < 0,05$) de la luminosité visible de la peau par rapport au véhicule témoin à 4 semaines. Ces données in vivo semblent donc confirmer que le rôle inhibiteur de la niacinamide dans le transfert des mélanosomes observé in vitro¹³ se traduit effectivement par un effet significatif sur l'hyperpigmentation in vivo.

Régulation des lipides sébacés et de l'acné par la niacinamide

Il a été démontré que le niacinamide topique sous forme de gel commercial à 4 % (Papulex®) exerce une puissante activité anti-inflammatoire dans le traitement de l'acné vulgaire. Shalita et al.¹⁵ ont constaté qu'après 8 semaines d'utilisation, 82 % des sujets atteints d'acné inflammatoire présentaient une amélioration de l'évaluation globale, avec une réduction significative des papules/pustules (-60 %) et de la sévérité de l'acné (-52 %). En fait, de nombreux praticiens utilisent le traitement en invoquant une combinaison d'efficacité et d'absence de résistance bactérienne. Shalita et al.¹⁵ et d'autres postulent que la niacinamide peut agir par son effet antihistaminique apparent, son activité de piègeur d'électrons ou son inhibition de l'activité de l'AMP cyclique 3'-5' phosphodiesterase.

Des données récentes semblent toutefois démontrer un rôle plus fondamental de la niacinamide topique dans le traitement de l'acné. Biedermann et al.¹⁶ ont utilisé des biopsies faciales humaines viables (provenant d'un lifting) pour mesurer l'effet de la niacinamide sur la lipogenèse sébacée. Les biopsies cultivées ont été traitées avec de la niacinamide ou de l'acide transrétinoïque (ART) pendant 4 jours, après quoi elles ont été incubées avec du ¹⁴C-acétate. Les composants lipidiques ont ensuite été isolés, fractionnés et identifiés par CCM analytique et radiométrie.

La niacinamide a produit des réductions significatives de la lipogenèse sébacée totale en fonction de la dose (-42 % à 25 mM [$p < 0,01$]). En outre, la réduction induite par 25 mM de niacinamide était équivalente à celle produite par 1 µM de tRA (-32% [$p = 0,01$]). Lorsque des classes de lipides distinctes ont été identifiées et quantifiées, on a constaté que la niacinamide produisait des réductions marquées de la synthèse des triglycérides et des acides gras par rapport au contrôle (-52 % et -46 % pour la niacinamide 25 mM [$p < 0,05$], respectivement). On sait maintenant que les triglycérides représentent de loin la plus grande proportion de lipides dans les glandes sébacées (50-60%) ; l'effet observé de la

niacinamide sur la lipogenèse totale est donc probablement attribuable à la réduction des triglycérides. Cela a des implications importantes pour la pathogenèse de l'acné. Il est admis que l'acné est une maladie impliquant le canal pilo-sébacé et *Propionibacterium acnes*. Malgré le débat en cours sur l'interaction exacte de ces facteurs, il ne fait aucun doute qu'une réduction significative de la masse lipidique sébacée totale et de la fraction de triglycérides devrait avoir un impact positif sur la peau acnéique.

La niacinamide exerce de multiples effets bénéfiques sur l'apparence de la peau vieillie/photodégradée in vivo. Bissett et al.¹⁷ ont étudié les effets de la niacinamide topique sur le vieillissement de la peau du visage humain dans deux études cliniques en double aveugle. Dans la première, 40 femmes âgées de 35 à 60 ans ont appliqué un véhicule et un véhicule contenant 5 % de niacinamide (randomisé en split-face) pendant 12 semaines. Des images numériques à haute résolution ont été prises au début de l'étude, après 4, 8 et 12 semaines, et la consistance et l'hyperpigmentation ont été évaluées par les juges (en comparant des paires d'images codées en aveugle, au début de l'étude par rapport à un autre point dans le temps). Les juges ont pu percevoir une amélioration significative de l'apparence de la texture de la peau à 4 semaines ($p < 0,1$) et 12 semaines ($p < 0,05$) et une amélioration significative de l'apparence des taches hyper pigmentées à 8 semaines ($p < 0,05$). Dans une seconde étude, des femmes âgées de 35 à 60 ans ont appliqué en aveugle des produits codés (véhicule témoin et véhicule contenant 5 % de niacinamide ; $n=88$) pendant 8 semaines. L'apparence de la texture de la peau a été évaluée de la même manière que précédemment. Le traitement contenant de la niacinamide a apporté une amélioration significative de l'apparence de la texture de la peau par rapport au contrôle.

Le traitement contenant de la niacinamide a apporté une amélioration significative de l'apparence de la texture de la peau par rapport au véhicule témoin au bout de 8 semaines, confirmant les résultats de la première étude. Cet effet sur la texture de la surface de la peau est cohérent avec celui observé dans une étude clinique de 10 semaines dans laquelle Matts & Solechnick¹⁸ ont utilisé la spectrophotométrie de réflectance multi-angle pour mesurer la composante diffuse de la réflexion de la peau. Ils ont noté une augmentation significative de la composante diffuse de 5 % de la peau dorsale des mains traitées avec la niacinamide par rapport au contrôle du véhicule après 10 semaines de traitement ($p < 0,05$), ce qui correspond aux préférences auto-évaluées à l'aveugle pour l'apparence de la texture par rapport au contrôle du véhicule ($p < 0,05$). Ce changement est cohérent avec une modification de la distribution de la texture vers des caractéristiques plus fines et anisotropes typiques d'une peau plus jeune.

Le niacinamide est délivré efficacement par une large gamme de véhicules et présente une excellente compatibilité avec la peau. Franz¹⁹ a déterminé l'absorption du niacinamide in vitro à travers une peau abdominale de pleine épaisseur montée dans des cellules de diffusion à circulation. Franz a utilisé de l'acétone comme vecteur et a trouvé 28,8% de la dose initiale dans le milieu récepteur après 24 heures. L'administration de niacinamide (2-20%) à partir d'une gamme de formules cosmétiques (y compris des crèmes hydratantes, des fonds de teint et des rouges à lèvres) a été étudiée à l'aide d'une technique modifiée de Franz dans des cellules fluides in vitro²⁰. Pour les formules contenant 2 % de niacinamide, environ 10 % de la dose initiale ont été détectés dans le milieu récepteur après 48 heures. Il est important de noter que ces études ont montré l'indépendance apparente du taux de pénétration de la niacinamide par différents véhicules matriciels. Le rapport du groupe d'experts sur l'examen des

ingrédients cosmétiques pour le niacinamide²¹ détaille un large éventail d'études de tolérance cutanée qui confirment l'excellent profil du niacinamide en tant qu'ingrédient cosmétique pour les soins de la peau.

Bibliographie Vit B3

- A Review of the Range of Effects of Niacinamide in Human Skin - Paul J. Matts, John E. Oblong and Donald L. Bissett - IFSCC Magazine - vol. 5, no 4 / 2002
- [2] Jongkind, J.F., Verkerk, A., and Poot, M., Glucose flux through the hexose monophosphate shunt and NADP(H) levels during in vitro ageing of human skin fibroblasts, *Gerontology* 33 (5) (1987) 281-286.
- [3] Gilchrest, B.A., and Yaar, M., Ageing and photoageing of the skin: Observations at the cellular and molecular level, *Br. J. Dermatol.*, 127 Suppl 41 (1992) 25-30.
- [4] Seitz, H.K., Xu, Y., Simanowski, U.A., and Osswald, B., Effect of age and gender on in vivo elimination, hepatic dehydrogenase activity and NAD⁺ availability in F344 rats, *Res. Exp. Med.*, 192 (3) (1992) 205-212.
- [5] Oblong, J.E., Bissett, D.L., Ritter, J.L., Kurtz, K.K., and Schnicker, M.S., »Niacinamide stimulates collagen synthesis from human dermal fibroblasts and differentiation marker in normal human epidermal keratinocytes: Potential of niacinamide to normalize aged skin cells to correct homeostatic balance, 59th Annual Meeting American Academy of Dermatology, Washington, 2001.
- [6] Imokawa, G., Abe, A., and Jin, K., Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: a factor in atopic dry skin? *J. Invest. Dermatol.*, 96 (1991) 523-526.
- [7] Tanno, O., Yukiko, O., Kitamura, N., and Inoue, S., Effects of niacinamide on ceramide biosynthesis and differentiation of cultured human keratinocytes, 3rd ASCS Conference, Taipei, Taiwan, 1997.
- [8] Tanno, O., Ota, Y., Kitamura, N., Katsube, T. and Inoue, S., Nicotinamide increases biosynthesis of ceramides as well as other stratum corneum lipids to improve the epidermal permeability barrier, *Br. J. Dermatol.*, 143 (3) (2000) 525-531.
- [9] Ertel, K.D., Berge, C.A., Mercurio, M.G., Fowler, T.J., and Amburgey, M.S., New facial moisturizer technology increases exfoliation without compromising barrier function, 58th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, San Francisco, 2000.
- [10] Draelos, Z.D., Ertel, E., Berge, C., and Amburgey, M.S., A facial moisturizing product as an adjunct in the treatment of rosacea, 59th Annual Meeting American Academy of Dermatology, Washington, 2001.
- [11] Shen, S.C., Yoshii, T., Chen, Y.C., Tsai, T.H., Hu, C.H., and Lee, W.R., Niacinamide reduces DNA damage caused by reactive oxygen species, 60th Annual Meeting American Academy of Dermatology, New Orleans, 2002.
- [12] Gensler, H.L., Prevention of photoimmunosuppression and photocarcinogenesis by topical niacinamide, *Nutr. Cancer*, 29 (2) (1997) 157-162.
- [13] Boissy, R.E., Minwalla, L., Bissett, D.L., Zhuang, J.C., and Chhoa, M., Niacinamide inhibits transfer of melanosomes from melanocytes to keratinocytes, 59th Annual Meeting American Academy of Dermatology, Washington, 2001.
- [14] Hakozaki, T., Matsubara, A., Miyamoto, K., Hillebrand, G.G., and Bissett, D.L., Topical niacinamide reduces human skin hyperpigmentation, 60th Annual Meeting American Academy of Dermatology, New Orleans, 2002.
- [15] Shalita, A.R., Smith, J.G., Parish, L.C., Sofman, M.S., and Chalker, D.K., Topical nicotinamide compared with clindamycin gel in the treatment of inflammatory acne vulgaris, *Int. J. Dermatol.*, 34 (6) (1995) 434-437.
- [16] Biedermann, K., Lammers, K., Mrowczynski, E., Coombs, M., Lepp, C., El-Nokaly, M., and Burton, E., Regulation of sebum production by niacinamide, 60th Annual Meeting American Academy of Dermatology, New Orleans, 2002.
- [17] Bissett, D.L., Oblong, J.E., Saud, A., and Levine, M., Topical niacinamide provides improvements in ageing human facial skin, 60th Annual Meeting American Academy of Dermatology, New Orleans, 2002.
- [18] Matts, P.J., and Solechnick, N.D., Predicting visual perception of human skin surface texture using multiple-angle reflectance spectrophotometry, 59th Annual Meeting American Academy of Dermatology, Washington, 2001.
- [19] Franz, T.J., Percutaneous absorption: On the relevance of in vitro data, *J. Invest. Dermatol.*, 64 (1975) 190-195.
- [20] P&G internal data, cited in »Safety assessment of niacinamide and niacin; tentative report of the Cosmetic Ingredient Review Expert Panel«, September 17, 2001.
- [21] »Safety assessment of niacinamide and niacin; tentative report of the Cosmetic Ingredient Review Expert Panel«, September 17, 2001
- 100 - <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/Nejmoa1107579>
Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy
- 101 - <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S095528630200284X>
The Journal of Nutritional Biochemistry - Volume 14, Issue 6, June 2003, Pages 298-305
Niacin and cholesterol: role in cardiovascular disease (review) - Shobha H. Ganji, Vaijinath S. Kamanna, Moti L. Kashyap
- 102 - <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0002914989907546>

- The American Journal of Cardiology Volume 64, Issue 12, 1 October 1989, Pages 725-729
Effect of a modified, well-tolerated niacin regimen on serum total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol and the cholesterol to high density lipoprotein ratio - James D. Alderman MD, Richard C. Pasternak MD, Frank M. Sacks MD, Harton S. Smith MD, E.Scott Monrad MD, William Grossman MD
103 - <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025619611607039>
- Mayo Clinic Proceedings Volume 83, Issue 4, April 2008, Pages 470-478 - Effects of Niacin on Glucose Control in Patients With Dyslipidemia - Ronald B. Goldberg MD, Terry A. Jacobson MD - <https://doi.org/10.4065/83.4.470>
- 135 - J Pediatr Endocrinol Metab. 2005 Aug;18(8):749-54. doi: 10.1515/jpem.2005.18.8.749.
A two year observational study of nicotinamide and intensive insulin therapy in patients with recent onset type 1 diabetes mellitus - A Crinó, R Schiaffini, P Ciampalini, M C Suraci, S Manfrini, N Visalli, M C Matteoli, P Patera, R Buzzetti, C Guglielmi, S Spera, F Costanza, E Fioriti, D Pitocco, P Pozzilli; IMDIAB Group - PMID: 16200840 DOI: 10.1515/jpem.2005.18.8.749
- 136 - Diabetes Care. 1996 Dec;19(12):1357-63. doi: 10.2337/diacare.19.12.1357.
Meta-analysis of nicotinamide treatment in patients with recent-onset IDDM. The Nicotinamide Trialists - P Pozzilli, P D Browne, H Kolb - PMID: 8941464 DOI: 10.2337/diacare.19.12.1357
- 137 - Acta Pharmacol Sin. 2006 Jun;27(6):724-7. doi: 10.1111/j.1745-7254.2006.00313.x.
Effect of nicotinamide on newly diagnosed type 1 diabetic children - Madeeha Kamal, Abdul-Jabbar Al Abbasy, Ahood Al Muslemani, Abdulbari Bener - PMID: 16723091 DOI: 10.1111/j.1745-7254.2006.00313.x
- 138 - Eur J Endocrinol. 2004 May;150(5):719-24. doi: 10.1530/eje.0.1500719.
A randomized trial of nicotinamide and vitamin E in children with recent onset type 1 diabetes (IMDIAB IX) - A Crinó, R Schiaffini, S Manfrini, C Mesturino, N Visalli, G Beretta Anguissola, C Suraci, D Pitocco, S Spera, S Corbi, M C Matteoli, I P Patera, M L Manca Bitti, C Bizzarri, P Pozzilli; IMDIAB group - PMID: 15132730 DOI: 10.1530/eje.0.1500719
- 139 - J Pediatr Endocrinol Metab. 1996 Sep-Oct;9(5):501-9. doi: 10.1515/jpem.1996.9.5.501.
A population based strategy to prevent insulin-dependent diabetes using nicotinamide - R B Elliott, C C Pilcher, D M Fergusson, A W Stewart - PMID: 8961125 DOI: 10.1515/jpem.1996.9.5.501
- 142 - Acta Diabetol. 1998 Apr;35(1):61-4. doi: 10.1007/s005920050103.
Nicotinamide improves insulin secretion and metabolic control in lean type 2 diabetic patients with secondary failure to sulphonylureas - V Polo, A Saibene, A E Pontiroli - PMID: 9625292 DOI: 10.1007/s005920050103
- 144 - Clin Nutr. 2015 Oct;34(5):838-44. doi: 10.1016/j.clnu.2014.09.019. Epub 2014 Sep 28.
Effect of niacin on lipids and glucose in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials Yi Ding, YuWen Li, AiDong Wen - PMID: 25306426 DOI: 10.1016/j.clnu.2014.09.019

VITAMINE B12 (Cyanocobalamine)

Caractéristiques : La vitamine B12 (cobalamine) est un micronutriment hydrosoluble essentiel d'origine microbienne¹. Elle est naturellement présente dans les produits alimentaires d'origine animale, notamment la viande, la volaille, les crustacés, le poisson, les œufs, le lait et les autres produits laitiers². La vitamine B12 n'est généralement pas présente dans les aliments d'origine végétale, mais les céréales enrichies pour le petit-déjeuner constituent une source facilement accessible de vitamine B12 avec une biodisponibilité élevée^{3,4}. La carence en vitamine B12 est fréquente dans le monde entier, en particulier dans les populations qui consomment peu d'aliments d'origine animale en raison d'un faible statut socio-économique, pour des raisons éthiques ou en raison de leur mode de vie (par exemple, les végétaliens).

La carence en vitamine B12 augmente avec l'âge et est principalement due à une malabsorption de la vitamine. Une faible consommation d'aliments d'origine animale et l'utilisation de certains médicaments peuvent entraîner une carence en cette vitamine.

Actions : La vitamine B12¹ joue un rôle important dans le métabolisme du carbone.

Une fois ingérée, la vitamine B12 est liée à l'haptocorrines (une protéine animale), qui la transporte jusqu'à l'estomac. Le HCl et la pepsine sont libérés dans l'estomac, ce qui libère la vitamine B12 de la protéine animale. La vitamine B12 libre se lie ensuite à l'haptocorrine dans l'estomac, puis elle est transportée vers l'intestin, où la vitamine B12 est libérée par les enzymes pancréatiques, après quoi la vitamine B12 se lie au facteur intrinsèque (FI). Le complexe vitamine B12-FI se lie au récepteur de la cubiline dans l'iléon distal, qui absorbe la vitamine B12 par endocytose médiée par le récepteur. Une fois absorbée, la vitamine B12 est libérée dans le plasma où elle se lie à ses protéines de transport, l'haptocorrine (HC) et la transcobalamine (TC). Dans la circulation, 20 à 25 % de la vitamine B12 est liée à la TC (appelée holo-TC ou B12 active), qui est absorbée et utilisée par les cellules. Les 75 à 80 % restants de la vitamine B12 sont liés à l'HC, qui est stocké dans le foie.

La vitamine B12 en tant que coenzyme. En tant que nutriment, la vitamine B12 agit comme cofacteur ou coenzyme dans de nombreux processus biochimiques essentiels (Banerjee & Ragsdale, 2003 ; Gruber et al., 2011 ; Krautler, 2005). La biochimie de la vitamine B12 tourne autour de la chimie médiée par l'ion cobalt central, et en particulier la capacité de l'ion cobalt à former des liaisons directes cobalt-carbone. Cette chimie reflète la capacité du cobalt à passer d'un état d'oxydation à l'autre, Co(I), Co(II) et Co(III), bien que lorsque l'état d'oxydation du cobalt change, la coordination du métal passe de 4 à 6 respectivement. Parmi ces états d'oxydation, Co(I) est le plus instable et agit comme un super nucléophile. L'anneau de corrine semble être construit de manière optimale pour aider à stabiliser cette forme (Widner et al., 2016). Les enzymes dépendantes de la cobalamine se répartissent en quatre grandes classes impliquant des processus de méthylation, d'isomérisation, de déshalogénéation réductrice et de radical S-adénosylméthionine (SAM) (Bridwell-Rabb & Drennan, 2017 ; Vey & Drennan, 2011). Toutes ces réactions médiées par la vitamine B12 sont facilitées par la capacité de l'ion cobalt à changer d'état d'oxydation ;

Réactions de méthylation dépendantes de la cobalamine. Ces réactions impliquent le transfert du groupe méthyle de la méthylcobalamine à une molécule réceptrice. La méthionine synthase en est le meilleur exemple : la méthylcobalamine méthyle l'homocystéine pour donner de la méthionine. La cobalamine est ensuite rechargée par méthylation à partir du méthyltétrahydrofolate, ce qui entraîne la formation de tétrahydrofolate (Drennan et al., 1994). À cet égard, la méthylcobalamine est un cofacteur qui doit être réactivé. Mécaniquement, le processus dépend de la capacité de l'ion cobalt central à former une espèce Co(I), qui agit comme un puissant nucléophile pour former la méthylcobalamine. Le lien étroit avec les besoins en folates explique pourquoi les carences en folates et en cobalamine présentent des symptômes similaires. Il est également intéressant de noter que la nature a fait évoluer une méthionine synthase indépendante de la cobalamine, que l'on trouve dans une série d'organismes différents, y compris les plantes et les levures, mais que les formes de l'enzyme indépendantes de la cobalamine sont moins efficaces en termes de renouvellement du nombre. Cela signifie qu'il existe une forte pression de sélection pour que les systèmes biologiques maintiennent la méthionine synthase dépendante de la cobalamine. D'autres méthyltransférases dépendantes de la cobalamine connues sont distribuées par des bactéries et des archées spécifiques, en particulier celles impliquées dans la méthanogenèse, l'oxydation anaérobie du méthane et l'acétogenèse. Ici, la cobalamine joue un rôle clé dans la formation du méthane et la fixation de substrats C1 tels que le méthane ou le dioxyde de carbone. Ces processus sont examinés ailleurs (Ragsdale, 2008).

Isomérases dépendantes de la B12. L'adenosylcobalamine agit comme coenzyme dans les enzymes capables de catalyser des réactions complexes de réarrangement de leurs substrats. La plupart de ces réactions sont impliquées dans les processus de fermentation bactérienne, bien que des enzymes telles que la méthylmalonylCoA mutase aient des applications dans des voies biochimiques plus générales (Roth et al., 1996). Dans l'exemple de la méthylmalonylCoA mutase, l'enzyme est capable d'interconvertir le méthylmalonylCoA et le succinylCoA ; c'est la seule isomérase présente chez les animaux. Le processus sous-jacent qui permet cela est la capacité de l'AdoCbl à subir un clivage homolytique de la liaison cobalt-carbone, ce qui entraîne la formation d'une espèce Co(II) et d'un radical adénosyle (Dowling et al., 2012). Le radical favorise l'abstraction d'hydrogène du substrat et initie la chimie de réarrangement. Dans les bactéries, il existe de nombreuses autres enzymes AdoCbl associées à un large éventail de réactions d'isomérisation et toutes dépendent de la capacité de l'AdoCbl à subir un clivage homolytique pour générer le radical adénosyle.

Déshalogénéation réductrice. Ce n'est que récemment que des informations moléculaires ont été obtenues sur le rôle de la vitamine B12 dans le processus de déshalogénéation réductrice, qui se produit chez certaines bactéries (Bridwell-Rabb & Drennan, 2017 ; Fincker & Spormann, 2017 ; Payne et al., 2015). Les déshalogénases réductrices sont capables d'éliminer un composant halogène d'un substrat avec l'ajout simultané d'électrons. Dans ce cas, l'enzyme semble fonctionner grâce à sa capacité à former une liaison directe cobalt-halogène. Ces processus peuvent être utilisés pour la biorestauration des sols et des eaux contaminés.

Enzymes radicalaires SAM. La dernière classe d'enzymes dépendantes de la B12 décrite ci-dessus est celle des enzymes radicalaires SAM (Bridwell-Rabb & Drennan, 2017). Il s'agit d'une classe extrêmement large d'enzymes qui hébergent au moins un centre Fe-S et utilisent la SAM pour générer un radical

adénosyle (Sofia et al., 2001). Cependant, au sein de cette vaste classe d'enzymes radicales à SAM, le groupe le plus important nécessite également de la B12. Une fois encore, nous commençons à peine à comprendre comment la chimie de la cobalamine est couplée à la chimie des radicaux de la SAM pour réaliser ces réactions complexes. Ces enzymes sont en grande partie limitées aux procaryotes.

Contribution au métabolisme normal de l'homocystéine². La méthylcobalamine participe à la reméthylation de l'homocystéine en méthionine par la méthionine synthase, qui nécessite à la fois du folate et de la vitamine B12 comme cofacteurs (Stabler, 2006). Dans des conditions d'efficacité métabolique maximale, la concentration plasmatique d'homocystéine varie de 4 à 10 $\mu\text{mol/L}$. Les blocages du métabolisme de l'homocystéine conduisent à l'accumulation d'homocystéine intracellulaire avec exportation ultérieure dans le sang. Selon l'ampleur de l'atteinte métabolique, l'homocystéine plasmatique peut augmenter à différents niveaux. Les carences en folate, en vitamine B6 et en vitamine B12 entraînent une altération de la reméthylation de l'homocystéine, ce qui provoque des augmentations légères, modérées ou sévères de l'homocystéine plasmatique, en fonction de la gravité de la carence, ainsi que de la coexistence de facteurs génétiques ou autres qui interfèrent avec le métabolisme de l'homocystéine. (Miller, 2005). Le groupe scientifique conclut qu'une relation de cause à effet a été établie entre l'apport alimentaire en vitamine B12 et la contribution au métabolisme normal de l'homocystéine.

Fonctions non enzymatiques. La B12 est également impliquée dans un certain nombre de processus non enzymatiques en dehors du règne animal. La B12 est capable de se lier à des séquences d'acides nucléiques spécifiques appelées riboswitches qui contrôlent et modulent la transcription ou la traduction (Mandal & Breaker, 2004). La liaison de la B12 est normalement associée à la régulation de l'absorption de la B12 ou à la biosynthèse de la molécule. Plusieurs facteurs de transcription liant la B12 ont également été identifiés. Dans le cas le plus étudié, il a été démontré que le facteur de transcription CarH agit comme un capteur de lumière, employant l'AdoCbl comme pigment photosensible. Dans sa forme répressive, CarH est un tétramère qui lie l'AdoCbl. Cependant, lorsqu'il est exposé à la lumière, ce qui entraîne le clivage de la liaison cobalt – adénosyle, le tétramère se dissocie et est libéré de l'ADN, ce qui entraîne la transcription (Bridwell-Rabb & Drennan, 2017 ; Jost et al., 2015 ; Padmanabhan et al., 2017). CarH est un répresseur transcriptionnel de la biosynthèse des caroténoïdes et la désactivation du répresseur par la lumière entraîne donc la production de caroténoïdes cellulaires protecteurs de la lumière.

Biosynthèse de la vitamine B12. Les enzymes utilisant la vitamine B12 sont souvent très efficaces et permettent d'améliorer considérablement la vitesse par rapport aux systèmes modèles ou aux enzymes indépendantes de la vitamine B12. Il s'agit d'une molécule à la structure complexe dont la complexité se reflète dans une voie de biosynthèse tout aussi sophistiquée comprenant quelque 30 étapes médiées par des enzymes (Warren et al., 2002). La capacité de biosynthèse de la vitamine B12 est limitée à certains procaryotes. Certaines bactéries sont capables de produire leur propre vitamine B12, d'autres l'acquièrent à partir de leur environnement et d'autres encore ont évolué pour vivre dans un monde dépourvu de vitamine B12. Les bactéries qui produisent de la vitamine B12 la synthétisent généralement par l'une de deux voies distinctes, appelées voie aérobie et voie anaérobie (Battersby, 1994 ; Moore et al., 2013). Ces deux voies ont été entièrement élucidées et de nombreuses informations

moléculaires sont également disponibles sur le mécanisme des différentes étapes associées à la voie. Les deux voies de synthèse de l'AdoCbl à partir de l'uroporphyrinogène III, primogène tétrapyrrolique commun, divergent au niveau d'un intermédiaire appelé précorrine-2 et convergent avec la formation de l'acide adénosylcobirique. De nombreuses bactéries sont capables d'acquérir ou de sauver la vitamine B12 de l'environnement dans lequel elles se développent, bien qu'elles aient la capacité de fournir le nutriment de novo (Escalante-Semerena, 2007). La voie de récupération implique souvent l'acquisition du seul composant corrine de la molécule et, dans ces cas, les bactéries sont capables de fixer la boucle inférieure et d'ajouter le ligand supérieur. Dans ce cas, les bactéries peuvent absorber des molécules telles que le cobinamide ou l'acide cobirique, assembler le nucléotide inférieur et l'attacher à la boucle de corrine. Cependant, comme certaines bactéries sont capables de produire des variantes de cobalamine avec des bases autres que le DMB, d'autres bactéries ont développé des systèmes permettant d'absorber ces variantes de vitamine B12, d'enlever la boucle du nucléotide inférieur et de la remplacer par une autre boucle contenant une base plus appropriée. La synthèse et le partage de la vitamine B12 dans des communautés microbiennes complexes constituent un domaine d'intérêt croissant, car la capacité de produire, de partager et d'acquérir une ressource métabolique aussi précieuse a des effets significatifs sur la formation des communautés microbiennes (Degnan et al., 2014 ; Escalante-Semerena, 2007). La complexité structurelle de la vitamine B12 signifie que ce nutriment ne peut pas être produit commercialement par synthèse chimique. À cet égard, la vitamine B12 est l'une des rares vitamines obtenues par fermentation bactérienne (Martens et al., 2002).

La vitamine B12 chez les eucaryotes. Contrairement au large éventail d'enzymes et de processus moléculaires impliquant la vitamine B12 dans les systèmes procaryotes, la situation est très différente chez les eucaryotes où la vitamine B12 est limitée à la méthionine synthase et à la méthylmalonylCoA mutase. Les systèmes eucaryotes qui utilisent la vitamine B12 sont les suivants, les mammifères, les oiseaux, les poissons, les vers et les protistes tels que les algues. De nombreux eucaryotes n'ont pas besoin de vitamine B12, notamment les plantes supérieures et les levures/fongus. L'acquisition de la B12 dans les systèmes eucaryotes représente un défi très intéressant. Les algues, par exemple, obtiennent leur B12 en s'associant à des bactéries de manière symbiotique ou mutualiste (Croft et al., 2005). Certains mammifères, en particulier les ruminants, sont capables d'absorber leur vitamine B12 à partir de bactéries entériques vivant dans leurs intestins (Girard et al., 2009). Bien que l'homme possède une riche faune microbienne, principalement présente dans le gros intestin, le système d'absorption de la B12 chez l'homme est situé dans l'intestin grêle. Les humains n'acquièrent donc pas de vitamine B12 à partir de leurs bactéries entériques et doivent compter sur la vitamine B12 contenue dans leur alimentation (Stabler & Allen, 2004).

Étant donné que l'homme n'a besoin de la vitamine B12 que pour deux enzymes et qu'il a tendance à conserver et à recycler sa vitamine B12, les besoins quotidiens en vitamine B12 sont très faibles (Stabler & Allen, 2004). Les bonnes sources alimentaires de vitamine B12 sont la viande, en particulier le foie, le poisson, les crustacés et les produits laitiers. Les végétariens, et plus particulièrement les végétaliens, sont sujets à des carences en vitamine B12 en raison de l'absence de cette vitamine dans les plantes supérieures (Rizzo et al., 2016). Cependant, certaines macro algues telles que les noris contiennent de la vitamine B12. La plupart des humains qui ont une alimentation saine et variée ne sont pas sujets à une carence franche en vitamine B12, mais à une simple insuffisance. Parfois, les bactéries qui se

développent dans les aliments ou les boissons peuvent fournir de la vitamine B12. Par conséquent, plus l'hygiène est appliquée à la préparation des aliments et des boissons (lavage des aliments, eau propre et réfrigération), plus les niveaux de vitamine B12 sont faibles. Ce processus peut expliquer en partie le fait que le taux médian de vitamine B12 dans le plasma des hommes indiens de la classe moyenne urbaine était de 89 pmol/L, contre 145 pmol/L pour les hommes vivant dans les bidonvilles (Yajnik et al., 2006). La carence en vitamine B12 donne lieu à un ensemble complexe de signes et de symptômes, dont la plupart découlent de problèmes métaboliques associés aux deux enzymes humaines qui ont besoin de vitamine B12 (Green et al., 2017). Les symptômes de la carence en vitamine B12 vont de l'anémie mégalo-blastique aux problèmes neurologiques, en passant par les symptômes cardiovasculaires, l'acidurie méthylmalonique, etc. Par exemple, la déficience de la méthionine synthase empêche le cycle de la méthionine, par lequel l'homocystéine est convertie en méthionine et donc en SAM. La SAM est utilisée dans une série de réactions de méthylation du carbone dans lesquelles elle est d'abord décomposée en S-adénosylhomocystéine (SAH), puis en homocystéine et en adénosine. Une carence en vitamine B12 entraîne une accumulation d'homocystéine et de folate qui sont piégés sous forme de méthyltétrahydrofolate, ce qui conduit à son tour à l'épuisement des tétrahydrofolates utilisés dans la synthèse du thymidylate et des purines. C'est ainsi que la carence en vitamine B12 empêche la prolifération cellulaire et la synthèse des protéines, et provoque ainsi le développement d'une anémie mégalo-blastique. Une carence en vitamine B12 a des effets néfastes similaires sur la méthylmalonylCoA mutase, une enzyme associée à la dégradation des acides gras à chaîne impaire, de certains acides aminés et du métabolisme du propionate. L'enzyme permet l'interconversion du MMA et du succinate et la carence en B12 entraîne l'accumulation du MMA qui provoque une acidémie dans le sang et l'urine.

Erreurs congénitales : l'insuffisance en vitamine B12 chez l'homme est due non seulement à un manque de vitamine dans l'alimentation ou à une malabsorption de la vitamine B12, mais aussi à des troubles génétiques liés au système d'absorption et de distribution des nutriments (Froese & Gravel, 2010 ; Gherasim, Lofgren, & Banerjee, 2013 ; Watkins & Rosenblatt, 2013). Notre compréhension des processus impliqués dans l'absorption cellulaire et la distribution subcellulaire de la vitamine B12 provient d'un grand nombre de travaux associés à des erreurs congénitales du métabolisme liées à des mutations génétiques de protéines spécifiques (Froese & Gravel, 2010 ; Watkins & Rosenblatt, 2013). Des composants distincts associés au métabolisme de la vitamine B12 chez l'homme ont été identifiés et, avec l'analyse biochimique des métabolites radioactifs et de la vitamine B12, une gamme de génotypes et de phénotypes différents a pu être classée (Froese & Gravel, 2010). Par conséquent, il a été possible d'identifier un certain nombre de groupes de complémentation, appelés cblA-G et mut, qui représentaient des gènes associés au métabolisme et au transport de la vitamine B12. Certains des gènes associés à ces groupes de complémentation avaient déjà des fonctions assignées (par exemple cblG = méthionine synthase), tandis que dans d'autres cas, l'identification des gènes a conduit à la découverte d'une nouvelle fonctionnalité (par exemple cblC = décyanalase).

Fonctionnement neurologique et cognitif chez les adultes. Un lien entre la carence en vitamine B12 et l'altération des fonctions neurologiques ou cognitives chez les adultes est connu depuis la description de l'anémie pernicieuse par Addison au 19^{ème} siècle (McCaddon, 2006 ; McCaddon, 2013 ; Stabler, 2013). Lindenbaum et ses collègues (1988) ont décrit des troubles neurologiques et

neuropsychiatriques chez des patients atteints d'anémie pernicieuse qui ne présentaient pas les signes hématologiques classiques ; les signes neurologiques des patients se sont améliorés après un traitement à la vitamine B12. Dans une autre étude portant sur des patients dont le taux de B12 était < 148 pmol/L, il a été démontré qu'une réponse neuropsychiatrique bénéfique au traitement par la vitamine B12 était largement limitée aux sujets présentant un taux élevé de tHcy ou de MMA (Stabler et al., 1990). En ce qui concerne le vieillissement normal, un concept important a été introduit en 1992 par Rosenberg et Miller (1992), qui ont déclaré : "Pour la plupart des gens, y compris les personnes âgées, des carences en vitamines manifestes sont peu probables ; il est plus probable que des carences en vitamines légères ou 'subcliniques' puissent jouer un rôle dans la pathogenèse du déclin des fonctions cognitives au cours du vieillissement. Par conséquent, comme nous l'avons vu au point 3.1, nous devons prendre en compte le statut en B12 pour toute une série de valeurs, et ne pas nous concentrer uniquement sur les carences, lorsque nous examinons les résultats cognitifs. Un bon exemple est que chez les sujets non déments, l'holoTC plasmatique était corrélée ($r = 0,25$, $P = 0,04$) avec les résultats des tests cognitifs globaux dans la plage normale (35 à 200 pmol/L), avec des concentrations plus élevées associées à de meilleurs résultats (Refsum & Smith, 2003) - illustré dans Smith & Refsum (2009). Ce sujet a fait l'objet d'un examen approfondi (Doets et al., 2013 ; Health Quality, 2013 ; Li et al., 2014 ; McCaddon, 2013 ; McCaddon & Miller, 2015 ; E. Moore et al., 2012 ; O'Leary, Allman-Farinelli, & Samman, 2012 ; Reynolds, 2006 ; Smith, 2008 ; Smith & Refsum, 2009, 2016 ; Venkatraman et al., 2016 ; Werder, 2010 ; DM Zhang et al., 2017). Dans une revue précédente (Smith & Refsum, 2009), il a été souligné que l'association entre un faible statut en B12 et une capacité cognitive réduite dépendait souvent de la manière dont le statut en B12 était évalué et du contexte.

La vitamine B12 pour la santé de la mère et du bébé. Dans de nombreuses régions du monde, la prévalence d'un faible taux de vitamine B12 chez les femmes enceintes est élevée. Cela a des conséquences importantes sur la santé maternelle, par exemple en augmentant le risque de diabète gestationnel (Knight et al., 2015 ; Krishnaveni et al., 2009 ; Lai et al., 2017 ; Sukumar, Venkataraman, et al., 2016) et d'obésité (Sukumar, Venkataraman, et al., 2016). Pour l'embryon et le nouveau-né, un faible taux de vitamine B12 chez la mère est associé à un ralentissement du taux de croissance embryonnaire (Parisi et al., 2017), ce qui augmente le risque de faible poids à la naissance (Rogne et al., 2017 ; Sukumar, Rafnsson, et al., 2016), d'accouchement prématuré (Rogne et al., 2017) et d'anomalies du tube neural (Molloy et al., 2009 ; Tang, Li, & Wang, 2015). Le niveau de vitamine B12 chez la mère peut également être un déterminant important de la santé ultérieure de l'enfant, comme l'a montré l'étude Pune Maternal Nutrition Study, dans laquelle un faible niveau de vitamine B12 et un niveau élevé de folate chez la mère étaient des facteurs de risque pour le développement de l'obésité et de la résistance à l'insuline chez l'enfant à l'âge de 6 ans (Yajnik et al., 2008). Ce sujet a été récemment examiné (Krishnaveni & Yajnik, 2017). Plusieurs études ont montré que le statut maternel en vitamine B12 est un déterminant important du statut en vitamine B12 de l'enfant (Hay et al., 2010 ; Ueland & Monsen, 2003 ; Bjorke-Monsen & Ueland, 2011 ; Finkelstein et al., 2017). En outre, les nourrissons allaités ont un statut en B12 inférieur à celui des nourrissons non allaités. En Norvège, les bébés allaités à 6 mois avaient un taux moyen de B12 sérique de 242 pmol/L, tandis que les bébés non allaités avaient un taux de B12 de 365 pmol/L (Hay et al., 2008). En Inde, les chiffres respectifs étaient de 184 et 334 pmol/L (Taneja et al., 2007). Notamment, dans l'étude norvégienne portant sur des enfants en bonne santé de mères omnivores, le statut en vitamine B12 le plus bas a été constaté chez tous les enfants allaités, et

pas seulement chez ceux qui l'étaient exclusivement (Hay et al., 2008). Par conséquent, on peut se demander si le faible statut en vitamine B12 lors de l'allaitement s'explique exclusivement par la faible teneur en vitamine B12 du lait maternel ou si les effets métaboliques du lait maternel ou de l'allaitement entraînent une modification de l'homéostasie de la vitamine B12. À ce stade, nous ne savons pas si le faible taux de vitamine B12 chez les nourrissons allaités en bonne santé constitue un problème majeur pour la santé et le développement ultérieurs, ou s'il reflète simplement les différents taux de vitamine B12 "normaux" chez les nourrissons allaités par rapport aux nourrissons non allaités.

Effet de la carence en vitamine B12 chez le nourrisson nourri exclusivement au sein. Pour mieux comprendre l'effet potentiellement néfaste d'un faible statut en vitamine B12 pendant la petite enfance, il faut reconnaître que la plupart des données sur les principaux problèmes de santé proviennent d'études de cas portant sur des nourrissons exclusivement allaités au sein par des mères ayant un faible statut en vitamine B12 (Goraya et al., 2015) ou sur des nourrissons ayant un faible statut en vitamine B12 associé à un mauvais état de santé, par exemple un faible poids de naissance ou un retard de croissance. Dans un rapport récent sur une série de cas en Inde, la littérature sur la carence néonatale en vitamine B12 chez les nourrissons exclusivement allaités a également été examinée (Goraya et al., 2015). En résumé, les nourrissons se développent normalement au cours des 4 à 6 premiers mois. Les premiers symptômes comprennent un retard de croissance, une léthargie, des difficultés d'alimentation, un refus des aliments solides et une pâleur, suivis de mouvements involontaires sous forme de tremblements, de myoclonies ou de choréoathétoses. À l'examen, on constate généralement une anémie avec macrocytose et une moelle osseuse mégalo-blastique. Les enfants présentent un faible taux de vitamine B12 associé à des taux élevés de tHcy et de MMA. Le scanner ou l'IRM du cerveau révèlent une atrophie cérébrale et un retard de myélinisation. Si le diagnostic est précoce et le traitement rapide, l'état des enfants s'améliore rapidement et ils se rétablissent généralement en quelques mois. Une inversion de l'atrophie cérébrale a également été observée (Casella et al., 2005 ; Lövblad et al., 1997 ; Goraya et al., 2015). Cependant, des symptômes neurocognitifs à long terme peuvent apparaître à la fin de l'enfance (Bhate et al., 2008 ; Zengin, Sarper et Caki Kilic, 2009), probablement en raison d'une combinaison de la gravité de la maladie et d'un traitement tardif. Il est donc primordial de détecter une carence en vitamine B12 avant l'apparition de symptômes graves.

Vitamine B12 dans le développement moteur et cognitif des enfants et essais d'intervention. Il convient de noter que les erreurs de reméthylation congénitales ont révélé plusieurs rôles cruciaux de la vitamine B12 dans le développement (Huemer et al., 2017). Dans la population générale, le statut en vitamine B12 des nourrissons et des enfants est souvent faible, en particulier dans les pays moins développés, avec des carences pouvant atteindre 30 % (Népal), 40 % (Kenya), 58 % (Honduras) et 68 % (Inde). À ce stade critique du développement de l'enfant, il est crucial de savoir si le faible statut en vitamine B12 observé chez les enfants a des effets néfastes et si le traitement a un effet bénéfique. Plusieurs études (Bjorke-Monsen & Ueland, 2011 ; Dror & Allen, 2008 ; Goraya et al., 2015 ; Venkatramanan et al., 2016) suggèrent qu'un bon statut en vitamine B12 peut également améliorer la santé et la qualité de vie des enfants. Un bon exemple de ces résultats est une étude menée à New Delhi sur 538 enfants âgés de 12 à 18 mois, dans laquelle les performances cognitives ont été testées à l'aide de l'indice de développement mental de Bayley, 4 mois après la prise de sang (Strand et al., 2013).

La vitamine B12 plasmatique moyenne était de 221 pmol/L et 27% étaient déficients en vitamine B12 (< 150 pmol/L) : il y avait une association positive entre la vitamine B12 plasmatique et les performances cognitives et une association inverse entre la tHcy et la MMA et les scores cognitifs. Il est intéressant de noter que les associations avec la cognition étaient approximativement linéaires sur toute la plage normale de la vitamine B12 et de ses marqueurs. Une importante étude prospective menée au Népal a montré que le statut en vitamine B12 chez les enfants est positivement associé au développement et à la performance dans les tâches de perception sociale et les compétences visuospatiales à l'âge de 5 ans (Kvestad et al., 2017).

En Norvège, 79 nourrissons (âge moyen de 4 mois) adressés pour des difficultés d'alimentation et présentant une tHcy élevée ont reçu une tétine ou une seule injection intramusculaire d'hydroxycobalamine (0,4 mg) : un mois plus tard, ceux traités par la vitamine B12 ont montré une nette diminution de la tHcy et de la MMA et cliniquement une plus grande amélioration que le groupe placebo dans un test de développement de la motricité globale et aussi de la régurgitation (Torsvik et al., 2013). Une autre étude randomisée menée par les mêmes auteurs a montré que les nourrissons de 6 mois ayant un poids de naissance faible ou normal (2000-3000 g) et une tHcy modérément élevée (> 6,5 µmol/L) et qui avaient été exclusivement allaités pendant > 1 mois, avaient un taux sérique de vitamine B12 plus faible (médiane de 321 pmol/L) que les nourrissons nourris au lait maternisé (497 pmol/L) et présentaient un moins bon développement de la motricité globale. Une injection unique d'hydroxycobalamine (0,4 mg) chez les nourrissons allaités a permis d'améliorer les performances motrices (Torsvik et al., 2015). Ces études sont importantes car elles soulèvent l'idée que l'allaitement exclusif dans les groupes sensibles (par exemple, faible poids de naissance, retard de croissance, tHcy élevée) pourrait conduire à un développement moteur altéré par un effet sur le statut de la B12. Malheureusement, ces études n'ont pas évalué plus avant si l'effet bénéfique était limité à certains sous-groupes, par exemple les enfants présentant une augmentation plus prononcée de la tHcy. En outre, les résultats ne peuvent pas être extrapolés aux enfants en bonne santé dont les mères ont un statut normal en vitamine B12.

Il est conclu que le statut maternel en vitamine B12 pendant la grossesse est un déterminant essentiel du statut en vitamine B12 à la naissance et pendant l'enfance. En outre, il ne fait aucun doute que les nourrissons allaités ont un statut en vitamine B12 inférieur à celui des nourrissons non allaités. Cependant, étant donné les preuves que l'allaitement maternel confère des avantages évidents pour la santé de la mère et de l'enfant (Bar et al., 2016 ; Victora et al., 2016), ce serait une grave erreur de déconseiller l'allaitement maternel, même l'allaitement exclusif pendant la période recommandée de 6 mois. Il est plutôt recommandé de lancer une initiative de santé publique à l'échelle mondiale pour fournir des suppléments de vitamine B12 par voie orale aux femmes pendant la grossesse et la période d'allaitement, en particulier à celles qui suivent un régime végétarien ou végétalien ou dans les régions où la consommation d'aliments d'origine animale est globalement faible. En outre, chez les enfants nourris exclusivement au sein pendant une période prolongée, le statut en vitamine B12 (y compris la tHcy) devrait être évalué s'ils avaient un faible poids à la naissance ou s'ils présentaient des difficultés de croissance.

Le cerveau est le médiateur des effets de la vitamine B12 sur la cognition. Les déficits cognitifs dus à une carence en vitamine B12 pourraient être dus directement à une altération des processus dépendants de la B12 dans le cerveau, ou indirectement à une augmentation de l'homocystéine dans le cerveau (Smith & Refsum, 2016), ou à une combinaison des deux. Il est difficile de faire la distinction entre ces deux possibilités. Les deux principales voies par lesquelles un faible taux de vitamine B12 ou un taux élevé de tHcy peuvent affecter la cognition sont les dommages directs aux cellules nerveuses et aux réseaux neuronaux ou, moins directement, les dommages au système cérébrovasculaire.

Dommages au système vasculaire cérébral. Le fonctionnement du système nerveux dépend du bon fonctionnement du système vasculaire cérébral, comme le montrent les conséquences catastrophiques d'un accident vasculaire cérébral ischémique lorsque l'irrigation sanguine d'une région du cerveau est compromise. Une augmentation de la tHcy est un facteur de risque connu d'accident vasculaire cérébral ischémique (Casas et al., 2005) et un taux faible de vitamine B12 est également un facteur de risque d'ischémie cérébrale (accident vasculaire cérébral ischémique ou attaque ischémique transitoire) (Spence, 2016 ; Weikert et al., 2007). Des études animales ont mis en lumière des mécanismes possibles : chez des souris soumises à un régime déficient en vitamine B pendant 10 semaines, le taux de tHcy a été multiplié par 7 et les souris ont présenté des troubles de la mémoire spatiale et de l'apprentissage (Troen et al., 2008). Les troubles cognitifs étaient fortement corrélés à une raréfaction de la vascularisation dans l'hippocampe, en particulier à un raccourcissement de la longueur des capillaires sanguins. La longueur réduite des capillaires était également corrélée à une tHcy plus élevée. Ces changements dans le système vasculaire se sont produits sans signes évidents de neurodégénérescence, comme la gliose, ce qui a conduit les auteurs à suggérer que les changements dans le système vasculaire pourraient être des médiateurs plus importants de la déficience cognitive que les effets sur les cellules nerveuses. La médiation vasculaire des troubles cognitifs causés par une augmentation de la tHcy a récemment été examinée (Smith & Refsum, 2016 ; Hainsworth et al., 2016). Ces derniers auteurs ont conclu qu'à des concentrations physiologiques, l'homocystéine a des effets vasculaires importants sur la prolifération des myocytes, la fibrose de la paroi des vaisseaux, l'altération de la signalisation de l'oxyde nitrique, la génération de superoxyde et les actions pro-coagulantes.

Dommages au système nerveux. Bien qu'il puisse y avoir une controverse sur la mesure dans laquelle les traitements visant à réduire l'homocystéine peuvent prévenir les maladies vasculaires (Spence, 2016), il est clair que l'augmentation de l'homocystéine et un faible statut en vitamine B12 ont des effets uniques directement sur le système nerveux et que beaucoup de ces effets sont susceptibles d'être indépendants de la maladie vasculaire. Il existe actuellement quatre hypothèses distinctes pour expliquer les effets néfastes d'un faible statut en vitamine B12 sur le système nerveux, en dehors de l'idée que tous les effets néfastes d'un faible statut en vitamine B12 sont médiés par une augmentation de la tHcy : (I) accumulation d'acides gras inhabituels suite à l'inactivation de la méthylmalonyl-CoA mutase ; (II) inhibition des réactions de méthylation ; (III) accumulation de cytokines toxiques et déclin des cytokines protectrices (Hathout & El-Saden, 2011 ; Scalabrino, 2009) ; (IV) augmentation des niveaux cellulaires de prions (Veber & Scalabrino, 2015).

Si l'on considère que l'insuffisance en vitamine B12 peut causer des dommages au système nerveux indépendamment de l'homocystéine, la voie la plus évidente est celle qui implique l'AdoCbl en tant que

cofacteur dans la conversion du méthylmalonylCoA en succinylCoA. L'altération de cette voie conduit à l'accumulation de MMA et à des quantités accrues d'acides gras atypiques, tels que les acides gras à chaîne impaire et à chaîne ramifiée. Pendant longtemps, on a pensé que ces acides gras inhabituels pouvaient provoquer une neuropathie et des troubles cognitifs en étant incorporés dans les lipides de la myéline, mais dans sa revue de référence, Metz a rejeté cette idée : "... il est maintenant possible d'organiser un grand nombre de preuves contre l'hypothèse selon laquelle l'altération de la fonction de l'AdoCbl est le mécanisme de la neuropathie à la cobalamine". (Metz, 1992). Comme Metz l'a souligné, la neuropathie n'est pas observée dans les maladies génétiques qui conduisent à l'accumulation de MMA sans effets sur la fonction de la méthionine synthase, telles que cblA, cblB et Mut/MCM (tableau 1). Cependant, bien que les troubles neurologiques ne soient pas caractéristiques de ces maladies, ils surviennent chez environ 10% de ces patients et peuvent être dus à une intoxication métabolique (Nizon et al., 2013).

L'hypothèse alternative, proposée par Gandy et Jacobson en 1973 (Gandy et al., 1973), selon laquelle les déficits neurologiques liés à une carence en vitamine B12 sont dus à une altération des réactions de méthylation, a été fortement étayée par l'observation de Scott et de ses collègues en 1981, selon laquelle l'administration de méthionine pouvait prévenir la dégénérescence subaiguë combinée de la moelle épinière produite chez les singes par l'exposition au N2O, qui inactive la méthionine synthase (Scott et al., 1981). Un faible taux de vitamine B12 entrave la formation de méthionine et diminue donc l'apport de SAM, le principal donneur de méthyle de l'organisme. Un faible taux de vitamine B12 entraîne également une augmentation du taux d'homocystéine qui, à son tour, entraîne une augmentation du taux de HSA, un puissant inhibiteur des réactions de méthylation dans l'ensemble de l'organisme (Deguchi & Barchas, 1971). Par conséquent, nous proposons que la plupart des effets néfastes d'un taux de vitamine B12 faible ou élevé sur le cerveau soient initialement causés par une altération de la méthylation due à l'un ou l'autre de ces événements biochimiques ou aux deux. Nous distinguons quatre conséquences d'une méthylation déficiente dans le système nerveux : (I) l'altération de la transmission des signaux d'une région du cerveau à l'autre, perturbant ainsi les réseaux neuronaux ; (II) l'altération des mécanismes synaptiques qui médient la cognition ; (III) l'atrophie régionale du cerveau ; et (IV) la formation d'une neuropathologie de type Alzheimer.

Perturbation de la transmission des signaux dans le cerveau. L'un des principaux signes d'une carence en vitamine B12 est la désorganisation de la myéline sur de longues portions de la moelle épinière. Ce phénomène est appelé "dégénérescence combinée subaiguë". On peut supposer qu'elle est également à l'origine de la neuropathie observée au niveau des nerfs sensoriels et moteurs. Une hypothèse plausible pour expliquer la rupture de la myéline est que la protéine basique de la myéline, essentielle au maintien de la structure compacte de la myéline, doit être méthylée sur l'un de ses 18 résidus arginine (résidu 107) pour faciliter le compactage de la myéline (Kim et al., 1997). L'enzyme qui méthyle ce résidu est la protéine méthylase-1 et l'inhibition de cette enzyme dans les cultures de neurones embryonnaires entraîne la perte de la structure compacte de la myéline (Amur et al., 1986). Une méthylation déficiente due à une carence en vitamine B12 ou en présence d'un taux élevé de tHcy entraînerait donc une perturbation de la structure compacte de la myéline, essentielle à son fonctionnement normal. Cet effet sur la structure de la myéline pourrait expliquer les changements observés dans la substance blanche cérébrale (c'est-à-dire les zones du cerveau constituées

principalement d'axones myélinisés) qui se révèlent comme des régions d'hyperintensité dans les IRM. Ces hyperintensités sont souvent attribuées à une maladie des petits vaisseaux, mais il semble qu'elles puissent également être causées par un taux élevé de tHcy (examiné dans (Smith & Refsum, 2016) ou un faible statut en vitamine B12 (de Lau et al., 2009 ; Graber et al., 2010 ; van Overbeek et al., 2013). L'étude par balayage de Rotterdam a montré que de telles lésions de la substance blanche pouvaient être détectées dans toute la plage normale de l'holoTC (de Lau et al., 2009). Les lésions de la substance blanche chez les personnes souffrant d'une carence en vitamine B12 peuvent être partiellement inversées par un traitement à la vitamine B12 (Vry et al., 2005), il est donc peu probable qu'elles soient uniquement causées par une maladie des petits vaisseaux chez ces patients. La réversibilité des modifications IRM de la substance blanche de la moelle épinière après un traitement à la vitamine B12 a également été rapportée dans 15 des 29 cas de dégénérescence combinée subaiguë (Ertan et al., 2002).

La technique d'IRM appelée imagerie du tenseur de diffusion (DTI) est un moyen plus direct de révéler l'intégrité des voies de la substance blanche dans le cerveau. Elle est basée sur les restrictions des mouvements aléatoires des molécules d'eau par les macromolécules et la myéline. L'application de l'ITD à des patients souffrant d'une carence en vitamine B12 a révélé des anomalies généralisées dans de nombreuses voies de la matière blanche, en particulier le corps calleux et le fornix ; ces anomalies ont été partiellement inversées après un traitement à la vitamine B12. En outre, elles ont été corrélées à des troubles cognitifs dans plusieurs domaines (Gupta et al., 2014a, b). Il est important de noter que l'une des anomalies observées chez les patients souffrant d'une carence en vitamine B12 était une augmentation de la diffusivité radiale dans les voies de la substance blanche (Gupta et al., 2014b), ce qui reflète la perturbation de la myéline (Song et al., 2002).

Il est possible de conclure qu'un faible statut en vitamine B12 a des effets profonds sur le fonctionnement des réseaux neuronaux dans le cerveau et que cela peut expliquer de nombreuses associations avec la cognition.

Perturbation des mécanismes synaptiques médiateurs de la cognition. Les acides gras oméga-3 jouent un rôle crucial dans la structure et la fonction des synapses dans le cerveau (Bazinet & Laye, 2014) et sont impliqués dans la plasticité synaptique qui sous-tend l'apprentissage et la mémoire (Thomazeau et al., 2017). Les acides gras oméga-3 sont principalement présents dans le cerveau sous forme estérifiée dans les phospholipides tels que la phosphatidylcholine, où ils participent au maintien de la structure des membranes.

Il est important de noter que les espèces de phosphatidylcholine contenant des acides gras oméga-3 peuvent être formées par méthylation de la phosphatidyléthanolamine, en utilisant la SAM comme donneur de méthyle. Ainsi, une carence en vitamine B12 pourrait entraîner une réduction de la synthèse de la phosphatidylcholine contenant des oméga-3 en diminuant l'apport en méthionine et en SAM, ce qui entraînerait une accumulation d'homocystéine et donc de SAH, qui inhibe les réactions de méthylation. Un article fondateur de Selley, publié en 2007 (Selley, 2007), a utilisé cette hypothèse pour expliquer les résultats obtenus chez les patients atteints de la MA. Selley a constaté que l'augmentation de la tHcy plasmatique et de l'HSA chez les patients atteints de la MA était associée aux changements suivants : une diminution de la teneur en phosphatidylcholine de la membrane érythrocytaire, une

diminution de la proportion d'acide docosahexaénoïque dans la phosphatidylcholine érythrocytaire, mais une augmentation de la teneur en phosphatidyléthanolamine dans l'érythrocyte. Une relation similaire a été rapportée chez des hommes cognitivement normaux : une tHcy élevée est associée à des niveaux plus faibles d'acides gras oméga-3 dans les phospholipides plasmatiques (Li et al., 2006). De manière significative, ces derniers auteurs ont également trouvé une corrélation positive entre la vitamine B12 sérique et les acides gras oméga-3 plasmatiques.

Une étude sur des cerveaux embryonnaires de poussins va dans le sens de cette hypothèse (Miller et al., 2003) : l'exposition d'embryons de poussins à l'homocystéine a entraîné une diminution de la phosphatidylcholine cérébrale, une augmentation de la phosphatidyléthanolamine cérébrale et une réduction de 76 % des niveaux de docosahexaénoïque dans le cerveau. Ces changements frappants entraîneraient des modifications de la fluidité et de l'organisation de la membrane synaptique (Shaikh & Teague, 2012). Par conséquent, grâce à son rôle dans la méthylation de la phosphatidyl éthanolamine, il est probable que la vitamine B12 joue un rôle clé dans la structure et la fonction des lipides et des protéines de la membrane synaptique (Sidhu et al., 2016). Il est donc intéressant de noter que des interactions bénéfiques entre les acides gras oméga-3 et les vitamines B ont été observées en relation avec l'atrophie cérébrale (Jernerén et al., 2015) et le déclin cognitif (Oulhaj et al., 2016) chez les personnes atteintes de MCI. Un autre rôle possible de la vitamine B12 dans les mécanismes synaptiques liés à la cognition a été révélé par la découverte surprenante que la méthylation de l'ADN est nécessaire à la formation et à la consolidation de la mémoire impliquant les synapses hippocampiques. En outre, la plasticité synaptique supposée sous-tendre la mémoire est altérée par les inhibiteurs de la méthylation de l'ADN, bien que les mécanismes moléculaires précis reliant la méthylation de l'ADN à la consolidation de la mémoire soient inconnus (Day & Sweatt, 2011). Un rôle similaire a été décrit pour la méthylation des résidus lysine des histones dans la consolidation de la formation de la mémoire à long terme dans l'hippocampe (Gupta et al., 2010). Ces résultats fournissent un nouveau moyen par lequel un statut modifié en vitamine B12 pourrait influencer la cognition par le biais de mécanismes épigénétiques.

Atrophie cérébrale régionale. Les descriptions de la carence en vitamine B12 chez les très jeunes enfants mentionnent souvent que le cerveau présente une atrophie. Par exemple, une atrophie cérébrale a été constatée chez 8 enfants sur 15 dans une étude (Taskesen et al., 2012), chez 7 enfants sur 14 dans une deuxième étude (Ekici et al., 2016) et chez 9 enfants sur 9 dans une autre étude (Goraya et al., 2015). Plusieurs rapports portant sur des enfants ont montré qu'un traitement à la B12 (généralement par voie intramusculaire) pouvait inverser certains ou tous les signes d'atrophie et certains des déficits cognitifs associés (Casella et al., 2005 ; Glaser et al., 2015 ; Lövblad et al., 1997).

Chez les adultes présentant une carence en vitamine B12, les rapports dans lesquels des méthodes de neuro-imagerie ont été utilisées pour examiner le cerveau sont rares et, par conséquent, il y a peu de descriptions de l'atrophie. Il existe cependant de nombreuses études sur l'atrophie cérébrale chez les adultes en relation avec la tHcy. Il existe quelques rapports sur le volume du cerveau chez les adultes dont le taux de vitamine B12 est normal. Une étude portant sur 32 personnes âgées volontaires a montré que l'apport total en B12 (alimentation plus suppléments = moyenne de 62 g/jour) était corrélé au volume des lobes pariétaux supérieurs gauche et droit, un apport plus important étant associé à un plus grand volume (Erickson et al., 2008). Une étude transversale portant sur 121 personnes âgées de Chicago a montré que la vitamine B12 sérique (moyenne 331 pmol/L) n'était pas associée au volume

total du cerveau, mais que des taux élevés de MMA et de tHcy étaient associés à une réduction du volume total du cerveau (Tangney et al., 2011). L'étude la plus détaillée sur l'atrophie cérébrale en relation avec les vitamines B est l'étude VITACOG. Dans cette étude portant sur des personnes atteintes de DCL, le groupe placebo présentait un taux d'atrophie du cerveau entier de 1,08 % par an, tandis que les personnes traitées avec des vitamines B pendant 2 ans présentaient un taux d'atrophie de 0,76 % par an. Le ralentissement de l'atrophie dépendait de la tHcy basale et pour ceux qui se trouvaient dans le quartile supérieur ($> 13 \mu\text{mol/L}$), le taux était ralenti de 53% dans le groupe vitamine B (Smith et al., 2010). Dans le groupe vitamine B, le taux de B12 plasmatique est passé d'une moyenne géométrique de 330 pmol/L à 672 pmol/L après 2 ans de traitement. Plus l'amélioration du statut en vitamine B12 est importante (évaluée par la saturation en B12 plasmatique, l'holoTC ou le TC), plus le taux d'atrophie est lent. Une analyse plus détaillée a montré que le taux d'atrophie des régions du cerveau qui rétrécissent dans la maladie d'Alzheimer (comme l'hippocampe) était ralenti de près de 90 % par le traitement à la vitamine B et que le moteur probable de cet effet était la supplémentation en B12 (Douaud et al., 2013). Une analyse bayésienne des graphes acycliques a permis de mettre en évidence les liens de causalité qui influencent l'effet modificateur de la vitamine B12 sur le déclin cognitif.

Formation d'une neuropathologie de type Alzheimer. Les troubles cognitifs dus à une carence en vitamine B12 pourraient être une première expression du rôle de la carence en vitamine B12 dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer. Existe-t-il des preuves que la carence en vitamine B12 est liée à la formation des deux principaux marqueurs histopathologiques de la maladie d'Alzheimer, l'amyloïde bêta et la protéine tau phosphorylée ? Il existe peu de preuves directes sur cette question, mais un grand nombre de preuves que l'élévation de la tHcy est effectivement liée à ces marqueurs, comme cela a été examiné ailleurs (Zhuo et al., 2011 ; Fuso, 2013 ; Smith & Refsum, 2016 ; Sontag & Sontag, 2014). Les hypothèses de base sont qu'un faible statut en vitamine B12 (ou en folates) entraîne une augmentation de la tHcy qui, par son effet sur l'HSA, (I) inhibe la méthylation des régions promotrices des gènes générateurs de bêta-amyloïde, entraînant ainsi une augmentation de l'expression de ces gènes ; et (II) inhibe la méthylation de la protéine phosphatase 2A, ce qui inactive l'enzyme qui convertit l'amyloïde en bêta-amyloïde, ce qui entraîne une accumulation d'enchevêtrements neurofibrillaires. Dans des expériences animales où la formation de bêta-amyloïde est accrue en cas d'hyperhomocystéinémie, l'administration de SAM peut inverser l'augmentation du dépôt de bêta-amyloïde et les déficits de mémoire associés (Fuso et al., 2012). La preuve la plus directement liée à la vitamine B12 est que plus l'apport alimentaire en B12 est élevé, dans une fourchette de 1 à 13 μg par jour chez les humains âgés, plus la charge en bêta-amyloïde dans le cortex pariétal est faible, comme le révèlent les TEP (Mosconi et al., 2014). La B12 plasmatique était inversement corrélée à la concentration de bêta-amyloïde¹⁻⁴² dans le liquide céphalorachidien dans une autre étude portant sur des personnes âgées normales, avec un coefficient de régression presque aussi important que celui de la tHcy (Oikonomidi et al., 2016). Il existe de nombreuses preuves d'un lien entre l'augmentation de la tHcy et la formation de tau phosphorylé et d'enchevêtrements neurofibrillaires (Sontag & Sontag, 2014). Chez les patients atteints de la MA, une augmentation de la tHcy jusqu'à 10 ans avant le décès a été associée à une densité accrue d'enchevêtrements neurofibrillaires dans le cortex cérébral (Hooshman et al., 2013), mais pas à un dépôt de bêta-amyloïde. Chez les personnes âgées normales ainsi que chez les patients atteints de la MA, il existe une corrélation entre les concentrations de HSA et de tau phosphorylé dans le liquide céphalorachidien et une corrélation inverse entre le rapport SAM/SAH et la

tau phosphorylée (Obeid et al., 2007 ; Popp et al., 2009). Des expériences menées sur des rats ont montré que l'hyperhomocystéinémie entraîne le dépôt de tau hyperphosphorylé dans l'hippocampe et des déficits de mémoire spatiale, tout en activant plusieurs protéines kinases et en inhibant la protéine phosphatase 2A. Fait remarquable, tous ces effets de l'hyperhomocystéinémie ont été réduits ou abolis par l'administration de folate et de vitamine B12 à des rats (Wei et al., 2011). Chez l'homme, la formation de tau hyperphosphorylé et le dépôt d'enchevêtrements neurofibrillaires sont étroitement liés au degré d'atrophie corticale et aux troubles cognitifs (Xia et al., 2017).

On peut en conclure qu'il existe de multiples mécanismes possibles dans le cerveau par lesquels le statut en vitamine B12 pourrait influencer la cognition. Il est important de noter que bon nombre de ces mécanismes sont réversibles. Ces résultats sont cohérents avec les études cliniques dans lesquelles les traitements comprenant de la vitamine B12 peuvent ralentir ou prévenir le déclin.

Bibliographie Vit B12

- 1 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6611390/>
- https://ora.ox.ac.uk/objects/uuid:8bd7451a-0ad5-4c58-a55d-1cd8b03c7ec7/download_file?file_format=pdf&safe_filename=correctedversionSmith%2BB12%2BChapter%2BFINAL%2Bcorr_HR.docx.pdf&type_of_work=Journal+article
- Alam, A., Woo, J. S., Schmitz, J., Prinz, B., Root, K., Chen, F., . . . Locher, K. P. (2016). Structural basis of transcobalamin recognition by human CD320 receptor. *Nature Communications*, 7, 12100. doi:10.1038/ncomms12100
- Allen, L. H. (2004). Folate and vitamin B12 status in the Americas. *Nutrition Reviews*, 62(6 Pt 2), S29-33.
- Allen, L. H. (2009). How common is vitamin B-12 deficiency? *American Journal of Clinical Nutrition*, 89(suppl.), 693S-696S.
- Allen, L. H., Miller, J. W., de Groot, L., Rosenberg, I. H., Smith, A. D., Refsum, H., & Raiten, D. J. (2017). Biomarkers of nutrition for development (BOND): vitamin B12 review. *Journal of Nutrition*, in press.
- Amur, S. G., Shanker, G., Cochran, J. M., Ved, H. S., & Pieringer, R. A. (1986). Correlation between inhibition of myelin basic protein (arginine) methyltransferase by sinefungin and lack of compact myelin formation in cultures of cerebral cells from embryonic mice. *Journal of Neuroscience Research*, 16(2), 367-376. doi:10.1002/jnr.490160204
- Andersen, C. B., Madsen, M., Storm, T., Moestrup, S. K., & Andersen, G. R. (2010). Structural basis for receptor recognition of vitamin-B(12)-intrinsic factor complexes. *Nature*, 464(7287), 445-448. doi:10.1038/nature08874
- Arendt, J. F., & Nexø, E. (2013). Unexpected high plasma cobalamin : proposal for a diagnostic strategy. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 51(3), 489-496. doi:10.1515/cclm-2012-0545
- Baik, H. W., & Russell, R. M. (1999). Vitamin B-12 deficiency in the elderly. *Annual Review of Nutrition*, 19, 357-377.
- Bailey, R. L., Carmel, R., Green, R., Pfeiffer, C. M., Cogswell, M. E., Osterloh, J. D., . . . Yetley, E. A. (2011). Monitoring of vitamin B-12 nutritional status in the United States by using plasma methylmalonic acid and serum vitamin B-12. *American Journal of Clinical Nutrition*, 94(2), 552-561. doi:10.3945/ajcn.111.015222
- Bailey, R. L., Durazo-Arvizu, R. A., Carmel, R., Green, R., Pfeiffer, C. M., Sempos, C. T., . . . Yetley, E. A. (2013). Modeling a methylmalonic acid-derived change point for serum vitamin B-12 for adults in NHANES. *American Journal of Clinical Nutrition*. doi:10.3945/ajcn.113.061234
- Banerjee, R., & Ragsdale, S. W. (2003). The many faces of vitamin B12: catalysis by cobalamin-dependent enzymes. *Annual Review of Biochemistry*, 72, 209-247.
- Bang, H., Mazumdar, M., & Spence, D. (2006). Tutorial in biostatistics: Analyzing associations between total plasma homocysteine and B vitamins using optimal categorization and segmented regression. *Neuroepidemiology*, 27(4), 188-200.
- Bar, S., Milanaik, R., & Adesman, A. (2016). Long-term neurodevelopmental benefits of breastfeeding. *Current Opinion in Pediatrics*, 28(4), 559-566. doi:10.1097/mop.0000000000000389
- Battersby, A. R. (1994). How nature builds the pigments of life: the conquest of vitamin B12. *Science*, 264(5165), 1551-1557.
- Bazinet, R. P., & Laye, S. (2014). Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(12), 771-785. doi:10.1038/nrn3820
- Bell, I. R., Edman, J. S., Miller, J., Hebben, N., Linn, R. T., Ray, D., & Kayne, H. L. (1990). Relationship of normal serum vitamin B12 and folate levels to cognitive test performance in subtypes of geriatric major depression. *Journal of Geriatric Psychiatry & Neurology*, 3, 98-105.
- Berlin, H., Berlin, R., & Brante, G. (1968). Oral treatment of pernicious anemia with high doses of vitamin B12 without intrinsic factor. *Acta Medica Scandinavica*, 184(4), 247-258.

- Bhate, V., Deshpande, S., Bhat, D., Joshi, N., Ladkat, R., Watve, S., . . . Yajnik, C. (2008). Vitamin B12 status of pregnant Indian women and cognitive function in their 9-year-old children. *Food & Nutrition Bulletin*. 29(4), 249-254.
- Bjorke-Monsen, A. L., & Ueland, P. M. (2011). Cobalamin status in children. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 34(1), 111-119.
- Bridwell-Rabb, J., & Drennan, C. L. (2017). Vitamin B12 in the spotlight again. *Current Opinion in Chemical Biology*. 37, 63-70.
- Brito, A., Verdugo, R., Hertrampf, E., Miller, J. W., Green, R., Fedosov, S. N., . . . Allen, L. H. (2016). Vitamin B-12 treatment of asymptomatic, deficient, elderly Chileans improves conductivity in myelinated peripheral nerves, but high serum folate impairs vitamin B-12 status response assessed by the combined indicator of vitamin B-12 status. *American Journal Clinical Nutrition*. 103(1), 250-257. doi:10.3945/ajcn.115.116509
- Bunce, D., Kivipelto, M., & Wahlin, A. (2004). Utilization of cognitive support in episodic free recall as a function of apolipoprotein E and vitamin B12 or folate among adults aged 75 years and older. *Neuropsychology*. 18(2), 362-370.
- Cabrera, S., Benavente, D., Alvo, M., de Pablo, P., & Ferro, C. J. (2014). Vitamin B12 deficiency is associated with geographical latitude and solar radiation in the older population. *Journal of Photochemistry & Photobiology B*. 140, 8-13. doi:10.1016/j.jphotobiol.2014.07.001
- Carmel, R. (2000). Current concepts in cobalamin deficiency. *Annual Review of Medicine*. 51(1), 357-375.
- Carmel, R. (2011). Biomarkers of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II. *American Journal of Clinical Nutrition*. 94(1), 348S-358S.
- Casas, J. P., Bautista, L. E., Smeeth, L., Sharma, P., & Hingorani, A. D. (2005). Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from Mendelian randomisation. *Lancet*. 365(9455), 224-232.
- Casella, E. B., Valente, M., de Navarro, J. M., & Kok, F. (2005). Vitamin B12 deficiency in infancy as a cause of developmental regression. *Brain Development*. 27(8), 592-594.
- Castillo-Lancellotti, C., Margozzini, P., Valdivia, G., Padilla, O., Uauy, R., Rozowski, J., & Tur, J. A. (2015). Serum folate, vitamin B12 and cognitive impairment in Chilean older adults. *Public Health Nutrition*. 18(14), 2600-2608. doi:10.1017/s1368980014003206
- Chanarin, I. (1979). *The megaloblastic anaemias* (2nd ed.). Oxford, UK: Blackwell Scientific.
- Clarke, R., Birks, J., Nexø, E., Ueland, P. M., Schneede, J., Scott, J., . . . Evans, J. G. (2007). Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults. *American Journal of Clinical Nutrition*. 86(5), 1384-1391.
- Clarke, R., Smith, A. D., Jobst, K. A., Refsum, H., Sutton, L., & Ueland, P. M. (1998). Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Archives of Neurology*. 55(11), 1449-1455.
- Coelho, D., Suormala, T., Stucki, M., Lerner-Ellis, J. P., Rosenblatt, D. S., Newbold, R. F., . . . Fowler, B. (2008). Gene identification for the cblD defect of vitamin B12 metabolism. *New England Journal of Medicine*. 358(14), 1454-1464.
- Combe, J. S. (1824). History of a case of anaemia. *Trans. Med. Chir. Soc. Edinb*, 1, 194-203.
- Croft, M. T., Lawrence, A. D., Raux-Deery, E., Warren, M. J., & Smith, A. G. (2005). Algae acquire vitamin B12 through a symbiotic relationship with bacteria. *Nature*, 438(7064), 90-93.
- Dangour, A. D., Allen, E., Clarke, R., Elbourne, D., Fletcher, A. E., Letley, L., . . . Mills, K. (2015). Effects of vitamin B-12 supplementation on neurologic and cognitive function in older people: a randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 102(3), 639-647.
- Day, J. J., & Sweatt, J. D. (2011). Cognitive neuroepigenetics: a role for epigenetic mechanisms in learning and memory. *Neurobiology of Learning & Memory*. 96(1), 2-12.
- de Jager, C. A., Oulhaj, A., Jacoby, R., Refsum, H., & Smith, A. D. (2012). Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 27(6), 592-600.
- de Lau, L., Smith, A. D., Refsum, H., Johnston, C., & Breteler, M. M. (2009). Plasma vitamin B12 status and cerebral white matter lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 80, 149-157.
- Degnan, P. H., Taga, M. E., & Goodman, A. L. (2014). Vitamin B12 as a modulator of gut microbial ecology. *Cell Metabolism*. 20(5), 769-778.
- Deguchi, T., & Barchas, J. (1971). Inhibition of transmethylations of biogenic amines by S-adenosylhomocysteine. Enhancement of transmethylation by adenosylhomocysteinase. *Journal of Biological Chemistry*. 246(10), 3175-3181.
- Demir, N., Koc, A., Ustyol, L., Peker, E., & Abuhandan, M. (2013). Clinical and neurological findings of severe vitamin B deficiency in infancy and importance of early diagnosis and treatment. *Journal of Paediatrics & Child Health*. 48, 820-840.
- Deshmukh, U. S., Joglekar, C. V., Lubree, H. G., Ramdas, L. V., Bhat, D. S., Naik, S. S., . . . Yajnik, C. S. (2010). Effect of physiological doses of oral vitamin B12 on plasma homocysteine: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in India. *European Journal of Clinical Nutrition*. 64(5), 495-502.

- Devalia, V., Hamilton, M. S., Molloy, A. M., & the British Committee for Standards in Haematology. (2014). Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *British Journal of Haematology*. 166(4), 496-513. doi:10.1111/bjh.12959
- Dhonukshe-Rutten, R. A., Lips, M., de Jong, N., Chin, A. P. M. J., Hiddink, G. J., van Dusseldorp, M., . . . van Staveren, W. A. (2003). Vitamin B-12 status is associated with bone mineral content and bone mineral density in frail elderly women but not in men. *Journal of Nutrition*. 133(3), 801-807.
- Dobson, C. M., Wai, T., Leclerc, D., Wilson, A., Wu, X., Dore, C., . . . Gravel, R. A. (2002). Identification of the gene responsible for the cblA complementation group of vitamin B12-responsive methylmalonic acidemia based on analysis of prokaryotic gene arrangements. *Proceedings of the National Academy of Science, U S A*. 99(24), 15554-15559.
- Doets, E. L., van Wijngaarden, J. P., Szczecinska, A., Dullemeijer, C., Souverein, O. W., Dhonukshe-Rutten, R. A., . . . de Groot, L. C. (2013). Vitamin B12 intake and status and cognitive function in elderly people. *Epidemiologic Reviews*. 35(1), 2-21.
- Douaud, G., Refsum, H., de Jager, C. A., Jacoby, R., Nichols, T. E., Smith, S. M., & Smith, A. D. (2013). Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proceedings of the National Academy of Science U S A*. 110(23), 9523-9528.
- Dowling, D. P., Croft, A. K., & Drennan, C. L. (2012). Radical use of Rossmann and TIM barrel architectures for controlling coenzyme B12 chemistry. *Annual Review of Biophysics*. 41, 403-427.
- Drennan, C. L., Matthews, R. G., & Ludwig, M. L. (1994). Cobalamin-dependent methionine synthase: the structure of a methylcobalamin-binding fragment and implications for other B12-dependent enzymes. *Current Opinion in Structural Biology*. 4(6), 919-929.
- Dror, D. K., & Allen, L. H. (2008). Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutrition Reviews*. 66(5), 250-255.
- Dullemeijer, C., Souverein, O. W., Doets, E. L., van der Voet, H., van Wijngaarden, J. P., de Boer, W. J., . . . van, T. V. P. (2013). Systematic review with dose-response meta-analyses between vitamin B-12 intake and European Micronutrient Recommendations Aligned's prioritized biomarkers of vitamin B-12 including randomized controlled trials and observational studies in adults and elderly. *American Journal of Clinical Nutrition*. 97(2), 390-402.
- Eastley, R., Wilcock, G. K., & Bucks, R. S. (2000). Vitamin B12 deficiency in dementia and cognitive impairment: the effects of treatment on neuropsychological function. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(3), 226-233.
- Ekici, F., Tekbas, G., Hattapoglu, S., Yaramis, A., Onder, H., & Bilici, A. (2016). Brain MRI and MR spectroscopy findings in children with nutritional vitamin B12 deficiency. *Clinical Neuroradiology*. 26(2), 215-220.
- Erickson, K. I., Suever, B. L., Prakash, R. S., Colcombe, S. J., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2008). Greater intake of vitamins B6 and B12 spares gray matter in healthy elderly: A voxel-based morphometry study. *Brain Research*. 1199, 20-26.
- Ertan, S., Tanriverdi, T., Kiziltan, G., & Tata, G. (2002). Complete resolution of myelopathy In a patient with vitamin B12 deficiency: a case report. *Internet Journal of Neurology*. 2(1), 1-7.
- Escalante-Semerena, J. C. (2007). Conversion of cobinamide into adenosylcobamide in bacteria and archaea. *Journal of Bacteriology*. 189(13), 4555-4560.
- Eussen, S. J., de Groot, L. C., Clarke, R., Schneede, J., Ueland, P. M., Hoefnagels, W. H., & van Staveren, W. A. (2005). Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. *Archives Internal Medicine*. 165(10), 1167-1172.
- Eussen, S. J., de Groot, L. C., Joosten, L. W., Bloo, R. J., Clarke, R., Ueland, P. M., . . . van Staveren, W. A. (2006). Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 84(2), 361-370.
- Eussen, S. J., Nilsen, R. M., Midttun, O., Hustad, S., N, I. J., Meyer, K., . . . Vollset, S. E. (2013). North-south gradients in plasma concentrations of B-vitamins and other components of one-carbon metabolism in Western Europe: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. *British Journal of Nutrition*. 110(2), 363-374.
- Favrat, B., Vaucher, P., Herzig, L., Burnand, B., Ali, G., Boulat, O., . . . Verdon, F. (2011). Oral vitamin B12 for patients suspected of subtle cobalamin deficiency: a multicentre pragmatic randomised controlled trial. *BMC Family Practice*. 12(1), 2.
- Fedosov, S. N. (2012). Physiological and molecular aspects of cobalamin transport. *Subcell ular Biochemistry*, 56, 347-367.
- Fedosov, S. N., Brito, A., Miller, J. W., Green, R., & Allen, L. H. (2015). Combined indicator of vitamin B12 status: modification for missing biomarkers and folate status and recommendations for revised cut-points. *Clinical Chemistry & Laboratory Medicine*. 53(8), 1215-1225.
- Fenech, M., Aitken, C., & Rinaldi, J. (1998). Folate, vitamin B12, homocysteine status and DNA damage in young Australian adults. *Carcinogenesis*, 19(7), 1163-1171.
- Feng, L., Li, J., Yap, K. B., Kua, E. H., & Ng, T. P. (2009). Vitamin B-12, apolipoprotein E genotype, and cognitive performance in community-living older adults: evidence of a gene-micronutrient interaction. *American Journal of Clinical Nutrition*. 89(4), 1263-1268.

- Fincker, M., & Spormann, A. M. (2017). Biochemistry of catabolic reductive dehalogenation. *Annual Review of Biochemistry*, 86, 357-386.
- Finkelstein, J. L., Kurpad, A. V., Thomas, T., Srinivasan, K., & Duggan, C. (2017). Vitamin B12 status in pregnant women and their infants in South India. *European Journal of Clinical Nutrition*. doi:10.1038/ejcn.2017.29
- Froese, D. S., & Gravel, R. A. (2010). Genetic disorders of vitamin B(12) metabolism: eight complementation groups--eight genes. *Expert Review of Molecular Medicine*, 12, e37.
- Furger, E., Frei, D. C., Schibli, R., Fischer, E., & Prota, A. E. (2013). Structural basis for universal corrinoid recognition by the cobalamin transport protein haptocorrin. *Journal of Biological Chemistry*, 288(35), 25466-25476.
- Fuso, A. (2013). The 'golden age' of DNA methylation in neurodegenerative diseases. *Clinical Chemistry & Laboratory Medicine*, 51(3), 523-534.
- Fuso, A., Nicolia, V., Ricceri, L., Cavallaro, R. A., Isopi, E., Mangia, F., . . . Scarpa, S. (2012). S-adenosylmethionine reduces the progress of the Alzheimer-like features induced by B-vitamin deficiency in mice. *Neurobiology of Aging*, 33, 1482.e1481-1482.e1416.
- Gandy, G., Jacobson, W., & Sidman, R. (1973). Inhibition of a transmethylation reaction in the central nervous system-an experimental model for subacute combined degeneration of the cord. *Journal of Physiology*, 233(1), 1P-3P.
- Ganjehei, L., Massumi, A., Razavi, M., & Wilson, J. M. (2012). Orthostatic hypotension as a manifestation of vitamin B12 deficiency. *Texas Heart Institute Journal*, 39(5), 722-723.
- Garrod, M. G., Green, R., Allen, L. H., Mungas, D. M., Jagust, W. J., Haan, M. N., & Miller, J. W. (2008). Fraction of total plasma vitamin B12 bound to transcobalamin correlates with cognitive function in elderly Latinos with depressive symptoms. *Clinical Chemistry*, 54(7), 1210-1217.
- Gherasim, C., Lofgren, M., & Banerjee, R. (2013). Navigating the B12 road: assimilation, delivery, and disorders of cobalamin. *Journal of Biological Chemistry*, 288(19), 13186-13193.
- Gilsing, A. M., Crowe, F. L., Lloyd-Wright, Z., Sanders, T. A., Appleby, P. N., Allen, N. E., & Key, T. J. (2010). Serum concentrations of vitamin B12 and folate in British male omnivores, vegetarians and vegans: results from a cross-sectional analysis of the EPIC-Oxford cohort study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 64(9), 933-939.
- Girard, C. L., Santschi, D. E., Stabler, S. P., & Allen, R. H. (2009). Apparent ruminal synthesis and intestinal disappearance of vitamin B12 and its analogs in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 92(9), 4524-4529.
- Glaser, K., Girschick, H. J., Schropp, C., & Speer, C. P. (2015). Psychomotor development following early treatment of severe infantile vitamin B12 deficiency and West syndrome - Is everything fine? A case report and review of literature. *Brain Development*, 37(3), 347-351.
- Gopinath, B., Flood, V. M., Rochtchina, E., Wang, J. J., & Mitchell, P. (2013). Homocysteine, folate, vitamin B-12, and 10-y incidence of age-related macular degeneration. *American Journal of Clinical Nutrition*, 98(1), 129-135.
- Goraya, J. S., Bansal, K., Singla, S., & Kaur, S. (2016). Vitamin B12 status of mothers of children with infantile tremor syndrome. *Indian Pediatrics*, 53(3), 256-257.
- Goraya, J. S., Kaur, S., & Mehra, B. (2015). Neurology of nutritional vitamin B12 deficiency in infants: case series from India and literature review. *Journal of Child Neurology*, 30(13), 1831-1837.
- Graber, J. J., Sherman, F. T., Kaufmann, H., Kolodny, E. H., & Sathe, S. (2010). Vitamin B12-responsive severe leukoencephalopathy and autonomic dysfunction in a patient with "normal" serum B12 levels. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(12), 1369-1371.
- Green, R. (2017). Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*, 129, 2603-2611.
- Green, R., Allen, L. H., Bjorke-Monsen, A. L., Brito, A., Gueant, J. L., Miller, J. W., . . . Yajnik, C. (2017). Vitamin B12 deficiency. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17040. d
- Green, R., & Miller, J. W. (2014). Vitamin B12. In J. Zempleni, J. W. Suttie, J. F. I. Gregory, & P. J. Stover (Eds.), *Handbook of Vitamins* (5th ed., pp. 447-489). Boca Raton, FL: CRC Press.
- Gruber, K., Puffer, B., & Krautler, B. (2011). Vitamin B12-derivatives-enzyme cofactors and ligands of proteins and nucleic acids. *Chemical Society Reviews*, 40(8), 4346-4363.
- Gupta, L., Gupta, R. K., Gupta, P. K., Malhotra, H. S., Saha, I., & Garg, R. K. (2016). Assessment of brain cognitive functions in patients with vitamin B12 deficiency using resting state functional MRI: A longitudinal study. *Magnetic Resonance Imaging*, 34(2), 191-196.
- Gupta, P. K., Garg, R. K., Gupta, R. K., Malhotra, H. S., Paliwal, V. K., Rathore, R. K., . . . Pandey, C. M. (2014a). Diffusion tensor tractography and neuropsychological assessment in patients with vitamin B12 deficiency. *Neuroradiology*, 56(2), 97-106.
- Gupta, P. K., Gupta, R. K., Garg, R. K., Rai, Y., Roy, B., Pandey, C. M., . . . Narayana, P. A. (2014b). DTI correlates of cognition in conventional MRI of normal-appearing brain in patients with clinical features of subacute combined degeneration and biochemically proven vitamin B(12) deficiency. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 35(5), 872-877.
- Gupta, S., Kim, S. Y., Artis, S., Molfese, D. L., Schumacher, A., Sweatt, J. D., . . . Lubin, F. D. (2010). Histone methylation regulates memory formation. *Journal of Neuroscience*, 30(10), 3589-3599.

- Hainsworth, A. H., Yeo, N. E., Weekman, E. M., & Wilcock, D. M. (2016). Homocysteine, hyperhomocysteinemia and vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID). *Biochimica et Biophysica Acta*, 1862(5), 1008-1017.
- Hannibal, L., Kim, J., Brasch, N. E., Wang, S., Rosenblatt, D. S., Banerjee, R., & Jacobsen, D. W. (2009). Processing of alkylcobalamins in mammalian cells: A role for the MMACHC (cblC) gene product. *Molecular Genetics and Metabolism*, 97(4), 260-266.
- Hao, L., Ma, J., Zhu, J., Stampfer, M. J., Tian, Y., Willett, W. C., & Li, Z. (2007). Vitamin B-12 deficiency is prevalent in 35- to 64-year-old Chinese adults. *Journal of Nutrition*, 137(5), 1278-1285.
- Hardlei, T. F., & Nexø, E. (2009). A new principle for measurement of cobalamin and corrinoids, used for studies of cobalamin analogs on serum haptocorrin. *Clinical Chemistry*, 55(5), 1002-1010. Do
- Hathout, L., & El-Saden, S. (2011). Nitrous oxide-induced B(1)(2) deficiency myelopathy: Perspectives on the clinical biochemistry of vitamin B12. *Journal of Neurological Sciences*, 301(1-2), 1-8. doi:10.1016/j.jns.2010.10.033
- Hay, G., Clausen, T., Whitelaw, A., Trygg, K., Johnston, C., Henriksen, T., & Refsum, H. (2010). Maternal folate and cobalamin status predicts vitamin status in newborns and 6-month-old infants. *Journal of Nutrition*, 140(3), 557-564.
- Hay, G., Johnston, C., Whitelaw, A., Trygg, K., & Refsum, H. (2008). Folate and cobalamin status in relation to breastfeeding and weaning in healthy infants. *American Journal of Clinical Nutrition*, 88(1), 105-114.
- Hazra, A. B., Tran, J. L., Crofts, T. S., & Taga, M. E. (2013). Analysis of substrate specificity in CobT homologs reveals widespread preference for DMB, the lower axial ligand of vitamin B(12). *Chemistry & Biology*, 20(10), 1275-1285.
- Health Quality, O. (2013). Vitamin B12 and cognitive function: an evidence-based analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series*, 13(23), 1-45.
- Hill, M. H., Flatley, J. E., Barker, M. E., Garner, C. M., Manning, N. J., Olpin, S. E., . . . Powers, H. J. (2013). A vitamin B-12 supplement of 500 g/d for eight weeks does not normalize urinary methylmalonic acid or other biomarkers of vitamin B-12 status in elderly people with moderately poor vitamin B-12 status. *Journal of Nutrition*, 143(2), 142-147. doi:10.3945/jn.112.169193
- Hin, H., Clarke, R., Sherliker, P., Atoyebi, W., Emmens, K., Birks, J., . . . Evans, J. G. (2006). Clinical relevance of low serum vitamin B12 concentrations in older people: the Banbury B12 study. *Age Ageing*, 35, 412-422.
- Hintikka, J., Tolmunen, T., Tanskanen, A., & Viinamäki, H. (2003). High vitamin B12 level and good treatment outcome may be associated in major depressive disorder. *BMC Psychiatry*, 3(1), 17.
- Hodgkin, D. C., Kamper, J., Mackay, M., Pickworth, J., Trueblood, K. N., & White, J. G. (1956). Structure of vitamin B12. *Nature*, 178(4524), 64-66.
- Hoey, L., Strain, J. J., & McNulty, H. (2009). Studies of biomarker responses to intervention with vitamin B-12: a systematic review of randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*, 89(6), 1981S-1996S.
- Hooper, M., Hudson, P., Porter, F., & McCaddon, A. (2014). Patient journeys: diagnosis and treatment of pernicious anaemia. *British Journal of Nursing*, 23(7), 376-381.
- Hooshmand, B., Mangialasche, F., Kalpouzos, G., Solomon, A., Kareholt, I., Smith, A. D., . . . Kivipelto, M. (2016). Association of vitamin B12, folate, and sulfur amino acids with brain magnetic resonance imaging measures in older adults: A longitudinal population-based study. *JAMA Psychiatry*, 73(6), 606-613.
- Hooshmand, B., Polvikoski, T., Kivipelto, M., Tanskanen, M., Myllykangas, L., Erkinjuntti, T., . . . Solomon, A. (2013). Plasma homocysteine, Alzheimer and cerebrovascular pathology: a population-based autopsy study. *Brain*, 136(Pt 9), 2707-2716. doi:10.1093/brain/awt206
- Hooshmand, B., Solomon, A., Kareholt, I., Rusanen, M., Hanninen, T., Leiviska, J., . . . Kivipelto, M. (2012). Associations between serum homocysteine, holotrans-cobalamin, folate and cognition in the elderly: a longitudinal study. *Journal of Internal Medicine*, 271(2), 204-212.
- Huemer, M., Diodato, D., Schwahn, B., Schiff, M., Bandeira, A., Benoist, J. F., . . . Dionisi-Vici, C. (2017). Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 40(1), 21-48.
- Hunt, A., Harrington, D., & Robinson, S. (2014). Vitamin B12 deficiency. *BMJ*, 349, g5226.
- Hvas, A. M., Ellegaard, J., & Nexø, E. (2001). Vitamin B12 treatment normalizes metabolic markers but has limited clinical effect: a randomized placebo-controlled study. *Clinical Chemistry*, 47(8), 1396-1404.
- Hvas, A. M., Juul, S., Lauritzen, L., Nexø, E., & Ellegaard, J. (2004). No effect of vitamin B-12 treatment on cognitive function and depression: a randomized placebo controlled study. *Journal of Affective Disorders*, 81(3), 269-273.
- Jernerén, F., Elshorbagy, A. K., Oulhaj, A., Smith, S. M., Refsum, H., & Smith, A. D. (2015). Brain atrophy in cognitively impaired elderly: the importance of long-chain omega-3 fatty acids and B vitamin status in a randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 102(7), 215-221.
- Jost, M., Fernandez-Zapata, J., Polanco, M. C., Ortiz-Guerrero, J. M., Chen, P. Y., Kang, G., . . . Drennan, C. L. (2015). Structural basis for gene regulation by a B12-dependent photoreceptor. *Nature*, 526(7574), 536-541.

- Kalita, J., Agarwal, R., Chandra, S., & Misra, U. K. (2013). A study of neurobehavioral, clinical psychometric, and P3 changes in vitamin B12 deficiency neurological syndrome. *Nutritional Neuroscience*. 16(1), 39-46.
- Kalita, J., & Misra, U. K. (2015). Benefit of vitamin B-12 supplementation in asymptomatic elderly: a matter of endpoints. *American Journal of Clinical Nutrition*. 102(3), 529-530.
- Kapiszewska, M., Kalembe, M., Wojciech, U., & Milewicz, T. (2005). Uracil misincorporation into DNA of leukocytes of young women with positive folate balance depends on plasma vitamin B12 concentrations and methylenetetrahydro-folate reductase polymorphisms. A pilot study. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 16(8), 467-478.
- Kim, J., Gherasim, C., & Banerjee, R. (2008). Decyanation of vitamin B12 by a trafficking chaperone. *Proceedings of the National Academy of Science U S A*, 105(38), 14551-14554.
- Kim, J., Hannibal, L., Gherasim, C., Jacobsen, D. W., & Banerjee, R. (2009). A human vitamin B12 trafficking protein uses glutathione transferase activity for processing alkylcobalamins. *Journal of Biological Chemistry*. 284(48), 33418-33424.
- Kim, J. M., Stewart, R., Kim, S. W., Yang, S. J., Shin, I. S., & Yoon, J. S. (2008). Predictive value of folate, vitamin B12 and homocysteine levels in late-life depression. *British Journal of Psychiatry*. 192, 268-274.
- Kim, S., Lim, I. K., Park, G. H., & Paik, W. K. (1997). Biological methylation of myelin basic protein: Enzymology and biological significance. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29(5), 743-751.
- Kirke, P. N., Molloy, A. M., Daly, L. E., Burke, H., Weir, D. G., & Scott, J. M. (1993). Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *Quarterly Journal of Medicine*. 86(11), 703-708.
- Knight, B. A., Shields, B. M., Brook, A., Hill, A., Bhat, D. S., Hattersley, A. T., & Yajnik, C. S. (2015). Lower circulating B12 is associated with higher obesity and insulin resistance during pregnancy in a non-diabetic white British population. *PLoS One*, 10(8), e0135268.
- Kobe, T., Witte, A. V., Schnelle, A., Grittner, U., Tesky, V. A., Pantel, J., . . . Floel, A. (2016). Vitamin B-12 concentration, memory performance, and hippocampal structure in patients with mild cognitive impairment. *American Journal of Clinical Nutrition*. 103, 1045-1054.
- Koenig, V., Stanga, Z., Zerlauth, M., Bernasconi, L., Risch, M., Huber, A., & Risch, L. (2014). Prevalence of vitamin B(12) depletion and deficiency in Liechtenstein. *Public Health Nutrition*. 17(2), 241-247.
- Koutmos, M., Gherasim, C., Smith, J. L., & Banerjee, R. (2011). Structural basis of multifunctionality in a vitamin B12-processing enzyme. *Journal of Biological Chemistry*. 286(34), 29780-29787.
- Krautler, B. (2005). Vitamin B12: chemistry and biochemistry. *Biochemical Society Transactions*. 33(Pt 4), 806-810.
- Krishnaveni, G. V., Hill, J. C., Veena, S. R., Bhat, D. S., Wills, A. K., Karat, C. L., . . . Fall, C. H. (2009). Low plasma vitamin B12 in pregnancy is associated with gestational 'diabesity' and later diabetes. *Diabetologia*, 52(11), 2350-2358.
- Krishnaveni, G. V., & Yajnik, C. S. (2017). Developmental origins of diabetes-an Indian perspective. *European Journal of Clinical Nutrition*, in press. doi:10.1038/ejcn.2017.87
- Kumar, T., Taneja, S., Sachdev, H. P. S., Refsum, H., Yajnik, C. S., Bhandari, N., & Strand, T. A. (2017). Supplementation of vitamin B12 or folic acid on hemoglobin concentration in children 6-36 months of age: A randomized placebo controlled trial. *Clinical Nutrition*. 36(4), 986-991.
- Kuzminski, A.M., DelGiaccio, E.J., Allen, R.H., Stabler, S.P., & Lindenbaum, J. (1998). Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood*, 92(4), 1191-1198.
- Kvestad, I., Hysing, M., Shrestha, M., Ulak, M., Thorne-Lyman, A. L., Henjum, S., . . . Strand, T. A. (2017). Vitamin B-12 status in infancy is positively associated with development and cognitive functioning 5 y later in Nepalese children. *American Journal of Clinical Nutrition*. 105(5), 1122-1131.
- Kvestad, I., Taneja, S., Kumar, T., Hysing, M., Refsum, H., Yajnik, C. S., . . . Vitamin, B. S. G. (2015). Vitamin B12 and folic acid improve gross motor and problem-solving skills in young North Indian children: A randomized placebo-controlled trial. *PLoS One*, 10(6), e0129915.
- Kwok, T., Lee, J., Lam, L., & Woo, J. (2008). Vitamin B(12) supplementation did not improve cognition but reduced delirium in demented patients with vitamin B(12) deficiency. *Archives of Gerontology Geriatrics*. 46(3), 273-282.
- Kwok, T., Lee, J., Ma, R. C., Wong, S. Y., Kung, K., Lam, A., . . . Lam, L. (2016). A randomized placebo controlled trial of vitamin B12 supplementation to prevent cognitive decline in older diabetic people with borderline low serum vitamin B12. *Clinical Nutrition*, in press, 10.1016/j.clnu.2016.1010.1018.
- Lai, J. S., Pang, W. W., Cai, S., Lee, Y. S., Chan, J. K., Shek, L. P., . . . Chong, M. F. (2017). High folate and low vitamin B12 status during pregnancy is associated with gestational diabetes mellitus. *Clin Nutr*. doi:10.1016/j.clnu.2017.03.022
- Leclerc, D., Wilson, A., Dumas, R., Gafuik, C., Song, D., Watkins, D., . . . Gravel, R. A. (1998). Cloning and mapping of a cDNA for methionine synthase reductase, a flavoprotein defective in patients with homocystinuria. *Proceedings of the National Academy of Science, U S A*, 95(6), 3059-3064.
- Lerner-Ellis, J. P., Tirone, J. C., Pawelek, P. D., Dore, C., Atkinson, J. L., Watkins, D., . . . Rosenblatt, D. S. (2006). Identification of the gene responsible for methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type. *Nature Genetics*. 38(1), 93-100.

- Li, D., Mann, N. J., & Sinclair, A. J. (2006). A significant inverse relationship between concentrations of plasma homocysteine and phospholipid docosahexaenoic acid in healthy male subjects. *Lipids*, 41(1), 85-89.
- Li, M. M., Yu, J. T., Wang, H. F., Jiang, T., Wang, J., Meng, X. F., . . . Tan, L. (2014). Efficacy of vitamins B supplementation on mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Current Alzheimer Research*, 11(9), 844-852.
- Lindenbaum, J., Healton, E. B., Savage, D. G., Brust, J. C., Garrett, T. J., Podell, E. R., . . . Allen, R. H. (1988). Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *New England Journal of Medicine*, 318, 1720-1728.
- Lövblad, K., Ramelli, G., Remonda, L., Nirikko, A. C., Ozdoba, C., & Schroth, G. (1997). Retardation of myelination due to dietary vitamin B12 deficiency: cranial MRI findings. *Pediatric Radiology*, 27(2), 155-158.
- Mandal, M., & Breaker, R. R. (2004). Gene regulation by riboswitches. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 5(6), 451-463.
- Martens, J. H., Barg, H., Warren, M. J., & Jahn, D. (2002). Microbial production of vitamin B12. *Applied Microbiology Biotechnology*, 58(3), 275-285.
- Mathews, F. S., Gordon, M. M., Chen, Z., Rajashankar, K. R., Ealick, S. E., Alpers, D. H., & Sukumar, N. (2007). Crystal structure of human intrinsic factor: cobalamin complex at 2.6-Å resolution. *Proceedings of the National Academy of Science U S A*, 104(44), 17311-17316.
- McCaddon, A. (2006). Homocysteine and cognition--a historical perspective. *Journal of Alzheimers Disease*, 9(4), 361-380.
- McCaddon, A. (2013). Vitamin B12 in neurology and ageing; clinical and genetic aspects. *Biochimie*, 95(5), 1066-1076. doi:10.1016/j.biochi.2012.11.017
- McCaddon, A., & Miller, J. W. (2015). Assessing the association between homocysteine and cognition: reflections on Bradford Hill, meta-analyses and causality. *Nutrition Reviews*, 73(10), 723-735.
- McLean, E., de Benoist, B., & Allen, L. H. (2008). Review of the magnitude of folate and vitamin B12 deficiencies worldwide. *Food and Nutrition Bulletin*, 29(2 Suppl), S38-51.
- Mera, P. E., St Maurice, M., Rayment, I., & Escalante-Semerena, J. C. (2007). Structural and functional analyses of the human-type corrinoid adenosyltransferase (PduO) from *Lactobacillus reuteri*. *Biochemistry*, 46(48), 13829-13836.
- Metz, J. (1992). Cobalamin deficiency and the pathogenesis of nervous system disease. *Annual Review of Nutrition*, 12, 59-79.
- Miles, L. M., Allen, E., Clarke, R., Mills, K., Uauy, R., & Dangour, A. D. (2017). Impact of baseline vitamin B12 status on the effect of vitamin B12 supplementation on neurologic function in older people: secondary analysis of data from the OPEN randomised controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*. doi:10.1038/ejcn.2017.7
- Miller, R. R., Leanza, C. M., Phillips, E. E., & Blacquire, K. D. (2003). Homocysteine-induced changes in brain membrane composition correlate with increased brain caspase-3 activities and reduced chick embryo viability. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 136(3), 521-532.
- Minot, G. R., & Murphy, L. P. (1926). Treatment of pernicious anaemia by special diet. *Journal of the American Medical Association*, 87, 470-476.
- Mizrahi, E. H., Lubart, E., & Leibovitz, A. (2017). Low borderline levels of serum vitamin B12 may predict cognitive decline in elderly hip fracture patients. *Isr Med Assoc J*, 19(5), 305-308.
- Molloy, A. M., Kirke, P. N., Troendle, J. F., Burke, H., Sutton, M., Brody, L. C., . . . Mills, J. L. (2009). Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic acid fortification. *Pediatrics*, 123(3), 917-923.
- Moore, A., Ryan, J., Watts, M., Pillay, I., Clinch, D., & Lyons, D. (2004). Orthostatic tolerance in older patients with vitamin B12 deficiency before and after vitamin B12 replacement. *Clinical Autonomic Research*, 14(2), 67-71.
- Moore, E., Mander, A., Ames, D., Carne, R., Sanders, K., & Watters, D. (2012). Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *International Psychogeriatrics*, 1-16. doi:10.1017/s1041610211002511
- Moore, S. J., Lawrence, A. D., Biedendieck, R., Deery, E., Frank, S., Howard, M. J., . . . Warren, M. J. (2013). Elucidation of the anaerobic pathway for the corrin component of cobalamin (vitamin B12). *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 110(37), 14906-14911.
- Morkbak, A. L., Poulsen, S. S., & Nexø, E. (2007). Haptocorrin in humans. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 45(12), 1751-1759.
- Morris, M. S., Jacques, P. F., Rosenberg, I. H., & Selhub, J. (2007). Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85(1), 193-200.
- Morris, M. S., Jacques, P. F., Rosenberg, I. H., & Selhub, J. (2010). Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors. *American Journal of Clinical Nutrition*, 91, 1733-1744.

- Mosconi, L., Murray, J., Davies, M., Williams, S., Pirraglia, E., Spector, N., . . . de Leon, M. J. (2014). Nutrient intake and brain biomarkers of Alzheimer's disease in at-risk cognitively normal individuals: a cross-sectional neuroimaging pilot study. *BMJ Open*, 4(6), e004850.
- Nielsen, M. J., Rasmussen, M. R., Andersen, C. B., Nexø, E., & Moestrup, S. K. (2012). Vitamin B12 transport from food to the body's cells--a sophisticated, multistep pathway. *Nature Reviews: Gastroenterology and Hepatology*, 9(6), 345-354.
- Nilsson, M., Norberg, B., Hultdin, J., Sandstrom, H., Westman, G., & Lökk, J. (2005). Medical intelligence in Sweden. Vitamin B12: oral compared with parenteral? *Postgraduate Medical Journal*, 81(953), 191-193.
- Nizon, M., Ottolenghi, C., Valayannopoulos, V., Arnoux, J. B., Barbier, V., Habarou, F., . . . de Lonlay, P. (2013). Long-term neurological outcome of a cohort of 80 patients with classical organic acidurias. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8, 148.
- Nomenclature of corrinoids (1976). *Pure and Applied Chemistry*, 48, 495-502.
- Nurk, E., Refsum, H., Bjelland, I., Drevon, C. A., Tell, G. S., Ueland, P. M., . . . Smith, A. D. (2012). Plasma free choline, betaine and cognitive performance: the Hordaland Health Study. *British Journal of Nutrition*, 1-9.
- O'Leary, F., Allman-Farinelli, M., & Samman, S. (2012). Vitamin B12 status, cognitive decline and dementia: a systematic review of prospective cohort studies. *British Journal of Nutrition*, 108(11), 1948-1961.
- Obeid, R., Kasoha, M., Knapp, J. P., Kostopoulos, P., Becker, G., Fassbender, K., & Herrmann, W. (2007). Folate and methylation status in relation to phosphorylated Tau protein(181P) and {beta}-amyloid(1-42) in cerebrospinal fluid. *Clinical Chemistry*, 53(6), 1129-1136.
- Oikonomidi, A., Lewczuk, P., Kornhuber, J., Smulders, Y., Linnebank, M., Semmler, A., & Popp, J. (2016). Homocysteine metabolism is associated with cerebrospinal fluid levels of soluble amyloid precursor protein and amyloid beta. *Journal of Neurochemistry*, 139(2), 324-332.
- Oner, T., Guven, B., Tavli, V., Mese, T., Yilmazer, M. M., & Demirpence, S. (2014). Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) and vitamin B12 deficiency in adolescents. *Pediatrics*, 133(1), e138-142.
- Oulhaj, A., Jernerén, F., Refsum, H., Smith, A. D., & de Jager, C. A. (2016). Omega-3 fatty acid status enhances the prevention of cognitive decline by B vitamins in Mild Cognitive Impairment *Journal of Alzheimer's Disease*, 50(2), 547-557.
- Padmanabhan, S., Jost, M., Drennan, C. L., & Elias-Arnanz, M. (2017). A new facet of vitamin B12: gene regulation by cobalamin-based photoreceptors. *Annual Review of Biochemistry*, 86, 485-514.
- Padovani, D., & Banerjee, R. (2009). A G-protein editor gates coenzyme B12 loading and is corrupted in methylmalonic aciduria. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(51), 21567-21572.
- Padovani, D., Labunska, T., Palfey, B. A., Ballou, D. P., & Banerjee, R. (2008). Adenosyltransferase tailors and delivers coenzyme B12. *Nature Chemical Biology*, 4(3), 194-196.
- Parisi, F., Rousian, M., Koning, A. H., Willemsen, S. P., Cetin, I., Steegers, E. A., & Steegers-Theunissen, R. P. (2017). Periconceptional maternal biomarkers of one-carbon metabolism and embryonic growth trajectories: the Rotterdam Periconceptional Cohort (Predict Study). *Fertility & Sterility*. doi:10.1016/j.fertnstert. 2016.11.030.
- Pawlak, R., Lester, S. E., & Babatunde, T. (2014). The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(5), 541-548.
- Pawlak, R., Parrott, S. J., Raj, S., Cullum-Dugan, D., & Lucas, D. (2013). How prevalent is vitamin B(12) deficiency among vegetarians? *Nutrition Review*, 71(2), 110-117.
- Payne, K. A., Quezada, C. P., Fisher, K., Dunstan, M. S., Collins, F. A., Sjuts, H., . . . Leys, D. (2015). Reductive dehalogenase structure suggests a mechanism for B12-dependent dehalogenation. *Nature*, 517(7535), 513-516.
- Popp, J., Lewczuk, P., Linnebank, M., Cvetanovska, G., Smulders, Y., Kolsch, H., . . . Jessen, F. (2009). Homocysteine metabolism and cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimers Disease*, 18, 819-828.
- Quadros, E. V. (2010). Advances in the understanding of cobalamin assimilation and metabolism. *British Journal of Haematology*, 148(2), 195-204.
- Ragsdale, S. W. (2008). Catalysis of methyl group transfers involving tetrahydrofolate and B(12). *Vitamins and Hormones*, 79, 293-324.
- Rajan, S., Wallace, J. I., Brodtkin, K. I., Beresford, S. A., Allen, R. H., & Stabler, S. P. (2002). Response of elevated methylmalonic acid to three dose levels of oral cobalamin in older adults. *Journal of the American Geriatric Society*, 50(11), 1789-1795.
- Refsum, H., & Smith, A. D. (2003). Low vitamin B-12 status in confirmed Alzheimer's disease as revealed by serum holotranscobalamin. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(7), 959-961.
- Reynolds, E. (2006). Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurology*, 5(11), 949-960.
- Rickes, E. L., Brink, N. G., Koniuszy, F. R., Wood, T. R., & Folkers, K. (1948). Crystalline Vitamin B12. *Science*, 107(2781), 396-397.
- Rizzo, G., Lagana, A. S., Rapisarda, A. M., La Ferrera, G. M., Buscema, M., Rossetti, P., . . . Vitale, S. G. (2016). Vitamin B12 among Vegetarians: status, assessment and supplementation. *Nutrients*, 8(12).
- Rogne, T., Tielemans, M. J., Chong, M. F., Yajnik, C. S., Krishnaveni, G. V., Poston, L., . . . Risnes, K. R. (2017). Associations of maternal vitamin B12 concentration in pregnancy with the risks of preterm birth and low birth weight: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *American Journal of Epidemiology*. doi:10.1093/aje/kww212

- Rosenberg, I. H., & Miller, J. W. (1992). Nutritional factors in physical and cognitive functions of elderly people. *American Journal of Clinical Nutrition*. 55, 1237S-1243S.
- Roth, J. R., Lawrence, J. G., & Bobik, T. A. (1996). Cobalamin (coenzyme B12): synthesis and biological significance. *Annual Review of Microbiology*. 50, 137-181.
- Rutsch, F., Gailus, S., Miousse, I. R., Suormala, T., Sagne, C., Toliat, M. R., . . . Nurnberg, P. (2009). Identification of a putative lysosomal cobalamin exporter altered in the cblF defect of vitamin B12 metabolism. *Nature Genetics*. 41(2), 234-239.
- Scalabrino, G. (2009). The multi-faceted basis of vitamin B12 (cobalamin) neurotrophism in adult central nervous system: lessons learned from its deficiency. *Progress in Neurobiology*, 88(3), 203-220.
- Scott, J. M., Dinn, J. J., Wilson, P., & Weir, D. G. (1981). Pathogenesis of subacute combined degeneration: a result of methyl group deficiency. *Lancet*, 318(8242), 334-337.
- Selhub, J., & Rosenberg, I. H. (2016). Excessive folic acid intake and relation to adverse health outcome. *Biochimie*, 126, 71-78.
- Selley, M. L. (2007). A metabolic link between S-adenosylhomocysteine and polyunsaturated fatty acid metabolism in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 28(12), 1834-1839.
- Shaikh, S. R., & Teague, H. (2012). N-3 fatty acids and membrane microdomains: from model membranes to lymphocyte function. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 87(6), 205-208.
- Sidhu, V. K., Huang, B. X., Desai, A., Kevala, K., & Kim, H. Y. (2016). Role of DHA in aging-related changes in mouse brain synaptic plasma membrane proteome. *Neurobiology of Aging*, 41, 73-85.
- Smith, A. D. (2008). The worldwide challenge of the dementias: A role for B vitamins and homocysteine? *Food & Nutrition Bulletin*. 29, S143-172.
- Smith, A. D. (2016). Hippocampus as a mediator of the role of vitamin B-12 in memory. *American Journal of Clinical Nutrition*. 103, 959-960.
- Smith, A. D., & Refsum, H. (2009). Vitamin B-12 and cognition in the elderly. *American Journal of Clinical Nutrition*. 89(suppl.), 707S-711S.
- Smith, A. D., & Refsum, H. (2012). Do we need to reconsider the desirable blood level of vitamin B12? *Journal of Internal Medicine*. 271(2), 179-182.
- Smith, A. D., & Refsum, H. (2016). Homocysteine, B vitamins, and cognitive impairment. *Annual Review of Nutrition*. 6, 211-239.
- Smith, A. D., & Refsum, H. (2017). Dementia prevention by disease-modification through nutrition. *Journal of the Prevention of Alzheimer's Disease*. 4(3), 138-139.
- Smith, A. D., Smith, S. M., de Jager, C. A., Whitbread, P., Johnston, C., Agacinski, G., . . . Refsum, H. (2010). Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment. A randomized controlled trial. *PLoS ONE*, 5(9), e12244.
- Smith, E. L. (1948). Purification of anti-pernicious anaemia factors from liver. *Nature*. 161(4095), 638.
- Sofia, H. J., Chen, G., Hetzler, B. G., Reyes-Spindola, J. F., & Miller, N. E. (2001). Radical SAM, a novel protein superfamily linking unresolved steps in familiar biosynthetic pathways with radical mechanisms: functional characterization using new analysis and information visualization methods. *Nucleic Acids Research*. 29(5), 1097-1106.
- Song, S. K., Sun, S. W., Ramsbottom, M. J., Chang, C., Russell, J., & Cross, A. H. (2002). Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*. 17(3), 1429-1436.
- Sontag, J. M., & Sontag, E. (2014). Protein phosphatase 2A dysfunction in Alzheimer's disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 7, 16.
- Spence, J. D. (2016). Metabolic B12 deficiency: a missed opportunity to prevent dementia and stroke. *Nutr Res*, 36(2), 109-116.
- Stabler, S. P. (2013). Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *New England Journal of Medicine*. 368(2), 149-160.
- Stabler, S. P., & Allen, R. H. (2004). Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. *Annual Review of Nutrition*. 24, 299-326.
- Stabler, S. P., Allen, R. H., Savage, D. G., & Lindenbaum, J. (1990). Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood*, 76, 871-881.
- Stich, T. A., Yamanishi, M., Banerjee, R., & Brunold, T. C. (2005). Spectroscopic evidence for the formation of a four-coordinate Co²⁺ cobalamin species upon binding to the human ATP:cobalamin adenosyltransferase. *Journal of the American Chemical Society*. 127(21), 7660-7661.
- Strand, T. A., Taneja, S., Kumar, T., Manger, M. S., Refsum, H., Yajnik, C. S., & Bhandari, N. (2015). Vitamin B-12, folic acid, and growth in 6- to 30-month-old children: a randomized controlled trial. *Pediatrics*, 135(4), e918-926. doi:10.1542/peds.2014-1848
- Strand, T. A., Taneja, S., Ueland, P. M., Refsum, H., Bahl, R., Schneede, J., . . . Bhandari, N. (2013). Cobalamin and folate status predicts mental development scores in North Indian children 12-18 mo of age. *American Journal of Clinical Nutrition*. 97(2), 310-317.
- Stubbe, J. (1994). Binding site revealed of nature's most beautiful cofactor. *Science*. 266(5191), 1663-1664.

- Suarez, L., Hendricks, K., Felkner, M., & Gunter, E. (2003). Maternal serum B12 levels and risk for neural tube defects in a Texas-Mexico border population. *Annals of Epidemiology*, 13(2), 81-88.
- Sukumar, N., Rafnsson, S. B., Kandala, N. B., Bhopal, R., Yajnik, C. S., & Saravanan, P. (2016). Prevalence of vitamin B-12 insufficiency during pregnancy and its effect on offspring birth weight: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 103(5), 1232-1251.
- Sukumar, N., Venkataraman, H., Wilson, S., Goljan, I., Selvamoni, S., Patel, V., & Saravanan, P. (2016). Vitamin B12 status among pregnant women in the UK and its association with obesity and gestational diabetes. *Nutrients*, 8(12), 768.
- Szalkai, B., Grolmusz, V. K., & Grolmusz, V. I. (2017). Identifying combinatorial biomarkers by association rule mining in the CAMD Alzheimer's database. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 73, 300-307. doi:10.1016/j.archger.2017.08.006
- Taga, M. E., Larsen, N. A., Howard-Jones, A. R., Walsh, C. T., & Walker, G. C. (2007). BluB cannibalizes flavin to form the lower ligand of vitamin B12. *Nature*, 446(7134), 449-453.
- Taneja, S., Bhandari, N., Strand, T. A., Sommerfelt, H., Refsum, H., Ueland, P. M., . . . Bhan, M. K. (2007). Cobalamin and folate status in infants and young children in a low-to-middle income community in India. *American Journal of Clinical Nutrition*, 86(5), 1302-1309.
- Taneja, S., Strand, T. A., Kumar, T., Mahesh, M., Mohan, S., Manger, M. S., . . . Bhandari, N. (2013). Folic acid and vitamin B-12 supplementation and common infections in 6-30-month-old children in India: a randomized placebo-controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 98(3), 731-737.
- Tang, K. F., Li, Y. L., & Wang, H. Y. (2015). Quantitative assessment of maternal biomarkers related to one-carbon metabolism and neural tube defects. *Scientific Reports*, 5, 8510.
- Tangney, C. C., Aggarwal, N. T., Li, H., Wilson, R. S., Decarli, C., Evans, D. A., & Morris, M. C. (2011). Vitamin B12, cognition, and brain MRI measures: A cross-sectional examination. *Neurology*, 77(13), 1276-1282. doi:10.1212/WNL.0b013e3182315a33
- Tangney, C. C., Tang, Y., Evans, D. A., & Morris, M. C. (2009). Biochemical indicators of vitamin B12 and folate insufficiency and cognitive decline. *Neurology*, 72(4), 361-367.
- Taskesen, M., Yaramis, A., Pirincioglu, A. G., & Ekici, F. (2012). Cranial magnetic resonance imaging findings of nutritional vitamin B(12) deficiency in 15 hypotonic infants. *European Journal of Paediatric Neurology*, 16(3), 266-270.
- Thomazeau, A., Bosch-Bouju, C., Manzoni, O., & Laye, S. (2017). Nutritional n-3 PUFA deficiency abolishes endocannabinoid gating of hippocampal long-term potentiation. *Cerebral Cortex*, 27(4), 2571-2579.
- Toh, B. H., van Driel, I. R., & Gleeson, P. A. (1997). Pernicious anemia. *New England Journal of Medicine*, 337(20), 1441-1448.
- Torsvik, I., Ueland, P. M., Markestad, T., & Bjorke-Monsen, A. L. (2013). Cobalamin supplementation improves motor development and regurgitations in infants: results from a randomized intervention study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 98(5), 1233-1240.
- Torsvik, I. K., Ueland, P. M., Markestad, T., Midttun, O., & Bjorke-Monsen, A. L. (2015). Motor development related to duration of exclusive breastfeeding, B vitamin status and B12 supplementation in infants with a birth weight between 2000-3000 g, results from a randomized intervention trial. *BMC Pediatrics*, 15, 218.
- Troen, A. M., Shea-Budgell, M., Shukitt-Hale, B., Smith, D. E., Selhub, J., & Rosenberg, I. H. (2008). B-vitamin deficiency causes hyperhomocysteinemia and vascular cognitive impairment in mice. *Proceedings of the National Academy of Science U S A*.
- Tu, M. C., Lo, C. P., Chen, C. Y., & Huang, C. F. (2015). Correlation of Tc-99 m ethyl cysteinate dimer single-photon emission computed tomography and clinical presentations in patients with low cobalamin status. *BMC Neurology*, 15, 251.
- Tucker, K. L., Rich, S., Rosenberg, I., Jacques, P., Dallal, G. E., Wilson, P. W. F., & Selhub, J. (2000). Plasma vitamin B-12 concentrations relate to intake source in the Framingham Offspring Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 71(2), 514-522.
- Ueland, P. M., & Mosen, A. L. (2003). Hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiencies in infants and children. *Clinical Chemistry & Laboratory Medicine*, 41(11), 1418-1426.
- van Dyck, C. H., Lyness, J. M., Rohrbaugh, R. M., & Siegel, A. P. (2009). Cognitive and psychiatric effects of vitamin B12 replacement in dementia with low serum B12 levels: a nursing home study. *International Psychogeriatrics*, 21(1), 138-147.
- van Overbeek, E. C., Staals, J., & van Oostenbrugge, R. J. (2013). Vitamin B12 and progression of white matter lesions. A 2-year follow-up study in first-ever lacunar stroke patients. *PLoS One*, 8(10), e78100.
- Veber, D., & Scalabrino, G. (2015). Are PrP(C)s involved in some human myelin diseases? Relating experimental studies to human pathology. *Journal of Neurological Sciences*, 359(1-2), 396-403.
- Venkataraman, S., Armata, I. E., Strupp, B. J., & Finkelstein, J. L. (2016). Vitamin B-12 and cognition in children. *Advances in Nutrition*, 7(5), 879-888.
- Vey, J. L., & Drennan, C. L. (2011). Structural insights into radical generation by the radical SAM superfamily. *Chemical Reviews*, 111(4), 2487-2506.
- Vidal-Alaball, J., Butler, C. C., Cannings-John, R., Goringe, A., Hood, K., McCaddon, A., . . . Papaioannou, A. (2005). Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(3), CD004655.

- Victora, C. G., Bahl, R., Barros, A. J., Franca, G. V., Horton, S., Krasevec, J., . . . Rollins, N. C. (2016). Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*, 387(10017), 475-490.
- Vogiatzoglou, A., Oulhaj, A., Smith, A. D., Nurk, E., Drevon, C. A., Ueland, P. M., . . . Refsum, H. (2009). Determinants of plasma methylmalonic acid in a large population: Implications for assessment of vitamin B12 status. *Clinical Chemistry*, 55, 2198-2206.
- Vogiatzoglou, A., Refsum, H., Johnston, C., Smith, S. M., Bradley, K. M., de Jager, C., . . . Smith, A. D. (2008). Vitamin B12 status and rate of brain volume loss in community-dwelling elderly. *Neurology*, 71, 826-832.
- Vogiatzoglou, A., Smith, A. D., Nurk, E., Berstad, P., Drevon, C. A., Ueland, P. M., . . . Refsum, H. (2009). Dietary sources of vitamin B-12 and their association with plasma vitamin B-12 concentrations in the general population: the Hordaland Homocysteine Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 89(4), 1078-1087.
- Vogiatzoglou, A., Smith, A. D., Nurk, E., Drevon, C. A., Ueland, P. M., Vollset, S. E., . . . Refsum, H. (2013). Cognitive function in an elderly population: Interaction between vitamin B12 status, depression, and apolipoprotein E E4: The Hordaland Homocysteine Study. *Psychosomatic Medicine*, 75(1), 20-29.
- Vry, M. S., Haerter, K., Kastrup, O., Gizewski, E., Frings, M., & Maschke, M. (2005). Vitamine-B12-deficiency causing isolated and partially reversible leukoencephalopathy. *Journal of Neurology*, 252(8), 980-982.
- Warren, M. J., Raux, E., Schubert, H. L., & Escalante-Semerena, J. C. (2002). The biosynthesis of adenosylcobalamin (vitamin B12). *Natural Products Reports*, 19(4), 390-412.
- Watkins, D., & Rosenblatt, D. S. (2013). Lessons in biology from patients with inborn errors of vitamin B12 metabolism. *Biochimie*, 95(5), 1019-1022.
- Wei, W., Liu, Y. H., Zhang, C. E., Wang, Q., Wei, Z., Mousseau, D. D., . . . Liu, G. P. (2011). Folate/vitamin-B12 prevents chronic hyperhomocysteinemia-induced tau hyperphosphorylation and memory deficits in aged rats. *Journal of Alzheimer's Disease*, 27(3), 639-650.
- Weikert, C., Dierkes, J., Hoffmann, K., Berger, K., Drogan, D., Klipstein-Grobusch, K., . . . Boeing, H. (2007). B vitamin plasma levels and the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack in a German cohort. *Stroke*, 38(11), 2912-2918.
- Werder, S. F. (2010). Cobalamin deficiency, hyperhomocysteinemia, and dementia. *Neuropsychiatric Disease & Treatment*, 6, 159-195.
- Whipple, G. H., & Robscheit-Robbins, F. S. (1925). Favourable influence of liver, heart and skeletal muscle in diet on blood regeneration in anemia. *American Journal of Physiology*, 72, 408-418.
- Widner, F. J., Lawrence, A. D., Deery, E., Heldt, D., Frank, S., Gruber, K., . . . Krautler, B. (2016). Total synthesis, structure, and biological activity of adenosylrhodibalamin, the non-natural rhodium homologue of coenzyme B12. *Angewandte Chemie International Edition English*, 55(37), 11281-11286.
- Winkels, R. M., Brouwer, I. A., Clarke, R., Katan, M. B., & Verhoef, P. (2008). Bread cofortified with folic acid and vitamin B-12 improves the folate and vitamin B-12 status of healthy older people: a randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 88(2), 348-355.
- Wong, C. W., Ip, C. Y., Leung, C. P., Leung, C. S., Cheng, J. N., & Siu, C. Y. (2015). Vitamin B12 deficiency in the institutionalized elderly: A regional study. *Experimental Gerontology*, 69, 221-225.
- Wuerges, J., Garau, G., Geremia, S., Fedosov, S. N., Petersen, T. E., & Randaccio, L. (2006). Structural basis for mammalian vitamin B12 transport by transcobalamin. *Proceedings of the National Academy of Science U S A*, 103(12), 4386-4391.
- Xia, C., Makaretz, S. J., Caso, C., McGinnis, S., Gomperts, S. N., Sepulcre, J., . . . Dickerson, B. C. (2017). Association of in vivo [18F]AV-1451 tau PET imaging results with cortical atrophy and symptoms in typical and atypical Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, 74(4), 427-436.
- Yajnik, C. S., Deshpande, S. S., Jackson, A. A., Refsum, H., Rao, S., Fisher, D. J., . . . Fall, C. H. D. (2008). Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia*, 51, 29-38.
- Yajnik, C. S., Deshpande, S. S., Lubree, H. G., Naik, S. S., Bhat, D. S., Uradey, B. S., . . . Yudkin, J. S. (2006). Vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia in rural and urban Indians. *Journal Association of Physicians of India*, 54, 775-782.
- Yamada, K., Gherasim, C., Banerjee, R., & Koutmos, M. (2015). Structure of human B12 trafficking protein CblD reveals molecular mimicry and identifies a new subfamily of nitro-FMN reductases. *Journal of Biological Chemistry*, 290(49), 29155-29166.
- Zengin, E., Sarper, N., & Caki Kilic, S. (2009). Clinical manifestations of infants with nutritional vitamin B deficiency due to maternal dietary deficiency. *Acta Paediatrica*, 98(1), 98-102.
- Zhang, D. M., Ye, J. X., Mu, J. S., & Cui, X. P. (2017). Efficacy of Vitamin B Supplementation on Cognition in Elderly Patients With Cognitive-Related Diseases. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 30(1), 50-59.
- Zhang, J., Liu, T. T., Zhang, W., Li, Y., Niu, X. Y., Fang, Y. L., . . . Li, C. X. (2016). Hyperhomocysteinemia is associated with vitamin B-12 deficiency: a cross-sectional study in a rural, elderly population of Shanxi China. *Journal of Nutrition Health and Aging*, 20(6), 594-601.

Zhang, W., Li, Y., Wang, T. D., Meng, H. X., Min, G. W., Fang, Y. L., . . . Li, C. X. (2014). Nutritional status of the elderly in rural north China: A cross-sectional study. *Journal of Nutrition Health and Aging*. 18(8), 730-736.

Zhang, Y., Hodgson, N. W., Trivedi, M. S., Abdolmaleky, H. M., Fournier, M., Cuenod, M., . . . Deth, R. C. (2016). Decreased brain levels of vitamin B12 in aging, autism and schizophrenia. *PLoS One*, 11(1).

Zhuo, J. M., Wang, H., & Pratico, D. (2011). Is hyperhomocysteinemia an Alzheimer's disease (AD) risk factor, an AD marker, or neither? *Trends in Pharmacological Sciences*. 32(3), 562-571.

2 - EFSA Journal 2010;8(10):1756 - SCIENTIFIC OPINION Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin B12 and contribution to normal neurological and psychological functions (ID 95, 97, 98, 100, 102, 109), contribution to normal homocysteine metabolism (ID 96, 103, 106), maintenance of normal bone (ID 104), maintenance of normal teeth (ID 104), maintenance of normal hair (ID 104), maintenance of normal skin (ID 104), maintenance of normal nails (ID 104), reduction of tiredness and fatigue (ID 108), and cell division (ID 212) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy.

COENZYME Q10

Caractéristiques : La coenzyme Q10 (CoQ10) est une quinone lipophile endogène, omniprésente dans les membranes biologiques, où elle agit comme cofacteur des complexes respiratoires mitochondriaux soutenant la bioénergétique cellulaire. Sa forme réduite (ubiquinol) a une activité antioxydante, à la fois comme piègeur de radicaux et comme support synergique du réseau antioxydant cellulaire plus large. Ces deux fonctions, bioénergétique et antioxydante, ont caractérisé la recherche sur la coenzyme Q au cours de la dernière moitié du 21^e siècle, tandis qu'au cours des premières décennies du nouveau millénaire, la recherche a révélé de nouvelles fonctions de la CoQ10, mettant en évidence son rôle dans la modulation de l'expression génétique, de la fonction mitochondriale et de la signalisation, avec des implications importantes dans le processus de sénescence et de mort cellulaire. Ces aspects biochimiques ont été étudiés dans le cadre d'études cliniques, soulignant le rôle essentiel de la CoQ10 dans la santé et la maladie.

Dans l'ensemble, les études mettent en évidence une limitation majeure de l'application de la CoQ10 dans les études humaines, liée à sa faible biodisponibilité, en particulier pour des tissus spécifiques, tels que le muscle squelettique et cardiaque, et, par conséquent, des efforts pour améliorer les stratégies d'administration. Partiellement associés à ce sujet, de nouveaux aspects suscitant un intérêt croissant dans la littérature concernent l'application topique de la CoQ10 sur la peau (2 %) et l'ophtalmologie (2 %).

Action sur les Dyslipidémies. Dyslipidémies. La dyslipidémie, en particulier dans le contexte de taux élevés de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL) et de faibles taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL), induit un dysfonctionnement mitochondrial qui, à son tour, provoque un stress oxydatif par le biais d'une surproduction de ROS. Il est prouvé que l'augmentation des niveaux de ROS peut déclencher le développement d'un dysfonctionnement endothélial et d'une inflammation¹²³. Bien que l'effet de la supplémentation en CoQ10 sur les taux de lipides plasmatiques soit quantitativement faible, plusieurs méta-analyses et revues systématiques ont mis en évidence des effets bénéfiques chez différents profils de patients. Dans une méta-analyse récente réalisée par Sharifi et al.¹²⁴, l'administration de CoQ10 a réduit de manière significative les concentrations de triglycérides (TG) chez les patients atteints d'une maladie métabolique. Une autre méta-analyse comprenant six études cliniques suggère que la CoQ10 peut réduire légèrement les niveaux de lipoprotéines (a) (Lp(a)) dans le plasma chez les patients ayant une Lp(a) ≥ 30 mg/dL, bien qu'aucun autre lipide plasmatique tel que le cholestérol total, le cholestérol LDL, le cholestérol HDL ou les TG¹²⁵ n'ait été affecté. Cependant, une revue systématique récente réalisée chez des patients atteints de coronaropathie a montré que la supplémentation en CoQ10 réduisait significativement le cholestérol total et augmentait le taux de cholestérol HDL, mais n'affectait pas les taux de TG, de cholestérol LDL et de Lp(a)¹²⁶. Dans ce contexte, il est important de mentionner que la biosynthèse du cholestérol et la CoQ10 partagent une voie initiale commune (la voie du mévalonate). Chez les patients souffrant de maladie coronarienne et d'insuffisance cardiaque, le traitement par statines peut abaisser le taux de CoQ10¹²⁷. Dans ce cas, l'administration conjointe de CoQ10 et de statines est recommandée pour éviter les effets secondaires

myopathiques ainsi que pour améliorer les activités enzymatiques antioxydantes et réduire l'inflammation chez ce type de patients^{128,129}.

Plusieurs mécanismes par lesquels les suppléments de CoQ10 pourraient moduler les profils lipidiques circulants ont été proposés. Lee et al. ont découvert que la CoQ10 augmentait l'oxydation des acides gras par l'induction du récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR) médié par l'AMPK dans les préadipocytes 3T3-L1¹³⁰. En outre, la CoQ10 pourrait également agir pour supprimer les lésions endothéliales oxydatives induites par les LDL oxydées en modulant la production de ROS médiée par le récepteur 1 des lipoprotéines de basse densité oxydées par le biais de la voie de signalisation AMP/protéine kinase C/NADPH oxydase-activée par la protéine kinase¹³¹. La protéine PPAR, un récepteur nucléaire qui agit comme un facteur de transcription activé par un ligand, a été largement décrite comme jouant un rôle dans la régulation de l'expression des gènes liés à l'insuline et au métabolisme lipidique, à la différenciation, à la prolifération, à la survie et à l'inflammation¹³².

Santé cardiovasculaire. Les maladies cardiovasculaires (MCV) restent la principale cause de décès dans le monde, représentant environ 32 % de l'ensemble des décès dans le monde en 2019³. Le vieillissement est le principal facteur de risque, car il est systématiquement lié à des changements pathologiques tels qu'une inflammation systémique de faible intensité, une rigidité artérielle accrue et un dysfonctionnement endothélial, processus qui peuvent entraîner une élévation de la pression artérielle (PA) et une réduction ou une diminution de la fonction du ventricule gauche (VG)⁴. Cette dernière reste la principale caractéristique de plusieurs maladies cardiovasculaires, telles que les cardiomyopathies, qui peuvent conduire à l'insuffisance cardiaque⁵. En outre, il est reconnu que les facteurs de risque modifiables impliquant des choix de mode de vie, tels que le tabagisme, la consommation nocive d'alcool et l'obésité, qui peut être induite par l'inactivité physique et la suralimentation, jouent un rôle important dans la pathogenèse de plusieurs maladies cardiovasculaires. Des données sur la CoQ10 et son impact sur les complications liées aux maladies cardiovasculaires ont notamment été publiées. Par exemple, en 2012, Krim et ses collègues⁶ ont souligné le manque de preuves pouvant confirmer les avantages des micronutriments, y compris la CoQ10, chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique. Cependant, une revue agrégée de la littérature publiée en 2012 par Gao et ses collègues⁷ a montré que la supplémentation en CoQ10 pouvait améliorer la fonction endothéliale évaluée de manière périphérique par la dilatation à médiation de flux chez les patients avec et sans MCV établie. De même, une méta-analyse de Fotino et ses collègues⁸ publiée l'année suivante (2013) a révélé que la supplémentation en CoQ10 pouvait améliorer la fraction d'éjection chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive. En 2014, Kosmas et ses collègues⁹ ont déclaré que d'autres études cliniques sont nécessaires pour déterminer définitivement l'effet des statines sur l'insuffisance cardiaque congestive chronique, y compris la façon dont les niveaux endogènes de CoQ10 sont affectés. En revanche, plusieurs articles de synthèse publiés entre 2015 et 2016¹⁰⁻¹⁴ ont validé les affirmations selon lesquelles la supplémentation en CoQ10 peut réduire de manière significative la morbidité et la mortalité chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou d'événements cardiovasculaires ; toutefois, ces articles ont également mis en garde contre les limites des essais cliniques qui ont permis d'obtenir ces résultats positifs.

Les données récentes examinées par le groupe d'étude^{15,16} et d'autres, dont Suárez-Rivero et ses collaborateurs¹⁷, ainsi que Dragan et ses collaborateurs¹⁸, ont exploré la littérature sur les différents mécanismes thérapeutiques qui pourraient être attribués aux effets bénéfiques de la CoQ10 sur les complications liées aux MCV. Ceux-ci concernent principalement ses fortes propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires, en particulier la forme réduite de la CoQ10 (ubiquinol), qui semble également moins étudiée que sa contrepartie oxydée. Ces limites mettent en évidence les avantages de la présente étude, dans laquelle non seulement les informations sur l'impact de la CoQ10 sur les résultats liés aux maladies cardiovasculaires sont mises à jour, mais les implications de la dose sont également discutées. Des études précliniques utilisant différentes expériences précliniques sur des cellules cultivées ou des modèles animaux ont fourni plus de détails sur le mécanisme d'action de la CoQ10. Dans les cellules HUVEC ou H9c2 exposées à de fortes concentrations de palmitate ou de glucose pour imiter les effets néfastes du stress métabolique sur la physiologie cardiaque, la carence en CoQ10 était compatible avec le développement d'un stress oxydatif¹⁹⁻²¹. Ces études montrent précisément que la carence en CoQ10 dans de telles conditions favorise la production accrue de ROS et l'épuisement des systèmes de défense antioxydants intracellulaires, tels que la protéine de découplage 2 (UCP2) et la superoxyde dismutase 2 (SOD2), ce qui entraîne des dommages cellulaires. Apparemment, dans les HUVEC soumis à un stress oxydatif et à une inflammation, en utilisant des facteurs de stress tels que les lipoprotéines de basse densité oxydées (oxLDL) ou le lipopolysaccharide (LPS), le traitement par la CoQ s'avère efficace pour supprimer les lésions endothéliales oxydatives²²⁻²⁵.

Les principaux mécanismes de protection contre le stress oxydatif comprennent le blocage des activités de la protéine kinase C (PKC)/NADPH oxydase ainsi que l'amélioration de la fonction mitochondriale. En ce qui concerne l'inflammation, Olivieri et ses collègues²³ ont montré que la forme réduite de CoQ (ubiquinol) pouvait atténuer la modulation induite par le LPS du microARN (miR)-146a et de la kinase associée au récepteur de l'interleukine-1 (IL-1R) (IRAK-1), mais ne parvenait pas à freiner la libération de l'interleukine (IL)-6.

Ce résultat est intéressant, car les données cliniques émergentes suggèrent déjà que la prise de CoQ10 peut influencer de manière significative l'expression de plus de 100 microARN différents liés au développement des maladies cardiovasculaires²⁶. D'autre part, en utilisant des modèles *in vivo*, de faibles niveaux plasmatiques de CoQ10 chez des rats atteints de maladies cardiovasculaires (congénitales et acquises)^{27,28} avec dégénérescence spontanée de la valve mitrale myxomateuse (MMVD) ont été associés à des niveaux accrus de peroxydation lipidique et à une sévérité accrue de l'insuffisance cardiaque congestive. En effet, Gvozdjaková et ses collègues²⁹ ont démontré que des niveaux élevés de CoQ dans le plasma et le tissu myocardique étaient liés à une réduction du malondialdéhyde (MDA) (un marqueur de la peroxydation lipidique) et à une amélioration de l'activité de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale.

Ces données suggèrent que des stratégies visant à augmenter les niveaux de CoQ10 dans le plasma ou le tissu cardiaque pourraient s'avérer essentielles pour améliorer les complications liées aux MCV. En outre, plusieurs études ont fait état de l'impact de la CoQ10 dans l'inversion des lésions d'ischémie-reperfusion ou de l'hypertension dans des modèles animaux. Les données présentées ont montré que l'administration de CoQ10 pouvait bloquer les produits de peroxydation lipidique, l'expression de

l'oxyde nitrique synthase inductible/endothéliale et l'apoptose³⁰⁻³³. D'après les présents résultats, on peut supposer que les mécanismes d'action thérapeutique de la CoQ10 impliquent l'amélioration de la fonction endothéliale, en partie par l'augmentation de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique, en plus du blocage du stress oxydatif et de l'inflammation. Ceci a d'ailleurs été vérifié par Kozaeva et ses collègues³⁴, qui ont montré que la supplémentation en CoQ10 améliorait la vasodilatation médiée par l'oxyde nitrique dans les aortes de rats Wistar.

En outre, Kulyak et ses collaborateurs ont démontré que le traitement par la CoQ10 pouvait protéger contre le développement de l'hypertrophie myocardique dans un modèle expérimental d'occlusion de l'artère coronaire³⁵. Dans l'ensemble, les résultats d'autres études montrent que la supplémentation en CoQ10 pourrait atténuer efficacement le stress oxydatif et l'inflammation afin de réduire le remodelage cardiaque ou d'entraver la cardiotoxicité induite par la doxorubicine^{36,37}.

Ceci est en accord avec des études montrant que la supplémentation en CoQ10 chez les rats pouvait réduire les niveaux de triglycérides et de cholestérol total chez les souris déficientes en apoprotéine E^{38,39}. Ces résultats suggèrent qu'en plus d'inhiber directement les produits de peroxydation lipidique, la CoQ10 peut abaisser le taux de cholestérol plasmatique, empêchant ainsi indirectement sa réaction avec les radicaux, et bloquer ainsi le développement de l'athérosclérose et des complications qui y sont liées. Il est intéressant de noter que la CoQ10 semble également jouer un rôle important dans l'amélioration de la fonction mitochondriale cardiaque dans des modèles expérimentaux de MCV^{40,41}. Ceci est essentiel, car on sait que les mitochondries jouent un rôle important dans la production d'énergie et l'homéostasie calcique⁴², qui sont des processus vitaux pour une physiologie cardiaque efficace. En ce qui concerne les patients pathologiques, Q-SYMBIO représente l'une des plus grandes études multinationales prospectives, randomisées et en double aveugle réalisées pour évaluer le rôle d'une supplémentation en ubiquinol (100 mg, 3 fois par jour pendant 2 ans) chez 420 patients souffrant d'insuffisance cardiaque modérée à sévère. Bien qu'aucune différence significative n'ait été trouvée dans les critères d'évaluation primaires à court terme à 16 semaines (classe fonctionnelle NYHA, test de marche de 6 minutes et peptide natriurétique de type N-terminal pro-B), les critères d'évaluation à long terme étaient significativement plus bas dans le groupe CoQ10 que dans le groupe placebo, en particulier en termes de mortalité cardiovasculaire (9 % contre 16 %, $p = 0,02$). 16 %, $p = 0,026$), de mortalité toutes causes confondues (10 % contre 18 %, $p = 0,018$) et d'incidence d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ($p = 0,03$)⁴³. En outre, comme les différences géographiques dans les caractéristiques et la prise en charge des patients peuvent influencer les résultats des études sur l'insuffisance cardiaque, Mortensen et al.⁴⁴ ont évalué la cohérence de l'effet du traitement par la CoQ dans la sous-population européenne de 231 patients et ont obtenu des résultats qui ont confirmé l'efficacité de l'ubiquinol démontrée dans l'étude précédente. De même, dans une étude en double aveugle impliquant 102 patients souffrant d'insuffisance cardiaque, Zhao et al. ont démontré que l'utilisation de 30 mg/jour de CoQ10 pendant 12 mois en tant que traitement adjuvant était capable d'atténuer de manière significative l'incidence de la fibrillation auriculaire par rapport au groupe placebo (6,3 % vs. 22,2 %, $p = 0,02$)⁴⁵.

Le rôle de la CoQ10 dans la santé cardiovasculaire a également été démontré chez des sujets ne présentant pas de manifestations de MCV. Alehagen et al.⁴⁶ ont évalué la mortalité cardiovasculaire chez 443 sujets suédois âgés en bonne santé supplémentés avec 200 mg/jour de CoQ10 et 200 µg/jour

de sélénium ou avec un placebo sur une période de 4 ans dans le cadre d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle et d'une durée de 10 ans. Dans le groupe traité, une réduction de 50 % du risque de mortalité cardiovasculaire a été observée non seulement pendant la période d'intervention, mais elle a persisté tout au long de la période de suivi. La capacité de la CoQ10 à contrer les complications liées aux MCV est principalement due à son rôle bioénergétique et antioxydant, et son efficacité dépend fortement de nombreux facteurs, tels que le dosage et la durée de la supplémentation. En 2012, Lee et al.⁴⁷ ont trouvé des niveaux plasmatiques de CoQ10 significativement plus bas chez les sujets souffrant de maladie coronarienne (CAD) par rapport au groupe de contrôle (individus sains avec une biochimie sanguine normale), et les sujets avec des niveaux plasmatiques de CoQ10 supérieurs à 516 nmol/L ont montré un risque de CAD significativement plus bas. Les mêmes auteurs ont montré une diminution des taux de MDA après une supplémentation de 150 mg/jour de CoQ pendant 8 semaines et une augmentation significative des activités des enzymes antioxydantes (catalase et superoxyde dismutase) chez les patients atteints de maladie coronarienne si la supplémentation était prolongée jusqu'à 12 semaines⁴⁸. Enfin, des patients atteints de maladie coronarienne et traités par des statines ont bénéficié d'une supplémentation en CoQ10 à raison de 300 mg/jour pendant 12 mois, en termes d'amélioration des activités des enzymes antioxydantes et de réduction des marqueurs inflammatoires⁴⁹. Bien que le rôle de la CoQ dans la lutte contre la réponse inflammatoire ait été amplement démontré, dans l'étude, une supplémentation de 400 mg/jour d'ubiquinol de 7 jours avant à 5 jours après le remplacement de la valve aortique chez 50 patients âgés atteints de sténose aortique sévère n'a pas été en mesure de freiner la réponse inflammatoire déclenchée par l'intervention chirurgicale cardiaque⁵⁰. Ceci est probablement dû à l'état inflammatoire nettement élevé (IL-6 plasmatique <100 pg/mL) associé à la post-chirurgie dans cette cohorte de patients âgés. En effet, les études soutenant l'activité anti-inflammatoire de la CoQ10 in vivo sont associées à des niveaux d'inflammation plus faibles^{49,51,52}. Les preuves précliniques du rôle de la CoQ10 dans l'amélioration de la fonction endothéliale, précédemment rapportées, ont également été récemment confirmées dans des essais cliniques. Le dysfonctionnement endothélial est un marqueur précoce de la maladie, associé à diverses formes de MCV, telles que l'hypertension, la maladie coronarienne, l'insuffisance cardiaque chronique, la maladie artérielle périphérique, le diabète et l'insuffisance rénale chronique. Ce phénomène se caractérise par une réduction de l'effet vasodilatateur endothéliale, principalement due à une faible biodisponibilité du NO et à un niveau accru de ROS⁵³. De nombreuses études ont montré la capacité de l'ubiquinone et de l'ubiquinol à contrecarrer la déficience endothéliale chez les patients atteints de MCV. Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, une supplémentation de 300 mg/jour de CoQ10 pendant 8 semaines a significativement amélioré la fonction endothéliale chez 28 patients souffrant d'un dysfonctionnement systolique ischémique du ventricule gauche par rapport à un placebo⁵⁴. De même, 14 patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite ont bénéficié d'une amélioration de la fonction endothéliale après une supplémentation de 400 mg/jour d'ubiquinol pendant 3 mois⁵⁵. Dans une étude réalisée par Perez-Sanchez et al.⁵⁶, outre une diminution des médiateurs prothrombotiques et pro-inflammatoires, une augmentation de la taille des mitochondries et une régulation à la hausse des gènes liés à la biogenèse mitochondriale, les auteurs ont également observé une amélioration de la fonction endothéliale chez 36 patients atteints du syndrome des anticorps anti-phospholipides et ayant reçu 200 mg/jour d'ubiquinol pendant 1 mois. En revanche, bien qu'il y ait peu d'études cliniques, il n'y a pas de preuves de la capacité de l'ubiquinone à améliorer la fonction

endothéliale chez les sujets sains. Raitakari et al.⁵⁷ ont montré que 150 mg/jour de CoQ10 pendant 4 semaines n'augmentaient pas significativement la dilatation médiée par le flux (FMD) de l'artère brachiale (4,3 % vs. 5,1 %, $p = 0,99$) chez des sujets sains hypercholestérolémiques. En revanche, notre étude récente a montré un effet protecteur de l'ubiquinol sur la fonction endothéliale chez des sujets présentant une dyslipidémie légère à modérée et aucun autre signe de maladie⁵⁸. Dans une étude randomisée en double aveugle, 51 sujets présentant une dyslipidémie légère à modérée et aucun signe clinique de maladie cardiovasculaire ont été randomisés pour recevoir de l'ubiquinol (200 mg ou 100 mg/jour) ou un placebo pendant 8 semaines. Les valeurs de base de la fièvre aphteuse étaient comparables à celles observées dans l'étude de population de Raitakari, et une augmentation significative de ce paramètre a été observée dans les deux groupes traités (200 mg/jour = +1,28% ; 100 mg/jour = +1,34%). Cela pourrait être dû à la biodisponibilité nettement plus élevée de l'ubiquinol administré par voie orale par rapport à l'ubiquinone et à son activité antioxydante directe⁵⁹.

Effet sur l'insuffisance rénale chronique. L'insuffisance rénale chronique (IRC) est de plus en plus considérée comme un problème de santé mondial. Les patients atteints d'IRC présentent un risque élevé de mortalité et de morbidité liées aux maladies cardiovasculaires. On estime que plus de 50 % de la mortalité chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse est liée aux maladies cardiovasculaires et à leurs complications¹⁶². À ces chiffres s'ajoute le fait que toutes les personnes dans le monde qui reçoivent actuellement un traitement par dialyse ou une greffe de rein pour survivre ne représentent que 10 % des personnes qui ont réellement besoin d'un traitement pour vivre¹⁶³. Les patients atteints d'IRC et d'IRT ont montré des niveaux accrus de stress oxydatif en raison d'un déséquilibre entre les ROS et les systèmes antioxydants, en faveur des ROS. Il a récemment été suggéré que la mortalité élevée chez ce type de patients pouvait être attribuée à un risque accru de MCV en raison d'un stress oxydatif accru^{164,165}. En outre, les niveaux de CoQ10 sont réduits chez les patients atteints de CKD¹⁶⁶, ce qui suggère l'utilisation possible d'une supplémentation en CoQ10 en tant que thérapie antioxydante chez ces types de patients. Plusieurs études ont analysé le rôle de la supplémentation en CoQ10 dans les profils métaboliques et le statut oxydant/antioxydant chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique. Dans une méta-analyse menée par Bakhshayeshkaram et al.¹⁶⁴, la supplémentation en CoQ10 a réduit de manière significative les niveaux de cholestérol total, de cholestérol LDL, de malondialdéhyde (MDA) et de créatinine, mais n'a eu aucun effet sur la glycémie à jeun, l'évaluation de la résistance à l'insuline par le modèle d'insuline homéostatique et les concentrations de protéine C-réactive (CRP) chez les patients diagnostiqués avec une IRC. L'effet des mécanismes moléculaires impliqués dans la CoQ10 sur les profils métaboliques n'est pas clair, bien qu'il ait été suggéré que l'ingestion de CoQ10 puisse entraîner l'expression génétique de PPAR- activant la voie AMPK médiée par le calcium et inhibant l'adipogenèse induite par la différenciation^{130,131}.

En ce qui concerne les propriétés antioxydantes de la CoQ10, une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo a montré qu'une supplémentation en CoQ10 (120 mg/jour) chez des patients atteints d'IRC entraînait une réduction du nombre de patients en dialyse par rapport au groupe placebo après 28 jours de traitement¹⁶⁷. Plus récemment, dans une étude sur la sécurité de l'administration orale de CoQ10 chez des patients sous hémodialyse, les résultats ont indiqué un effet dose-dépendant de la CoQ10 dans la réduction du stress oxydatif, ce qui, à son tour, a amélioré la fonction

mitochondriale et diminué le stress oxydatif chez les patients sous hémodialyse¹⁶⁸. Dans un récent essai clinique randomisé, en double aveugle et en groupes parallèles, une supplémentation quotidienne de 1200 mg de CoQ10 s'est avérée sûre et a entraîné une réduction des concentrations plasmatiques de F2-isoprostanes, un marqueur de l'oxydation des lipides chez les patients sous hémodialyse d'entretien¹⁶⁹. Des études animales ont montré qu'une supplémentation à long terme en CoQ10 augmente suffisamment les niveaux rénaux de CoQ10 pour sauver l'oxydation du sulfure d'hydrogène (H₂S) en augmentant les niveaux de sulfure:quinone oxydoréductase (SQOR) et en prévenant ainsi l'insuffisance rénale¹⁷⁰.

Maladies pulmonaires obstructives chroniques. Selon les données actuelles, le stress oxydatif est impliqué dans les mécanismes qui sous-tendent le déclenchement et la progression des maladies respiratoires. Des études épidémiologiques et cliniques ont démontré que le stress oxydatif pulmonaire pouvait accroître la mortalité en augmentant l'incidence des maladies respiratoires¹⁷¹. La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie courante, dont la principale conséquence clinique est une limitation persistante du débit d'air. La maladie est souvent associée à des anomalies nutritionnelles et à un dysfonctionnement des muscles squelettiques, ce qui contribue à l'intolérance à l'exercice et à une mauvaise santé. En ce qui concerne la physiopathologie de la maladie, certains auteurs ont démontré, au cours de la dernière décennie, que les valeurs de CoQ10 oxydée étaient plus élevées chez les patients atteints de BPCO que chez les témoins sains, ce qui suggère l'implication du stress oxydatif dans la pathogenèse de la maladie¹⁷². Le tabagisme est considéré comme le facteur le plus important de la BPCO¹⁷³. La BPCO induite par la fumée de cigarette présente une lésion des cellules vasculaires pulmonaires, due à des niveaux élevés de ROS, avec des effets physiopathologiques tels que l'apoptose cellulaire, l'inflammation et la rupture de la barrière endothéliale¹⁷⁴. Peu d'études cliniques ont été menées pour étudier les effets d'une supplémentation en CoQ10 en tant qu'antioxydant permettant de contrer le stress oxydatif sous-jacent à la maladie. DeBenedetto et al. ont démontré dans un essai randomisé qu'une supplémentation de 2 mois en QTer® (une formulation de CoQ10) et en créatine améliorait significativement la capacité d'exercice, la composition corporelle, la dyspnée et les activités quotidiennes, et était associée à des changements positifs dans le profil métabolique plasmatique chez les patients atteints de BPCO recevant une oxygénothérapie à long terme¹⁷⁵. Cependant, étant utilisée en combinaison avec la créatine, il est difficile d'attribuer tous les résultats bénéfiques observés par les auteurs à l'action de la CoQ10 seule, principalement l'amélioration de la capacité d'exercice et des activités quotidiennes, puisque la créatine contribue à l'amélioration du métabolisme dans la fonction musculaire. Plus récemment, Chen S et al. ont montré que le prétraitement avec l'antioxydant mitochondrial MitoQ, un antioxydant actif par voie orale qui vise à imiter le rôle de la CoQ10 et même à augmenter considérablement sa capacité antioxydante¹⁷⁶, protégeait contre le dysfonctionnement de la barrière endothéliale induit par le tabagisme. En effet, la MitoQ a également été en mesure d'inverser la signalisation NF-κB classique, prévenant ainsi l'inflammation.

NF-κB classique, prévenant l'inflammation en réduisant les dommages mitochondriaux dans les cellules de culture HUVEC¹⁷⁷, illustrant l'effet de ce composé non seulement sur le stress oxydatif, mais aussi sur la réduction de l'inflammation.

CoQ10 et stéatose hépatique non alcoolique. La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est devenue l'une des maladies chroniques du foie les plus importantes et les plus pertinentes au monde, principalement en raison de la pandémie mondiale d'obésité. Malgré l'importance clinique, épidémiologique et économique de cette maladie, il n'existe actuellement aucun médicament spécifique approuvé pour la traiter.

La NAFLD est une manifestation hépatique du syndrome métabolique associé à l'obésité et à un risque accru de MCV, caractérisée par une résistance accrue à l'insuline et l'accumulation de grosses gouttelettes de TG dans les hépatocytes¹⁷⁸. Cet excès de graisse dans le foie entraîne une augmentation de la sécrétion d'hépatokines et de la gluconéogenèse, une diminution de la synthèse du glycogène, une inhibition de la signalisation de l'insuline et une inflammation chronique qui augmentent le risque de maladie hépatique chronique progressive avec fibrose, cirrhose et un risque accru de carcinome hépatocellulaire¹⁷⁹. Plusieurs études ont soutenu l'idée que le stress oxydatif peut être une cause primaire de l'accumulation de graisse dans le foie dans la NAFLD¹⁸⁰, où les ROS peuvent jouer un rôle dans le développement de la fibrose¹⁸¹. En effet, il a été démontré que les patients atteints de NAFLD présentent un dysfonctionnement mitochondrial avec des concentrations réduites de défenses antioxydantes¹⁸². Dans ce contexte, étant donné le rôle important de la CoQ10 dans les mitochondries et sa fonction d'antioxydant endogène efficace synthétisé dans toutes les membranes, il est plausible que la CoQ10 contribue à retarder le développement et la progression de la NAFLD^{183,184}.

Les recherches récentes ont abordé deux approches principales : l'étude de la relation entre le métabolisme de la CoQ10 et la pathologie de la NAFLD et l'influence d'une supplémentation alimentaire en CoQ10 sur le développement de cette maladie. La CoQ10 exerce des propriétés anti-adipogéniques et peut donc avoir un impact positif sur la NAFLD. Il est suggéré que la CoQ10 pourrait agir comme un activateur de l'AMPK, régulant le métabolisme lipidique hépatique (supprimant la lipogenèse et activant l'oxydation des acides gras) pour inhiber l'accumulation anormale de lipides hépatiques et prévenir la progression de la NAFLD¹⁸⁵. La CoQ10 pourrait également réguler la réponse inflammatoire par le biais de l'expression génétique dépendant du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B), une carence en CoQ10 pouvant entraîner une augmentation des molécules pro-inflammatoires^{186,187}. En outre, une supplémentation en CoQ10 (100 mg/jour) pendant 12 semaines chez 41 patients atteints de NAFLD a réduit les taux d'enzymes hépatiques tels que l'aspartate aminotransférase (AST) et la gamma-glutamyl transpeptidase, les marqueurs de l'inflammation systémique (facteur de nécrose tumorale α et CRP à haute sensibilité (hs-CRP)) et a augmenté les taux d'adiponectine¹⁸⁸. Dans un autre ECR, chez 44 patients atteints de NAFLD, la supplémentation en CoQ10 (100 mg/jour) pendant quatre semaines a été associée à une réduction significative du tour de taille, de l'AST sérique et de la capacité antioxydante totale¹⁸⁹. Toutefois, d'autres études cliniques seraient nécessaires pour clarifier les mécanismes par lesquels cette quinone exerce ses propriétés bénéfiques dans la NAFLD.

Maladies neurodégénératives ou maladies neuronales. Le stress oxydatif semble être couramment impliqué dans les maladies neurologiques, principalement la maladie d'Alzheimer (MA), la maladie de Parkinson (MP) et la sclérose latérale amyotrophique. Les principales conséquences du stress oxydatif dans ces maladies se traduisent par une perte de glutathion, des dommages oxydatifs de l'ADN et des protéines^{190,191}. La supplémentation en CoQ10 semble être un traitement potentiel pour ces maladies en raison de ses propriétés d'amélioration du stress oxydatif et de la fonction mitochondriale.

Il a été largement décrit qu'avec le vieillissement, il y a un déclin de la biosynthèse endogène de la CoQ10, de sorte que la supplémentation avec ce composé dans la MA ainsi que dans la MP influence la restauration des niveaux endogènes ainsi que la lutte contre le stress oxydatif. Il est important de mentionner ici qu'en ce qui concerne la supplémentation avec ce composé dans ces maladies, la diffusion à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) pourrait être prise en compte. En ce sens, certains auteurs ont décrit que le dysfonctionnement mitochondrial, l'augmentation du stress oxydatif et l'hypoperfusion cérébrale chronique contribuent à la rupture de la BHE et causent des dommages aux cellules parenchymateuses du cerveau^{192,193}. En outre, Duberley et al. ont expliqué que, bien que la raison de la nature réfractaire des symptômes neurologiques associés à la carence en CoQ10 en réponse à la supplémentation en CoQ10 reste à élucider, ils peuvent inclure le mauvais transfert de CoQ10 à travers la BHE comme un facteur à prendre en compte¹⁹⁴. Cependant, des études sur des modèles animaux ont montré que lorsque la CoQ10 est utilisée à fortes doses, elle peut être absorbée par tous les tissus, y compris le cerveau¹¹⁵.

CoQ10 et maladie d'Alzheimer. La maladie d'Alzheimer est la maladie neurodégénérative la plus courante et la principale forme de démence dans le monde. La MA se caractérise principalement par un déclin des fonctions neurocognitives qui entraîne une morbidité grave et, à terme, la mort¹⁹⁵. L'étiologie exacte de la maladie n'est pas encore comprise, mais on sait que certaines caractéristiques pathologiques incluent la formation de plaques amyloïdes toxiques, d'enchevêtrements neurofibrillaires et la perte de neurones dans l'hippocampe^{196,197}. Derrière ces présentations physiologiques et structurelles de la maladie, il existe un certain nombre de mécanismes moléculaires qui ont été décrits comme étant associés à la MA, tels que l'augmentation du stress oxydatif¹⁹⁸, le dysfonctionnement des mitochondries, l'altération de l'activité autophagique et l'accumulation subséquente de protéines/organelles défectueuses^{198,199}. Partant de ce principe, plusieurs auteurs ont suggéré les effets bénéfiques potentiels de l'action de la CoQ10 sur ces événements moléculaires survenant dans la MA, ce qui pourrait améliorer les symptômes et même inverser ses effets sur les fonctions cognitives. Malheureusement, peu d'études portant sur la supplémentation en CoQ10 ont été menées dans le cadre d'essais cliniques chez l'homme afin d'étudier les effets bénéfiques de cet antioxydant sur la progression de cette maladie neurodégénérative. Cependant, des progrès importants ont été réalisés récemment dans l'étude des conséquences physiopathologiques de la supplémentation dans des modèles animaux, ce qui pourrait servir de précédent et de base pour de futures études humaines qui pourraient enfin clarifier l'utilité de cet antioxydant important en médecine clinique.

La plupart des études *in vitro* et sur des modèles animaux n'ont pas abouti à des essais cliniques chez l'homme, ce qui, selon les auteurs, pourrait s'expliquer par les niveaux réels de CoQ10 trouvés chez l'homme. Les doses appliquées dans les études *in vitro* peuvent ne pas correspondre à celles trouvées dans les cellules *in vivo* en raison de la faible biodisponibilité de la formulation huileuse de la CoQ10. Dans ce contexte, de nouvelles formulations hydrosolubles telles que Qter® ou Ubisol-Q10 ont démontré leur efficacité dans des modèles animaux, ce qui pourrait constituer un point de départ prometteur pour envisager leur utilisation dans des essais cliniques chez l'homme. Certains travaux utilisant la formulation Ubisol-Q10 ont démontré les effets bénéfiques de sa supplémentation ou de son administration. Muthukumaran et al. ont rapporté qu'un traitement à l'Ubisol-Q10 inhibait les

symptômes comportementaux et pathologiques de type Alzheimer dans un double modèle de souris transgénique (TgAPEswe, PSEN1dE9) de l'AD¹⁹⁸. D'autre part, Vegh et al. ont démontré, en utilisant des souris transgéniques et des fibroblastes mutés avec la préséniline-1, que l'utilisation d'Ubisol-Q10 exerçait une récupération de l'autophagie et avait des implications pour l'inhibition de la sénescence et la neuroprotection²⁰⁰. Cependant, il n'est pas clair si les effets de ces nouvelles formulations sur la CoQ10 classique peuvent être attribués à sa plus grande solubilité ou à sa capacité à atteindre le cerveau via la BHE, de sorte que des recherches fondamentales devraient être menées à cet égard. Komaky et al. en 2019 ont utilisé un modèle de rat pour étudier le rôle neuroprotecteur de la CoQ10 sur la potentialisation à long terme, qui mesure la plasticité synaptique altérée dans la MA en raison des dépôts d'amyloïde. Ils ont montré que la supplémentation en CoQ10 augmentait la potentialisation à long terme à la fois chez les rats intacts et chez les rats ayant reçu une injection d'amyloïde. En outre, la CoQ10 a inversé les augmentations des niveaux sériques de MDA et du stress oxydatif total, ce qui indique que le traitement à la CoQ10 a modifié l'équilibre oxydant/antioxydant en faveur des antioxydants²⁰¹.

Des rapports récents ont montré que l'utilisation de la CoQ10 était plus prometteuse pour améliorer le stress oxydatif et le dysfonctionnement mitochondrial qui semblent aller au-delà des événements physiopathologiques survenant dans la maladie d'Alzheimer. Toutefois, d'autres études, et en particulier des essais cliniques, sont nécessaires pour démontrer ces effets chez l'homme, où l'utilisation d'une nouvelle formulation hydrosoluble pourrait jouer un rôle majeur.

Maladie de Parkinson. La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative chronique et progressive qui touche principalement les personnes âgées. C'est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer, touchant environ 2 à 3 % des personnes âgées de plus de 65 ans²⁰². La maladie de Parkinson se caractérise par des tremblements, une bradykinésie, des troubles posturaux et des troubles de la marche. Les principales caractéristiques pathologiques de la MP sont l'épuisement de la dopamine striatale, dû à la mort neuronale dans la Substantia Nigra, et la présence d'inclusions intracellulaires telles que les corps de Lewy²⁰³. En ce qui concerne notre connaissance de la physiopathologie de la MP, de nombreuses sources de données soulignent le rôle des lésions mitochondriales et du stress oxydatif en tant que facteurs majeurs de la pathogenèse. Sur la base de ces résultats, il est possible de constater une diminution significative de l'activité du complexe I de la chaîne de transport d'électrons, qui s'accompagne d'une baisse des niveaux de CoQ10. Cela a conduit à considérer la CoQ10 comme un outil thérapeutique potentiel dans le traitement de la maladie de Parkinson, à la fois pour sa fonction dans la chaîne de transport d'électrons dans les mitochondries et pour sa puissante activité antioxydante. Cependant, en raison de sa faible biodisponibilité, malgré des résultats prometteurs après des tests *in vitro*, il n'a pas réussi à démontrer un effet bénéfique dans son utilisation chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. D'autres recherches avec de nouvelles formulations telles que l'Ubisol-Q10, une formulation hydrosoluble de CoQ10 déjà mentionnée pour son utilisation dans des modèles animaux de la MA, ont également été utilisées dans des modèles animaux expérimentaux afin d'évaluer son efficacité dans la MP. Dans ce contexte, Muthukumaran et al. ont rapporté que l'Ubisol-Q10 bloquait efficacement la progression neurodégénérative dans un modèle de rat de neurodégénérescence induite par le paraquat à des doses quotidiennes acceptables de 12 mg/kg/jour²⁰⁴. Sikorska et al. ont également

démonstré l'effet de l'Ubisol-Q10 dans le blocage de la progression neurodégénérative dans un modèle de souris 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine en protégeant la survie des cellules dopaminergiques avec une forte activation des astrocytes dans le parenchyme cérébral, ce qui indique le rôle de l'astroglia dans cette neuroprotection. Cependant, ils ont observé que l'arrêt du traitement interrompt la neuroprotection²⁰⁵. Plus récemment, Onalapo et al. ont rapporté les bénéfices d'une supplémentation en CoQ10 dans un modèle de rongeur d'un trouble parkinsonien induit chimiquement en réduisant la catalepsie, en augmentant la dopamine et en réduisant le stress oxydatif²⁰⁶. Selon ces études, bien que la CoQ10 semble prometteuse dans le traitement de la maladie de Parkinson, des études cliniques sont nécessaires pour démontrer son effet potentiel, ainsi que l'utilisation ou la recherche de nouvelles formulations plus solubles de ce composé.

Atrophie multisystémique. L'atrophie multisystémique (AMS) est une maladie neurodégénérative progressive caractérisée par une défaillance autonome ainsi que par diverses combinaisons de parkinsonisme, d'ataxie cérébelleuse et de dysfonctionnement pyramidal²⁰⁷. La base moléculaire qui sous-tend la pathogenèse de la MSA reste inconnue. Au niveau tissulaire, la MSA se caractérise par le développement d'agrégats d' α -synucléine dans le cytoplasme (inclusions cytoplasmiques gliales), principalement dans les oligodendrocytes, qui jouent un rôle important dans la cascade pathogène conduisant à la MSA²⁰⁸. Les régions cérébrales affectées chez les patients atteints de MSA montrent une expression de protéines liées à l'apoptose, ce qui suggère une induction de l'apoptose des neurones chez ces patients²⁰⁹.

En ce qui concerne l'étiologie de la maladie, l'hypothèse d'une prédisposition à la fois environnementale et génétique a été émise. L'analyse de la séquence du génome entier et l'analyse de liaison ont révélé des mutations homozygotes ou hétérozygotes composées dans COQ2 dans deux des six familles multiplex japonaises atteintes de MSA²¹⁰. COQ2 code pour l'une des enzymes impliquées dans la voie de biosynthèse de la CoQ10. En outre, les niveaux totaux de CoQ10 dans le tissu cérébral congelé et les lignées cellulaires lymphoblastoïdes dérivées des patients atteints de MSA étaient inférieurs à ceux des sujets témoins. Ces faits suggèrent l'effet possible d'une supplémentation en CoQ10 chez ces patients. Cependant, peu de preuves scientifiques sont disponibles pour démontrer les bénéfices de ce traitement. Mitsui et al. ont rapporté un suivi de trois ans avec une dose élevée de 1200 mg/jour de supplémentation en ubiquinol dans un cas de MSA familiale avec des mutations COQ2 hétérozygotes composées²¹¹. Malgré le fait que l'administration de fortes doses d'ubiquinol entraîne une augmentation substantielle des niveaux totaux de CoQ10 dans le plasma, les cellules mononucléaires du sang périphérique et même le liquide céphalo-rachidien, la première étude a rapporté qu'aucune amélioration neurologique claire n'a été détectée, telle que déterminée par les échelles d'évaluation. Les auteurs suggèrent que cet échec pourrait être dû au stade avancé de neurodégénérescence des patients. En outre, l'étude a suggéré une amélioration du métabolisme oxydatif mitochondrial qui pourrait potentiellement modifier l'histoire naturelle de la progression de la MSA si elle était appliquée à un stade précoce de la maladie. Par la suite, Nakamoto et al. ont démontré, dans des neurones différenciés à partir d'iPSC dérivées de patients atteints de MSA, la relation causale génotype-phénotype existante entre les mutations COQ2 et le dysfonctionnement respiratoire mitochondrial observé dans la maladie. Ce fait a montré l'utilisation thérapeutique potentielle de la CoQ10 pour les patients atteints de MSA avec une mutation COQ2. En outre, les auteurs ont observé que dans la MSA, les neurones

dérivés du patient sans mutation COQ2 présentait également une certaine diminution de la fonction respiratoire mitochondriale, ce qui suggère l'utilisation potentielle d'une supplémentation chez ce type de patient également²¹². Il est particulièrement intéressant de noter que dans le cas de la MSA, l'effet potentiel de la supplémentation en CoQ10 pourrait provenir de la restauration des niveaux endogènes, ce qui pourrait améliorer la fonction mitochondriale et mieux contrôler le stress oxydatif.

Effet sur la fertilité. L'infertilité, définie comme l'incapacité à concevoir un enfant après plus d'un an d'activité sexuelle non protégée, est un problème courant et émergent qui touche 50 à 80 millions de personnes⁶⁰. Les causes de l'infertilité sont hétérogènes et touchent aussi bien les partenaires masculins que féminins. À cet égard, chez les sujets sains, en l'absence de dysfonctionnement organique, l'infertilité masculine est souvent associée à des altérations du nombre, de la mobilité et de la morphologie des spermatozoïdes (asthénozoospermie) ; de même, l'infertilité féminine est souvent corrélée à la qualité générale des ovocytes⁶¹. Le stress oxydatif, souvent associé au dysfonctionnement métabolique et au vieillissement, est un facteur important qui influence les paramètres de qualité des gamètes⁶²⁻⁶⁴.

L'utilisation thérapeutique d'antioxydants est une stratégie courante visant à augmenter les taux de fertilité⁶⁴. Parmi les interventions antioxydantes, un important corpus de littérature déjà analysé par Littarru et al. en 2010² soutient l'efficacité de la CoQ10 dans l'amélioration de la qualité des spermatozoïdes en termes de numération et de mobilité, en corrélation avec l'augmentation des niveaux de Q10 dans les spermatozoïdes. Ces preuves ont été confirmées dans des études récentes montrant que l'utilisation d'ubiquinone^{65,66} et d'ubiquinol^{67,68} chez des hommes atteints d'oligoasthénozoospermie idiopathique a conduit à une amélioration de la numération, de la mobilité et de la morphologie des spermatozoïdes, associée à une augmentation des défenses antioxydantes des spermatozoïdes quantifiée par les niveaux de superoxyde dismutase (SOD), de catalase (CAT), de glutathion peroxydase (GPx) et de l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes^{65,66}. En outre, Tirabassi et al.⁶⁹ ont démontré que 3 mois d'intervention de 200 mg/jour de CoQ, en combinaison avec 2,66 g/jour d'acide aspartique, sur des patients souffrant d'asthénozoospermie idiopathique, ont augmenté la CoQ ($p < 0,001$) et l'acide aspartique ($p = 0,022$) dans les spermatozoïdes liquides et les cellules séminales, et ont été associées à des augmentations significatives de l'activité de la SOD et à une diminution significative des marqueurs du stress oxydatif (NO et dommages à l'ADN), ces derniers montrant une corrélation inverse avec la teneur en CoQ. Globalement, dans ce contexte expérimental, la protection antioxydante a été associée à une augmentation de la mobilité des spermatozoïdes ($p < 0,001$). Par ailleurs, Safarinejad et al.⁷⁰, dans une étude prospective ouverte, ont démontré qu'une supplémentation en CoQ (300 mg/jour pendant un an) conduisait à une augmentation très significative de la mobilité, de la densité et de la morphologie des spermatozoïdes et était associée à un taux de grossesse global de 34% sur 6 mois.

Toutefois, l'absence de groupe de contrôle constitue l'une des principales limites de cette étude. Gvozdjaková et al.⁷¹ ont rapporté l'effet de l'ubiquinol en combinaison avec d'autres antioxydants (440 mg de fumarate de L-carnitine, 30 mg d'ubiquinol, 75 UI de vitamine E, 12 mg de vitamine C) jusqu'à 6 mois de traitement. Ils ont observé que l'augmentation de la teneur en antioxydants dans le liquide séminal était associée à une amélioration significative des paramètres cinétiques des spermatozoïdes

et à une augmentation concomitante de 45 % du taux de grossesse. Enfin, Kobori et al.⁷² ont rapporté que 6 mois de traitement à la CoQ (120 mg/jour) et aux vitamines E et C (80 et 40 mg <7 jours) ont conduit à une augmentation significative du nombre et de la motilité des spermatozoïdes, ainsi qu'à des grossesses (48 sur 169 patients) naturelles ou assistées par des techniques de reproduction. En ce qui concerne la fertilité féminine liée à la qualité des ovocytes, l'intervention de la CoQ10 a été envisagée en cas de faible capacité de réserve ovarienne, d'altération de l'état oxydatif associée à des déséquilibres métaboliques et à une carence en antioxydants dans les fluides folliculaires. Giannubilo et al.⁷³ ont montré qu'une supplémentation orale en ubiquinone (200 mg/jour pendant 1 mois) entraînait une augmentation de la teneur en CoQ10 folliculaire, mais que la capacité antioxydante mesurée par le test ORAC était plus faible dans les ovocytes matures supplémentés en CoQ que dans les ovocytes non traités. Ce comportement contre-intuitif de la capacité antioxydante a été interprété par les auteurs à la lumière d'un dysfonctionnement de la barrière sang-follicule chez les sujets matures, entraînant une altération de la composition du fluide folliculaire et des effets compensatoires potentiels contrecarrés par la CoQ10, ce qui permet de préserver l'homéostasie folliculaire. En ce qui concerne la technologie de la fécondation in vitro, une vaste étude rétrospective menée par Gat et al.⁷⁴ sur des femmes ayant une faible réserve ovarienne et ayant subi une fécondation in vitro (FIV) ou une hyperstimulation ovarienne contrôlée associée à une insémination intra-utérine (IIU), a montré que le traitement combiné de la CoQ10 (600 mg par jour) et de la déhydroépiandrostérone (DHEA) une hormone stéroïde (75 mg par jour), était supérieur à la supplémentation en DHEA seule pour augmenter les paramètres de pré-stimulation dans les cycles de FIV et d'IIU, tels que le nombre de follicules antraux (AFC) ($p = 0,0001$), le nombre de follicules matures ($p = 0,01$) et la dose de gonadotrophine ($p = 0,003$). De même, Xu et al.⁷⁵ ont montré dans une étude portant sur 186 femmes ayant une faible capacité de réserve ovarienne et supplémentées en CoQ avant la procédure de FIV, qu'il y avait une augmentation significative des embryons de haute qualité ($p = 0,03$) et de la production d'œstradiol ($p = 0,02$). Une fois de plus, les patientes ont eu besoin d'une dose d'induction de gonadotrophine plus faible.

Enfin, Bentov et al.⁷⁶ Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, portant sur 27 patients âgés de 35 à 43 ans ayant subi une fécondation in vitro avec injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (FIV-ICSI) et prenant soit 600 mg de CoQ10, soit un placebo, n'ont observé aucune différence dans le taux d'aneuploïdies post-méiotiques ; toutefois, comme l'ont indiqué les auteurs, l'étude n'avait pas la puissance nécessaire. Outre les études sur l'homme, les modèles animaux ont fourni d'autres preuves de l'efficacité de la coenzyme Q et ont abouti à des résultats importants en termes d'interprétation mécaniste de ses effets bénéfiques. Plus précisément, chez des rats mâles Sprague Dawley exposés à une dose unique de radiations ionisantes (10 grammes), un traitement oral à l'ubiquinone mg/kg pendant 2 semaines a permis de prévenir l'aberration histologique induite par les radiations et la signalisation pro-apoptotique des mitochondries dans les testicules ($p < 0,05$), ce qui suggère un rôle pour la CoQ10 dans la prévention du dysfonctionnement mitochondrial et son implication dans la toxicité testiculaire⁷⁷. D'autres preuves ont été recueillies sur des modèles de dysfonctionnement ovarien utilisant des rats traités au cyclophosphamide, qui ont montré que l'intervention de la CoQ10 (22 mg/kg par jour pendant 21 jours) augmentait le nombre et la qualité des ovocytes, ainsi que les stades de développement embryonnaire, en modulant l'expression des gènes impliqués dans la folliculogénèse, tels que l'antigène nucléaire des cellules proliférantes (PCNA) ($p <$

0,05) et le récepteur de l'hormone folliculostimulante (FSR) ($p < 0,05$)⁷⁸. Le stress oxydatif, en particulier chez les femmes, est fortement impliqué dans le vieillissement reproductif, qui survient nettement plus tôt que d'autres fonctions vitales. À cet égard, Zhang et al.⁷⁹ ont montré l'effet de la CoQ dans l'amélioration des ovocytes âgés post-ovulatoires chez la souris en supprimant les marqueurs de dommages oxydatifs et en augmentant la quantité et la distribution physiologique de Juno et d'ovastacine, des protéines ayant une fonction critique dans le processus de fécondation, associées à l'activité de liaison des spermatozoïdes. De même, Niu et al.⁸⁰ ont souligné l'effet prometteur de l'ubiquinol dans le sauvetage du vieillissement post-ovulatoire dans des ovocytes de porc en culture grâce à l'induction de protéines impliquées dans la biogenèse mitochondriale et la mitophagie, telles que SIRT1 et PGC1 α au niveau de l'ARNm et Pink1 et Parkin 1 au niveau de la protéine. En ce qui concerne le vieillissement reproductif chez les animaux, Ben Meir et al.⁸¹ ont rapporté que l'ubiquinone injectée à des souris à raison de 22 mg/kg pendant une période d'au moins 12 semaines était capable de contrecarrer le vieillissement des ovocytes en termes de capacité de réserve ovarienne ($p = 0,01$) et de qualité des ovocytes ($p = 0,05$) chez les souris âgées. Le nouveau mécanisme d'efficacité de la CoQ10 a été corrélé à une amélioration des paramètres de la fonction mitochondriale des ovocytes, tels que le pool mitochondrial actif ($p < 0,001$), la capacité de réduction de la flavine adénine dinucléotide (FAD) ($p < 0,001$) et le potentiel membranaire ($p < 0,05$) dans les ovocytes âgés.

Santé musculaire et exercice physique. Les bénéfices pour la santé d'un exercice modéré et régulier sont bien étayés par la littérature scientifique. D'autre part, l'exercice intense est associé à des effets néfastes en raison d'une consommation d'oxygène jusqu'à 100 fois supérieure aux conditions de repos dans le muscle squelettique et d'une augmentation conséquente des espèces réactives de l'oxygène (ROS)⁸². Précédemment, nous avons passé en revue diverses preuves soutenant le rôle de la CoQ, principalement lié aux interventions sur l'ubiquinone, dans l'amélioration de la capacité aérobie en termes de consommation maximale d'oxygène et de sensation de fatigue.

La CoQ améliore la capacité aérobie en termes de consommation maximale d'oxygène et de sensation de fatigue. Ces résultats sont principalement liés à sa capacité à atténuer le stress oxydatif et la signalisation pro-inflammatoire, à abaisser les niveaux des marqueurs plasmatiques des dommages musculaires (créatine kinase et myoglobine) ainsi qu'à la diminution du peroxyde lipidique induite par l'exercice chez les athlètes². Au cours de la dernière décennie, d'autres preuves ont également été recueillies concernant l'utilisation de la forme réduite, l'ubiquinol, qui est chimiquement la forme active en tant qu'antioxydant. Dans des conditions physiologiques, la teneur totale en CoQ et son statut oxydatif peuvent être influencés, en particulier par le vieillissement, l'alimentation, l'utilisation de médicaments⁸³ et certainement par une activité physique intense⁸⁴.

En ce qui concerne ce dernier point, selon une étude de Doring et al.⁸⁵, analysant la CoQ en tant que déterminant de la force musculaire dans deux études de cohortes indépendantes de 1301 sujets, les auteurs ont conclu que les faibles niveaux de CoQ/cholestérol et le pourcentage de la forme réduite de CoQ sont des indicateurs d'un risque accru de faiblesse musculaire associée à l'âge et de réduction de la masse musculaire chez l'homme en raison de leurs associations négatives avec la force musculaire du haut du corps, le débit de pointe et la masse musculaire. La sarcopénie, définie comme une diminution de la quantité et de la qualité des muscles⁸⁶, est un état pathologique fréquent associé au vieillissement, souvent caractérisé au niveau cellulaire par des altérations structurelles et fonctionnelles

des mitochondries des muscles squelettiques. Dans ce contexte, la combinaison d'un exercice physique léger et régulier et d'une supplémentation en ubiquinol, nutriment mitochondrial, a été proposée comme stratégie pour ralentir la sénescence des muscles squelettiques et améliorer la qualité de vie des personnes âgées. À cet égard, dans un modèle murin de vieillissement accéléré, les souris SAMP8⁸⁷ ont montré qu'un programme d'exercice de 2 mois dans ce modèle animal augmentait de manière significative les dommages musculaires mitochondriaux, mais la combinaison avec une supplémentation en ubiquinol était capable de préserver l'ultrastructure mitochondriale, de promouvoir la biogenèse mitochondriale et de contrecarrer les effets délétères des ROS générés par l'exercice dans le modèle murin de stress oxydatif sujet à la sénescence. Outre la sarcopénie, les muscles des personnes âgées courent un risque accru de développer une myopathie en tant qu'effet secondaire du traitement par les statines⁸⁸, médicaments hypocholestérolémiants largement utilisés. Dans les cas graves, les dommages associés aux statines peuvent même conduire à une rhabdomyolyse. En effet, les statines, qui agissent comme des inhibiteurs sélectifs de la HMG-CoA réductase, une enzyme qui catalyse une étape précoce de la voie du mévalonate, réduisent à la fois la biosynthèse du cholestérol et de la CoQ. Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la myotoxicité induite par les statines ne sont pas bien définis. Plusieurs études proposent que les statines favorisent la mort cellulaire en induisant un dysfonctionnement mitochondrial. Une autre hypothèse suggère que la myotoxicité est médiée par l'inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale comme conséquence de l'appauvrissement en CoQ. Des études sur des modèles animaux ont été utilisées pour étayer un effet protecteur de la CoQ en association avec un traitement par statines. En particulier, une étude *ex vivo* chez le rat a démontré que la co-incubation pendant 1 h de fibres musculaires obtenues à partir de biopsies du soléaire avec des concentrations croissantes de simvastatine (1-40 µM) et 1 mM de L-carnitine, 100 µM de mévalonate ou 10 µM de CoQ prévenait la toxicité des statines en soutenant la respiration mitochondriale et en protégeant contre la génération de peroxyde d'hydrogène⁸⁹. En conséquence, chez l'homme, Wang LW et al.⁹⁰ ont rapporté que la CoQ facilitait la récupération des patients présentant des lésions musculaires squelettiques induites par les statines et associées à des douleurs et des faiblesses. Dans une étude humaine en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo, impliquant des patients ayant déjà présenté une intolérance aux statines, 3 mois de 100 mg/jour d'ubiquinone, en plus de la statine (demi-dose par rapport à la dose prescrite au moment de l'inscription), a amélioré la perception des symptômes cliniques tels que l'asthénie, la myalgie ou la douleur⁹¹. Certains auteurs ont émis l'hypothèse que le dysfonctionnement mitochondrial musculaire dû à la carence en CoQ induite par le traitement aux statines pourrait également affecter les performances physiques. En fait, certains auteurs ont observé que l'administration de CoQ (PureSorb-Q40-CoQ10, une forme hydrosoluble de CoQ ; 10 mg/L dans l'eau de boisson) à des souris traitées à l'atorvastatine inversait le dysfonctionnement mitochondrial lié à l'atorvastatine, contrecarrant la diminution de l'utilisation de l'oxygène induite par les statines, améliorant l'endurance et la tolérance à l'exercice⁹². Dans le cadre de l'exercice dans des conditions physiologiques, seul un nombre limité d'études a examiné le rôle de la CoQ en tant que supplément antioxydant dans la nutrition sportive pour contrer le stress oxydatif induit par l'exercice intense. En effet, malgré les effets bénéfiques d'un exercice modéré et régulier, un exercice intense, défini comme toute activité qui consomme six équivalents métaboliques (METS) par minute ou plus,⁹³ peut devenir nocif. En particulier, la revue de Simon H.B.⁹⁴ souligne que l'exercice intense et répétitif peut avoir des effets cardiovasculaires délétères, causer des dommages structurels aux cellules musculaires, entraîner des douleurs musculaires, des

gonflements, une perte prolongée de la fonction musculaire, une augmentation de la production de ROS, l'induction d'une pro-signalisation inflammatoire, une altération de la fonction immunitaire et une perte de protéines musculaires circulantes^{95,96}.

Dans ces conditions de surentraînement, en fonction de la capacité d'entraînement et du niveau de forme physique de chacun, la supplémentation en CoQ en tant que nutriment mitochondrial, et en ubiquinol en particulier, en raison de son activité antioxydante, peut moduler ces réponses dommageables. En effet, en raison de sa fonction antioxydante et de son rôle bioénergétique dans les mitochondries, la CoQ a été testée en tant que supplément anti-fatigue et ergogénique dans le cadre de défis physiologiques, favorisant les performances physiques et soutenant le métabolisme au-delà du seuil de fatigue. Cependant, ces effets sont très discutés et les résultats disponibles sont controversés. Dans des modèles animaux, il a été démontré qu'une supplémentation en ubiquinol en fonction de la dose (102,5 mg/kg, 205 mg/kg ou 615 mg/kg de poids corporel) après 28 jours réduisait les niveaux sériques de lactate et de créatine kinase induits par le test de force de préhension des membres antérieurs et le test de nage épuisante, tout en augmentant la teneur en acides gras libres (AGL) et en glycogène musculaire en tant que principal réservoir d'énergie pendant l'exercice⁹⁷. Chez l'homme, une supplémentation orale de 200 mg/jour d'ubiquinol pendant 2 semaines chez des pompiers sains et bien entraînés a permis de moduler la signalisation inflammatoire et l'expression de molécules pro-inflammatoires en augmentant certaines cytokines anti-inflammatoires pendant un exercice de haute intensité, révélant également un possible effet pro-angiogénique⁹⁸.

De plus, dans la même étude, l'ubiquinol a amélioré l'apport en substrat énergétique et la récupération musculaire après un exercice intense. Les données scientifiques actuellement disponibles montrent que la variabilité des réponses biologiques après une intervention à la CoQ est influencée par plusieurs aspects, notamment le dosage, l'état oxydatif du supplément, la durée de la supplémentation, le niveau d'entraînement et le type d'exercice pratiqué par les utilisateurs. En fait, contrairement aux effets bénéfiques mentionnés ci-dessus, Bloomer RJ et al.⁹⁹ ont démontré qu'un mois de supplémentation avec 300 mg/jour d'ubiquinol chez des individus sains et entraînés augmentait la CoQ totale et réduisait la CoQ sanguine, mais n'était pas efficace pour améliorer les performances physiques ou réduire les marqueurs de stress oxydatif après des tests répétés de 5 cycles. Orlando P. et al.⁸⁴ ont confirmé ces résultats, montrant qu'un mois de supplémentation en ubiquinol à raison de 200 mg/jour minimisait la déplétion en CoQ causée par l'exercice et augmentait les niveaux d'antioxydants plasmatiques et cellulaires, mais sans améliorer les indices de performance physique ou les marqueurs de lésions musculaires.

La supplémentation en CoQ a permis d'améliorer les indices de performance physique ou les marqueurs de dommages musculaires après une seule période d'exercice intense (40 minutes de course à pied à 85 % de la fréquence cardiaque maximale). Cependant, selon Gul I et al.¹⁰⁰, une supplémentation en ubiquinone 100 mg/jour pendant 8 semaines a partiellement empêché l'augmentation de la peroxydation lipidique après des exercices supra maximaux répétés de courte durée chez des hommes sédentaires en bonne santé, soulignant le fait que la supplémentation en CoQ est plus efficace lorsqu'elle est combinée à un exercice modéré et régulier.

Bibliographie CoQ10

- 1 – Antioxydants - Role of Coenzyme Q10 in Health and Disease: An Update on the Last 10 Years (2010–2020) Ilenia Cirilli, Elisabetta Damiani, Phiwiyinkosi Vusi Dlodla, Iain Hargreaves, Fabio Marcheggiani, Lauren Elizabeth Millichap, Patrick Orlando, Sonia Silvestri and Luca Tiano.
2. Littarru, G.P.; Tiano, L. Clinical aspects of coenzyme Q10: An update. *Nutrition* 2010, 26, 250–254.
3. WHO. The Top 10 Causes of Death. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed on 17 August 2021).
4. North, B.J.; Sinclair, D.A. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2012, 110, 1097–1108.
5. Gosse, P. Left ventricular hypertrophy as a predictor of cardiovascular risk. *J. Hypertens. Suppl.* 2005, 23, S27–S33.
6. Krim, S.R.; Campbell, P.; Lavie, C.J.; Ventura, H. Micronutrients in chronic heart failure. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2013, 10, 46–53.
7. Gao, L.; Mao, Q.; Cao, J.; Wang, Y.; Zhou, X.; Fan, L. Effects of coenzyme Q10 on vascular endothelial function in humans: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2012, 221, 311–316.
8. Fotino, A.D.; Thompson-Paul, A.M.; Bazzano, L.A. Effect of coenzyme Q(10) supplementation on heart failure: A meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013, 97, 268–275.
9. Kosmas, C.E.; Alkhwam, H.; El-Hunjul, M.; Wagman, G.; Kahn, M.R.; Grady, K.M.; Vittorio, T.J. Statin-mediated low-density lipoprotein lowering in chronic congestive heart failure. *Am. J. Med. Sci.* 2014, 347, 14–22.
10. Ayer, A.; Macdonald, P.; Stocker, R. CoQ(10) Function and Role in Heart Failure and Ischemic Heart Disease. *Annu. Rev. Nutr.* 2015, 35, 175–213.
11. Jankowski, J.; Korzeniowska, K.; Cieslewicz, A.; Jablecka, A. Coenzyme Q10—A new player in the treatment of heart failure? *Pharmacol. Rep.* 2016, 68, 1015–1019.
12. Oleck, S.; Ventura, H.O. Coenzyme Q10 and Utility in Heart Failure: Just Another Supplement? *Curr. Heart Fail. Rep.* 2016, 13, 190–195.
13. Ba, Y.J.; Miao, Y.; Sun, Y.; Li, Z.; Cheng, G. Efficacy of coenzyme Q10 as adjuvant therapy in heart failure: A meta-analysis. *Chin. J. Evid. Based Med.* 2016, 16, 311–318.
14. Yang, Y.K.; Wang, L.P.; Chen, L.; Yao, X.P.; Yang, K.Q.; Gao, L.G.; Zhou, X.L. Coenzyme Q10 treatment of cardiovascular disorders of ageing including heart failure, hypertension and endothelial dysfunction. *Clin. Chim. Acta* 2015, 450, 83–89.
15. Dlodla, P.V.; Nyambuya, T.M.; Orlando, P.; Silvestri, S.; Mxinwa, V.; Mokgalaboni, K.; Nkambule, B.B.; Louw, J.; Muller, C.J.F.; Tiano, L. The impact of coenzyme Q10 on metabolic and cardiovascular disease profiles in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrinol. Diabetes Metab.* 2020, 3, e00118.
16. Dlodla, P.V.; Orlando, P.; Silvestri, S.; Marcheggiani, F.; Cirilli, I.; Nyambuya, T.M.; Mxinwa, V.; Mokgalaboni, K.; Nkambule, B.B.; Johnson, R.; et al. Coenzyme Q10 Supplementation Improves Adipokine Levels and Alleviates Inflammation and Lipid Peroxidation in Conditions of Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 3247.
17. Suarez-Rivero, J.M.; Pastor-Maldonado, C.J.; de la Mata, M.; Villanueva-Paz, M.; Povea-Cabello, S.; Alvarez-Cordoba, M.; Villalon-Garcia, I.; Suarez-Carrillo, A.; Talaveron-Rey, M.; Munuera, M.; et al. Atherosclerosis and Coenzyme Q10. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 5195.
18. Dragan, S.; Buleu, F.; Christodorescu, R.; Cobzariu, F.; Iurciuc, S.; Velimirovici, D.; Xiao, J.; Luca, C.T. Benefits of multiple micronutrient supplementation in heart failure: A comprehensive review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2019, 59, 965–981.
19. Dlodla, P.V.; Orlando, P.; Silvestri, S.; Mazibuko-Mbeje, S.E.; Johnson, R.; Marcheggiani, F.; Cirilli, I.; Muller, C.J.F.; Louw, J.; Obonye, N.; et al. N-Acetyl cysteine ameliorates hyperglycemia-induced cardiomyocyte toxicity by improving mitochondrial energetics and enhancing endogenous Coenzyme Q9/10 levels. *Toxicol. Rep.* 2019, 6, 1240–1245.
20. Dlodla, P.V.; Silvestri, S.; Orlando, P.; Mazibuko-Mbeje, S.E.; Johnson, R.; Marcheggiani, F.; Cirilli, I.; Muller, C.J.F.; Louw, J.; Chellan, N.; et al. Palmitate-induced toxicity is associated with impaired mitochondrial respiration and accelerated oxidative stress in cultured cardiomyocytes: The critical role of coenzyme Q9/10. *Toxicol. In Vitro* 2020, 68, 104948.
21. Koziel, A.; Woyda-Ploszczyca, A.; Kicinska, A.; Jarmuszkiewicz, W. The influence of high glucose on the aerobic metabolism of endothelial EA.hy926 cells. *Pflugers Arch.* 2012, 464, 657–669.
22. Cirilli, I.; Orlando, P.; Marcheggiani, F.; Dlodla, P.V.; Silvestri, S.; Damiani, E.; Tiano, L. The Protective Role of Bioactive Quinones in Stress-induced Senescence Phenotype of Endothelial Cells Exposed to Cigarette Smoke Extract. *Antioxidants* 2020, 9, 1008.
23. Olivieri, F.; Lazzarini, R.; Babini, L.; Prattichizzo, F.; Rippon, M.R.; Tiano, L.; Di Nuzzo, S.; Graciotti, L.; Festa, R.; Bruge, F.; et al. Anti-inflammatory effect of ubiquinol-10 on young and senescent endothelial cells via miR-146a modulation. *Free Radic. Biol. Med.* 2013, 63, 410–420.
24. Tsai, K.L.; Chen, L.H.; Chiou, S.H.; Chiou, G.Y.; Chen, Y.C.; Chou, H.Y.; Chen, L.K.; Chen, H.Y.; Chiu, T.H.; Tsai, C.S.; et al. Coenzyme Q10 suppresses oxLDL-induced endothelial oxidative injuries by the modulation of LOX-1-mediated ROS generation via the AMPK/PKC/NADPH oxidase signaling pathway. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011, 55 (Suppl. 2), S227–S240.
25. Tsuneki, H.; Tokai, E.; Suzuki, T.; Seki, T.; Okubo, K.; Wada, T.; Okamoto, T.; Koya, S.; Kimura, I.; Sasaoka, T. Protective effects of coenzyme Q10 against angiotensin II-induced oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2013, 701, 218–227.
26. Alehagen, U.; Johansson, P.; Aaseth, J.; Alexander, J.; Wagsater, D. Significant changes in circulating microRNA by dietary supplementation of selenium and coenzyme Q10 in healthy elderly males. A subgroup analysis of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. *PLoS ONE* 2017, 12, e0174880.
27. Nemeč Svete, A.; Verk, B.; Jazbec Krizman, P.; Družaeva, N.; Bohanec, A.; Petrič, D. Blood variables associated with survival in canine congestive heart failure patients. *Bulg. J. Vet. Med.* 2020, 23, 257–261.
28. Svete, A.N.; Verk, B.; Seliskar, A.; Tomsic, K.; Krizman, P.J.; Petric, A.D. Plasma coenzyme Q10 concentration, antioxidant status, and serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration in dogs with various cardiovascular diseases and the effect of cardiac treatment on measured variables. *Am. J. Vet. Res.* 2017, 78, 447–457.

29. Gvozdjakova, A.; Kucharska, J.; Kura, B.; Vancova, O.; Rausova, Z.; Sumbalova, Z.; Ulicna, O.; Slezak, J. A new insight into the molecular hydrogen effect on coenzyme Q and mitochondrial function of rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2020, 98, 29–34.
30. Erol, B.; Bozlu, M.; Hanci, V.; Tokgoz, H.; Bektas, S.; Mungan, G. Coenzyme Q10 treatment reduces lipid peroxidation, inducible and endothelial nitric oxide synthases, and germ cell-specific apoptosis in a rat model of testicular ischemia/reperfusion injury. *Fertil. Steril.* 2010, 93, 280–282.
31. Nasoohi, S.; Simani, L.; Khodaghali, F.; Nikseresht, S.; Faizi, M.; Naderi, N. Coenzyme Q10 supplementation improves acute outcomes of stroke in rats pretreated with atorvastatin. *Nutr. Neurosci.* 2019, 22, 264–272.
32. Tillman, P.; Mann, K.; Agu, R.U.; Yeung, P.K. Effect of coenzyme Q10 on ATP metabolism in red blood cells and cardiovascular hemodynamics in an awoken rat model. *Curr. Top. Pharmacol.* 2019, 23, 23–30.
33. Shamardl, H.A.; El-Ashmony, S.M.; Kamel, H.F.; Fatani, S.H. Potential Cardiovascular and Renal Protective Effects of Vitamin D and Coenzyme Q10 in I-NAME-Induced Hypertensive Rats. *Am. J. Med. Sci.* 2017, 354, 190–198.
34. Kozaeva, L.P.; Gorodetskaya, E.A.; Ruuge, E.K.; Kalenikova, E.I.; Medvedev, O.S. Beneficial effect of coenzyme Q10 injection on nitric oxide-related dilation of the rat aorta. *Eur. J. Pharmacol.* 2017, 794, 15–19.
35. Kulyak, O.Y.; Gorodetskaya, E.; Kalenikova, E.I.; Makarova, M.N.; Pozharitskaya, O.N.; Medvedev, O.S. Evaluation of cardioprotective efficacy of innovative dosage form of ubiquinol for intravenous administration. *Eksperimental'naya Klin. Farmakol.* 2018, 81, 8–11.
36. Botelho, A.F.M.; Lempek, M.R.; Branco, S.; Nogueira, M.M.; de Almeida, M.E.; Costa, A.G.; Freitas, T.G.; Rocha, M.; Moreira, M.V.L.; Barreto, T.O.; et al. Coenzyme Q10 Cardioprotective Effects Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Wistar Rat. *Cardiovasc. Toxicol.* 2020, 20, 222–234.
37. Ulla, A.; Mohamed, M.K.; Sikder, B.; Rahman, A.T.; Sumi, F.A.; Hossain, M.; Reza, H.M.; Rahman, G.M.S.; Alam, M.A. Coenzyme Q10 prevents oxidative stress and fibrosis in isoprenaline induced cardiac remodeling in aged rats. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2017, 18, 29.
38. Gairola, C.G.; Howatt, D.A.; Daugherty, A. Dietary coenzyme Q10 does not protect against cigarette smoke-augmented atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Free Radic. Biol. Med.* 2010, 48, 1535–1539.
39. Xie, T.; Wang, C.; Jin, Y.; Meng, Q.; Liu, Q.; Wu, J.; Sun, H. Coenzyme Q10-Induced Activation of AMPK-YAP-OPA1 Pathway Alleviates Atherosclerosis by Improving Mitochondrial Function, Inhibiting Oxidative Stress and Promoting Energy Metabolism. *Front. Pharmacol.* 2020, 11, 1034.
40. Dudylyna, A.L.; Ivanova, M.V.; Kalatanova, A.V.; Kalenikova, E.I.; Makarov, V.G.; Makarova, M.N.; Shumaev, K.B.; Ruuge, E.K. The generation of superoxide radicals by cardiac mitochondria and the antioxidant effect of the water-soluble form of ubiquinol-10. *Cell Biophys.* 2019, 64, 203–208.
41. Gharib, A.; De Paulis, D.; Li, B.; Augeul, L.; Couture-Lepetit, E.; Gomez, L.; Angoulvant, D.; Ovize, M. Opposite and tissue-specific effects of coenzyme Q2 on mPTP opening and ROS production between heart and liver mitochondria: Role of complex I. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2012, 52, 1091–1095.
42. Giorgi, C.; Agnoletto, C.; Bononi, A.; Bonora, M.; De Marchi, E.; Marchi, S.; Missiroli, S.; Patergnani, S.; Poletti, F.; Rimessi, A.; et al. Mitochondrial calcium homeostasis as potential target for mitochondrial medicine. *Mitochondrion* 2012, 12, 77–85.
43. Mortensen, S.A.; Rosenfeldt, F.; Kumar, A.; Dolliner, P.; Filipiak, K.J.; Pella, D.; Alehagen, U.; Steurer, G.; Littarru, G.P.; Q-SYMBIO Study Investigators. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: Results from Q-SYMBIO: A randomized double-blind trial. *JACC Heart Fail.* 2014, 2, 641–649.
44. Mortensen, A.L.; Rosenfeldt, F.; Filipiak, K.J. Effect of coenzyme Q10 in Europeans with chronic heart failure: A sub-group analysis of the Q-SYMBIO randomized double-blind trial. *Cardiol. J.* 2019, 26, 147–156.
45. Zhao, Q.; Kebbati, A.H.; Zhang, Y.; Tang, Y.; Okello, E.; Huang, C. Effect of coenzyme Q10 on the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure. *J. Investig. Med.* 2015, 63, 735–739.
46. Alehagen, U.; Aaseth, J.; Johansson, P. Reduced Cardiovascular Mortality 10 Years after Supplementation with Selenium and Coenzyme Q10 for Four Years: Follow-Up Results of a Prospective Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial in Elderly Citizens. *PLoS ONE* 2015, 10, e0141641.
47. Lee, B.J.; Yen, C.H.; Hsu, H.C.; Lin, J.Y.; Hsia, S.; Lin, P.T. A significant correlation between the plasma levels of coenzyme Q10 and vitamin B-6 and a reduced risk of coronary artery disease. *Nutr. Res.* 2012, 32, 751–756.
48. Lee, B.J.; Huang, Y.C.; Chen, S.J.; Lin, P.T. Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increases antioxidant enzyme activity in patients with coronary artery disease. *Nutrition* 2012, 28, 250–255.
49. Lee, B.J.; Tseng, Y.F.; Yen, C.H.; Lin, P.T. Effects of coenzyme Q10 supplementation (300 mg/day) on antioxidation and antiinflammation in coronary artery disease patients during statins therapy: A randomized, placebo-controlled trial. *Nutr. J.* 2013, 12, 142.
50. Orlando, P.; Sabbatinelli, J.; Silvestri, S.; Marcheggiani, F.; Cirilli, I.; Dlund, P.V.; Molardi, A.; Nicolini, F.; Tiano, L. Ubiquinol supplementation in elderly patients undergoing aortic valve replacement: Biochemical and clinical aspects. *Aging* 2020, 12, 15514–15531.
51. Bagheri Nesami, N.; Mozaffari-Khosravi, H.; Najarzadeh, A.; Salehifar, E. The Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Pro-Inflammatory Factors and Adiponectin in Mildly Hypertensive Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2015, 85, 156–164.
52. Mohseni, M.; Vafa, M.; Zarrati, M.; Shidfar, F.; Hajimiresmail, S.J.; Rahimi Forushani, A. Beneficial Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Lipid Profile and Intercellular Adhesion Molecule-1 Reduction, Preliminary Results of a Double-blind Trial in Acute Myocardial Infarction. *Int. J. Prev. Med.* 2015, 6, 73.
53. Endemann, D.H.; Schiffrin, E.L. Endothelial dysfunction. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 1983–1992.
54. Dai, Y.L.; Luk, T.H.; Yiu, K.H.; Wang, M.; Yip, P.M.; Lee, S.W.; Li, S.W.; Tam, S.; Fong, B.; Lau, C.P.; et al. Reversal of mitochondrial dysfunction by coenzyme Q10 supplement improves endothelial function in patients with ischaemic left ventricular systolic dysfunction: A randomized controlled trial. *Atherosclerosis* 2011, 216, 395–401.
55. Kawashima, C.; Matsuzawa, Y.; Konishi, M.; Akiyama, E.; Suzuki, H.; Sato, R.; Nakahashi, H.; Kikuchi, S.; Kimura, Y.;

- Maejima, N.; et al. Ubiquinol Improves Endothelial Function in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Single-Center, Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Pilot Study. *Am. J. Cardiovasc/Drugs* 2020, 20, 363–372.
56. Perez-Sanchez, C.; Ruiz-Limon, P.; Aguirre, M.A.; Bertolaccini, M.L.; Khamashta, M.A.; Rodriguez-Ariza, A.; Segui, P.; CollantesEstevez, E.; Barbarroja, N.; Khraiweh, H.; et al. Mitochondrial dysfunction in antiphospholipid syndrome: Implications in the pathogenesis of the disease and effects of coenzyme Q(10) treatment. *Blood* 2012, 119, 5859–5870.
57. Raitakari, O.T.; McCredie, R.J.; Witting, P.; Griffiths, K.A.; Letters, J.; Sullivan, D.; Stocker, R.; Celermajer, D.S. Coenzyme Q improves LDL resistance to ex vivo oxidation but does not enhance endothelial function in hypercholesterolemic young adults. *Free Radic. Biol. Med.* 2000, 28, 1100–1105.
58. Sabbatinelli, J.; Orlando, P.; Galeazzi, R.; Silvestri, S.; Cirilli, I.; Marcheggiani, F.; Dlodla, P.V.; Giuliani, A.; Bonfigli, A.R.; Mazzanti, L.; et al. Ubiquinol Ameliorates Endothelial Dysfunction in Subjects with Mild-to-Moderate Dyslipidemia: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients* 2020, 12, 1098.
59. Langsjoen, P.H.; Langsjoen, A.M. Comparison study of plasma coenzyme Q10 levels in healthy subjects supplemented with ubiquinol versus ubiquinone. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 2014, 3, 13–17.
60. Tournaye, H. Evidence-based management of male subfertility. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2006, 18, 253–259. [CrossRef]
61. Wang, Q.; Sun, Q.Y. Evaluation of oocyte quality: Morphological, cellular and molecular predictors. *Reprod. Fertil. Dev.* 2007, 19, 1–12.
62. Bykova, M.; Athayde, K.; Sharma, R.; Jha, R.; Sabanegh, E.; Agarwal, A. Defining the reference value of seminal reactive oxygen species in a population of infertile men and normal healthy volunteers. *Fertil. Steril.* 2007, 88.
63. Miao, Y.L.; Kikuchi, K.; Sun, Q.Y.; Schatten, H. Oocyte aging: Cellular and molecular changes, developmental potential and reversal possibility. *Hum. Reprod. Update* 2009, 15, 573–585.
64. Tremellen, K. Oxidative stress and male infertility—A clinical perspective. *Hum. Reprod. Update* 2008, 14, 243–258
65. Alahmar, A.T.; Calogero, A.E.; Sengupta, P.; Dutta, S. Coenzyme Q10 Improves Sperm Parameters, Oxidative Stress Markers and Sperm DNA Fragmentation in Infertile Patients with Idiopathic Oligoasthenozoospermia. *World J. Men's Health* 2021, 39, 346–351.
66. Nadjarzadeh, A.; Shidfar, F.; Amirjannati, N.; Vafa, M.R.; Motevalian, S.A.; Gohari, M.R.; Nazeri Kakhki, S.A.; Akhondi, M.M.; Sadeghi, M.R. Effect of Coenzyme Q10 supplementation on antioxidant enzymes activity and oxidative stress of seminal plasma: A double-blind randomised clinical trial. *Andrologia* 2014, 46, 177–183.
67. Cakiroglu, B.; Eyyupoglu, S.E.; Gozukucuk, R.; Uyanik, B.S. Ubiquinol effect on sperm parameters in subfertile men who have astheno-teratozoospermia with normal sperm concentration. *Nephrourol. Mon.* 2014, 6, e16870.
68. Safarinejad, M.R.; Safarinejad, S.; Shafiei, N.; Safarinejad, S. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: A double-blind, placebo controlled, randomized study. *J. Urol.* 2012, 188, 526–531.
69. Tirabassi, G.; Vignini, A.; Tiano, L.; Buldreghini, E.; Bruge, F.; Silvestri, S.; Orlando, P.; D'Aniello, A.; Mazzanti, L.; Lenzi, A.; et al. Protective effects of coenzyme Q10 and aspartic acid on oxidative stress and DNA damage in subjects affected by idiopathic asthenozoospermia. *Endocrine* 2015, 49, 549–552.
70. Safarinejad, M.R. The effect of coenzyme Q(10) supplementation on partner pregnancy rate in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: An open-label prospective study. *Int. Urol. Nephrol.* 2012, 44, 689–700.
71. Gvozdjakova, A.; Kucharska, J.; Dubravicky, J.; Mojto, V.; Singh, R.B. Coenzyme Q(10), alpha-tocopherol, and oxidative stress could be important metabolic biomarkers of male infertility. *Dis. Mark.* 2015, 2015, 827941.
72. Kobori, Y.; Ota, S.; Sato, R.; Yagi, H.; Soh, S.; Arai, G.; Okada, H. Antioxidant cosupplementation therapy with vitamin C, vitamin E, and coenzyme Q10 in patients with oligoasthenozoospermia. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2014, 86, 1–4.
73. Giannubilo, S.R.; Orlando, P.; Silvestri, S.; Cirilli, I.; Marcheggiani, F.; Ciavattini, A.; Tiano, L. CoQ10 Supplementation in Patients Undergoing IVF-ET: The Relationship with Follicular Fluid Content and Oocyte Maturity. *Antioxidants* 2018, 7, 141.
74. Gat, I.; Blanco Mejia, S.; Balakier, H.; Librach, C.L.; Claessens, A.; Ryan, E.A. The use of coenzyme Q10 and DHEA during IUI and IVF cycles in patients with decreased ovarian reserve. *Gynecol. Endocrinol.* 2016, 32, 534–537.
75. Xu, Y.; Nisenblat, V.; Lu, C.; Li, R.; Qiao, J.; Zhen, X.; Wang, S. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: A randomized controlled trial. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018, 16, 29.
76. Bentov, Y.; Hannam, T.; Jurisicova, A.; Esfandiari, N.; Casper, R.F. Coenzyme Q10 Supplementation and Oocyte Aneuploidy in Women Undergoing IVF-ICSI Treatment. *Clin. Med. Insights Reprod. Health* 2014, 8, 31–36.
77. Said, R.S.; Mohamed, H.A.; Kamal, M.M. Coenzyme Q10 mitigates ionizing radiation-induced testicular damage in rats through inhibition of oxidative stress and mitochondria-mediated apoptotic cell death. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2019, 383, 114780.
78. Delkosh, A.; Delashoub, M.; Tehrani, A.A.; Bahrami, A.M.; Niazi, V.; Shoorei, H.; Banimohammad, M.; Kalarestaghi, H.; Shokoohi, M.; Agabalazadeh, A.; et al. Upregulation of FSHR and PCNA by administration of coenzyme Q10 on cyclophosphamide-induced premature ovarian failure in a mouse model. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2019, 33, e22398.
79. Zhang, M.; ShiYang, X.; Zhang, Y.; Miao, Y.; Chen, Y.; Cui, Z.; Xiong, B. Coenzyme Q10 ameliorates the quality of postovulatory aged oocytes by suppressing DNA damage and apoptosis. *Free Radic. Biol. Med.* 2019, 143, 84–94.
80. Niu, Y.J.; Zhou, W.; Nie, Z.W.; Zhou, D.; Xu, Y.N.; Ock, S.A.; Yan, C.G.; Cui, X.S. Ubiquinol-10 delays postovulatory oocyte aging by improving mitochondrial renewal in pigs. *Aging* 2020, 12, 1256–1271.
81. Ben-Meir, A.; Burstein, E.; Borrego-Alvarez, A.; Chong, J.; Wong, E.; Yavorska, T.; Naranian, T.; Chi, M.; Wang, Y.; Bentov, Y.; et al. Coenzyme Q10 restores oocyte mitochondrial function and fertility during reproductive aging. *Aging Cell* 2015, 14, 887–895.
82. Radak, Z.; Zhao, Z.; Koltai, E.; Ohno, H.; Atalay, M. Oxygen consumption and usage during physical exercise: The balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. *Antioxid. Redox Signal.* 2013, 18, 1208–1246.
83. Guescini, M.; Tiano, L.; Genova, M.L.; Polidori, E.; Silvestri, S.; Orlando, P.; Fimognari, C.; Calcabrini, C.; Stocchi, V.; Sestili, P. The Combination of Physical Exercise with Muscle-Directed Antioxidants to Counteract Sarcopenia: A Biomedical Rationale for Pleiotropic Treatment with Creatine and Coenzyme Q10. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017, 2017, 7083049.
84. Orlando, P.; Silvestri, S.; Galeazzi, R.; Antonicelli, R.; Marcheggiani, F.; Cirilli, I.; Bacchetti, T.; Tiano, L. Effect of ubiquinol

- supplementation on biochemical and oxidative stress indexes after intense exercise in young athletes. *Redox Rep.* 2018, 23, 136–145.
85. Fischer, A.; Onur, S.; Niklowitz, P.; Menke, T.; Laudes, M.; Rimbach, G.; Doring, F. Coenzyme Q10 Status as a Determinant of Muscular Strength in Two Independent Cohorts. *PLoS ONE* 2016, 11, e0167124.
86. Cruz-Jentoft, A.J.; Bahat, G.; Bauer, J.; Boirie, Y.; Bruyere, O.; Cederholm, T.; Cooper, C.; Landi, F.; Rolland, Y.; Sayer, A.A.; et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019, 48, 16–31.
87. Andreani, C.; Bartolacci, C.; Guescini, M.; Battistelli, M.; Stocchi, V.; Orlando, F.; Provinciali, M.; Amici, A.; Marchini, C.; Tiano, L.; et al. Combination of Coenzyme Q10 Intake and Moderate Physical Activity Counteracts Mitochondrial Dysfunctions in a SAMP8 Mouse Model. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2018, 2018, 8936251.
88. Christiansen, L.B.; Dohlmann, T.L.; Ludvigsen, T.P.; Parfieniuk, E.; Ciborowski, M.; Szczerbinski, L.; Kretowski, A.; Desler, C.; Tiano, L.; Orlando, P.; et al. Atorvastatin impairs liver mitochondrial function in obese Gottingen Minipigs but heart and skeletal muscle are not affected. *Sci. Rep.* 2021, 11, 2167.
89. La Guardia, P.G.; Alberici, L.C.; Ravagnani, F.G.; Catharino, R.R.; Vercesi, A.E. Protection of rat skeletal muscle fibers by either L-carnitine or coenzyme Q10 against statins toxicity mediated by mitochondrial reactive oxygen generation. *Front. Physiol.* 2013, 4, 103.
90. Wang, L.W.; Jabbar, A.; Hayward, C.S.; Furlong, T.J.; Girgis, L.; Macdonald, P.S.; Keogh, A.M. Potential role of coenzyme Q10 in facilitating recovery from statin-induced rhabdomyolysis. *Intern. Med. J.* 2015, 45, 451–453.
91. Derosa, G.; D'Angelo, A.; Maffioli, P. Coenzyme q10 liquid supplementation in dyslipidemic subjects with statin-related clinical symptoms: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Drug Des. Devel. Ther.* 2019, 13, 3647–3655.
92. Muraki, A.; Miyashita, K.; Mitsuishi, M.; Tamaki, M.; Tanaka, K.; Itoh, H. Coenzyme Q10 reverses mitochondrial dysfunction in atorvastatin-treated mice and increases exercise endurance. *J. Appl. Physiol.* (1985) 2012, 113, 479–486.
93. Piercy, K.L.; Troiano, R.P.; Ballard, R.M.; Carlson, S.A.; Fulton, J.E.; Galuska, D.A.; George, S.M.; Olson, R.D. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA* 2018, 320, 2020–2028.
94. Simon, H.B. Exercise and Health: Dose and Response, Considering Both Ends of the Curve. *Am. J. Med.* 2015, 128, 1171–1177.
95. Diaz-Castro, J.; Moreno-Fernandez, J.; Chiroso, I.; Chiroso, L.J.; Guisado, R.; Ochoa, J.J. Beneficial Effect of Ubiquinol on Hematological and Inflammatory Signaling during Exercise. *Nutrients* 2020, 12, 424.
96. Suzuki, K.; Yamada, M.; Kurakake, S.; Okamura, N.; Yamaya, K.; Liu, Q.; Kudoh, S.; Kowatari, K.; Nakaji, S.; Sugawara, K. Circulating cytokines and hormones with immunosuppressive but neutrophil-priming potentials rise after endurance exercise in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2000, 81, 281–287.
97. Chen, H.C.; Huang, C.C.; Lin, T.J.; Hsu, M.C.; Hsu, Y.J. Ubiquinol Supplementation Alters Exercise Induced Fatigue by Increasing Lipid Utilization in Mice. *Nutrients* 2019, 11, 2550.
98. Sarmiento, A.; Diaz-Castro, J.; Pulido-Moran, M.; Moreno-Fernandez, J.; Kajarabille, N.; Chiroso, I.; Guisado, I.M.; Javier Chiroso, L.; Guisado, R.; Ochoa, J.J. Short-term ubiquinol supplementation reduces oxidative stress associated with strenuous exercise in healthy adults: A randomized trial. *Biofactors* 2016, 42, 612–622.
99. Bloomer, R.J.; Canale, R.E.; McCarthy, C.G.; Farney, T.M. Impact of oral ubiquinol on blood oxidative stress and exercise performance. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2012, 2012, 465020.
100. Gul, I.; Gokbel, H.; Belviranlı, M.; Okudan, N.; Buyukbas, S.; Basarali, K. Oxidative stress and antioxidant defense in plasma after repeated bouts of supramaximal exercise: The effect of coenzyme Q10. *J. Sports Med. Phys. Fitness* 2011, 51, 305–312.
- International Journal of Molecular Sciences - Coenzyme Q10 Supplementation for the Reduction of Oxidative Stress: Clinical Implications in the Treatment of Chronic Diseases - Francisco Miguel Gutierrez-Mariscal, Antonio Pablo Arenas-de Larriva, Laura Limia-Perez, Juan Luis Romero-Cabrera, Elena Maria Yubero-Serrano and Jose López-Miranda.
115. Bhagavan, H.N.; Chopra, R.K. Coenzyme Q10: Absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. *Free Radic. Res.* 2006, 40, 445–453.
123. Madamanchi, N.R.; Runge, M.S. Mitochondrial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2007, 100, 460–473.
124. Sharifi, N.; Tabrizi, R.; Moosazadeh, M.; Mirhosseini, N.; Lankarani, K.B.; Akbari, M.; Chamani, M.; Kolahdooz, F.; Asemi, Z. - The Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Lipid Profiles Among Patients with Metabolic Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr. Pharm. Des.* 2018, 24, 2729–2742.
125. Sahebkar, A.; Simental-Mendía, L.E.; Stefanutti, C.; Pirro, M. Supplementation with coenzyme Q10 reduces plasma lipoprotein(a) concentrations but not other lipid indices: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol. Res.* 2016, 105, 198–209.
126. Jorat, M.V.; Tabrizi, R.; Mirhosseini, N.; Lankarani, K.B.; Akbari, M.; Heydari, S.T.; Mottaghi, R.; Asemi, Z. - The effects of coenzyme Q10 supplementation on lipid profiles among patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Heal. Dis.* 2018, 17, 1–9.
127. Silver, M.A.; Langsjoen, P.H.; Szabo, S.; Patil, H.; Zelinger, A. Statin cardiomyopathy? A potential role for Co-Enzyme Q10 therapy for statin-induced changes in diastolic LV performance: Description of a clinical protocol. *BioFactors* 2003, 18, 125–127.
128. Lee, B.-J.; Tseng, Y.-F.; Yen, C.-H.; Lin, P.-T. Effects of coenzyme Q10 supplementation (300 mg/day) on antioxidation and anti-inflammation in coronary artery disease patients during statins therapy: A randomized, placebo-controlled trial. *Nutr. J.* 2013, 12, 142.
129. Thompson, P.D.; Clarkson, P.; Karas, R.H. Statin-Associated Myopathy. *JAMA* 2003, 289, 1681–1690.
130. Lee, S.K.; Lee, J.O.; Kim, J.H.; Kim, N.; You, G.Y.; Moon, J.W. Coenzyme Q10 increases the fatty acid oxidation through AMPK-mediated PPAR α induction in 3T3-L1 preadipocytes. *Cell Signal.* 2012, 24, 2329–2336.
131. Tsai, K.-L.; Chen, L.-H.; Chiou, S.-H.; Chiou, G.-Y.; Chen, Y.-C.; Chou, H.-Y.; Chen, L.-K.; Chen, H.-Y.; Chiu, T.-H.; Tsai, C.-S.; et al. Coenzyme Q10 suppresses oxLDL-induced endothelial oxidative injuries by the modulation of LOX-1-mediated ROS generation via the AMPK/PKC/NADPH oxidase signaling pathway. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011, 55, S227–S240.
132. Feige, J.N.; Gelman, L.; Michalik, L.; Desvergne, B.; Wahli, W. From molecular action to physiological outputs: Peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions. *Prog. Lipid Res.* 2006, 45, 120–159.

162. Anavekar, N.S.; McMurray, J.J.; Velazquez, E.J.; Solomon, S.D.; Kober, L.; Rouleau, J.L.; White, H.D.; Nordlander, R.; Maggioni, A.; Dickstein, K.; et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2004, 351, 1285–1295.
163. Couser, W.G.; Remuzzi, G.; Mendis, S.; Tonelli, M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011, 80, 1258–1270.
164. Bakhshayeshkaram, M.; Lankarani, K.B.; Mirhosseini, N.; Tabrizi, R.; Akbari, M.; Dabbaghmanesh, M.H.; Asemi, Z. The Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Metabolic Profiles of Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr. Pharm. Des.* 2018, 24, 3710–3723.
165. Kuchta, A.; Pacanis, A.; Kortas-Stempak, B.; Ćwiklińska, A.; Ziętkiewicz, M.; Renke, M.; Rutkowski, B. Estimation of Oxidative Stress Markers in Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press. Res.* 2011, 34, 12–19.
166. Lippa, S.; Colacicco, L.; Bondanini, F.; Callà, C.; Gozzo, M.L.; Ciccariello, M.; Angelitti, A.G. Plasma levels of coenzyme Q10, vitamin E and lipids in uremic patients on conservative therapy and hemodialysis treatment: Some possible biochemical and clinical implications. *Clin. Chim. Acta* 2000, 292, 81–91.
167. Singh, R.B.; Khanna, H.K.; Niaz, M.A. Randomized, Double-blind Placebo-controlled Trial of Coenzyme Q10 in Chronic Renal Failure: Discovery of a New Role. *J. Nutr. Environ. Med.* 2000, 10, 281–288.
168. Yeung, C.K.; Iv, F.T.B.; Claessens, A.J.; Roshanravan, B.; Linke, L.; Sundell, M.B.; Ahmad, S.; Shao, B.; Shen, D.D.; Ikizler, T.A.; et al. Coenzyme Q10 dose-escalation study in hemodialysis patients: Safety, tolerability, and effect on oxidative stress. *BMC Nephrol.* 2015, 16, 1–8.
169. Rivara, M.B.; Yeung, C.K.; Robinson-Cohen, C.; Phillips, B.R.; Ruzinski, J.; Rock, D.; Linke, L.; Shen, D.D.; Ikizler, T.A.; Himmelfarb, J. Effect of Coenzyme Q10 on Biomarkers of Oxidative Stress and Cardiac Function in Hemodialysis Patients: The CoQ10 Biomarker Trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2017, 69, 389–399.
170. Kleiner, G.; Barca, E.; Ziosi, M.; Emmanuele, V.; Xu, Y.; Hidalgo-Gutierrez, A.; Qiao, C.; Tadesse, S.; Area-Gomez, E.; Lopez, L.C.; et al. CoQ10 supplementation rescues nephrotic syndrome through normalization of H2S oxidation pathway. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2018, 1864, 3708–3722.
171. Sunnetcioglu, A.; Alp, H.H.; Ndan, B.S.; Balaharoglu, R.; Gunbatar, H. Evaluation of Oxidative Damage and Antioxidant Mechanisms in COPD, Lung Cancer, and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Respir. Care* 2015, 61, 205–211.
172. Wada, H.; Hagiwara, S.-I.; Saitoh, E.; Ieki, R.; Okamura, T.; Ota, T.; Iguchi, M.; Yuasa, K.; Kodaka, T.; Koishi, T.; et al. Increased oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as measured by redox status of plasma coenzyme Q10. *Pathophysiology* 2006, 13, 29–33.
173. Pauwels, R.A.; Buist, A.S.; Calverley, P.M.; Jenkins, C.R.; Hurd, S.S. Committee GS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001, 163, 1256–1276.
174. Di, A.; Mehta, D.; Malik, A.B. ROS-activated calcium signaling mechanisms regulating endothelial barrier function. *Cell Calcium* 2016, 60, 163–171.
175. De Benedetto, F.; Pastorelli, R.; Ferrario, M.; de Blasio, F.; Marinari, S.; Brunelli, L. Supplementation with Qter ((R)) and Creatine improves functional performance in COPD patients on long term oxygen therapy. *Respir. Med.* 2018, 142, 86–93.
176. Tauskela, J.S. MitoQ—A mitochondria-targeted antioxidant. *IDrugs Investig. Drugs J.* 2007, 10, 399.
177. Chen, S.; Wang, Y.; Zhang, H.; Chen, R.; Lv, F.; Li, Z.; Jiang, T.; Lin, D.; Zhang, H.; Yang, L.; et al. The Antioxidant MitoQ Protects Against CSE-Induced Endothelial Barrier Injury and Inflammation by Inhibiting ROS and Autophagy in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Int. J. Biol. Sci.* 2019, 15, 1440–1451.
178. Erickson, S.K. Nonalcoholic fatty liver disease. *J. Lipid Res.* 2009, 50, S412–S416.
179. Oh, S.-Y.; Cho, Y.-K.; Kang, M.-S.; Yoo, T.-W.; Park, J.-H.; Kim, H.J.; Park, D.I.; Sohn, C.-I.; Jeon, W.-K.; Kim, B.-I.; et al. The association between increased alanine aminotransferase activity and metabolic factors in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2006, 55, 1604–1609.
180. Pessayre, D. Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007, 22, S20–S27.
181. Novo, E.; Busletta, C.; Di Bonzo, L.V.; Povero, D.; Paternostro, C.; Mareschi, K.; Ferrero, I.; David, E.; Bertolani, C.; Caligiuri, A.; et al. Intracellular reactive oxygen species are required for directional migration of resident and bone marrow-derived hepatic pro-fibrogenic cells. *J. Hepatol.* 2011, 54, 964–974.
182. Singal, A.K.; Jampana, S.C.; Weinman, S. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. *Liver Int.* 2011, 31, 1432–1448.
183. Bentinger, M.; Brismar, K.; Dallner, G. The antioxidant role of coenzyme Q. *Mitochondrion* 2007, 7, S41–S50.
184. Laredj, L.N.; Licitra, F.; Puccio, H. The molecular genetics of coenzyme Q biosynthesis in health and disease. *Biochimie* 2014, 100, 78–87.
185. Ling, W.; Chen, X.; Xue, H.; Zhang, P.; Fang, W.; Chen, X.; Ling, W. Coenzyme Q10 attenuates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease through activation of the AMPK pathway. *Food Funct.* 2019, 10, 814–823.
186. Zahedi, H.; Eghtesadi, S.; Seifirad, S.; Rezaee, N.; Shidfar, F.; Heydari, I.; Golestan, B.; Jazayeri, S. Effects of CoQ10 Supplementation on Lipid Profiles and Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2014, 13, 81.
187. Pala, R.; Orhan, C.; Tuzcu, M.; Sahin, N.; Ali, S.; Cinar, V.; Atalay, M.; Sahin, K. Coenzyme Q10 Supplementation Modulates NFκB and Nrf2 Pathways in Exercise Training. *J. Sports Sci. Med.* 2016, 15, 196–203.
188. Farsi, F.; Mohammadshahi, M.; Alavinejad, P.; Rezazadeh, A.; Zarei, M.; Engali, K.A. Functions of Coenzyme Q10 Supplementation on Liver Enzymes, Markers of Systemic Inflammation, and Adipokines in Patients Affected by Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J. Am. Coll. Nutr.* 2015, 35, 346–353.
189. Farhangi, M.A.; Alipour, B.; Jafarvand, E.; Khoshbaten, M. Oral Coenzyme Q10 Supplementation in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Effects on Serum Vaspin, Chemerin, Pentraxin 3, Insulin Resistance and Oxidative Stress. *Arch. Med. Res.* 2014, 45, 589–595.

190. Young, A.J.; Johnson, S.; Stefens, D.C.; Doraiswamy, P.M. Coenzyme Q10: A Review of Its Promise as a Neuroprotectant. *CNS Spectrums* 2007, 12, 62–68.
191. Barnham, K.J.; Masters, C.L.; Bush, A.I. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004, 3, 205–214.
192. Jabir, N.R.; Firoz, C.K.; Baeesa, S.S.; Ashraf, G.M.; Akhtar, S.; Kamal, W.; Kamal, M.A.; Tabrez, S. Synopsis on the Linkage of Alzheimer's and Parkinson's Disease with Chronic Diseases. *CNS Neurosci. Ther.* 2014, 21, 1–7.
193. Ul Islam, B.; Khan, M.S.; Jabir, N.R.; Kamal, M.A.; Tabrez, S. Elucidating Treatment of Alzheimer's Disease via Different Receptors. *Curr. Top. Med. Chem.* 2017, 17, 1400–1407.
194. Duberley, K.E.C.; Abramov, A.Y.; Chalasani, A.; Heales, S.J.R.; Rahman, S.; Hargreaves, I. Human neuronal coenzyme Q10 deficiency results in global loss of mitochondrial respiratory chain activity, increased mitochondrial oxidative stress and reversal of ATP synthase activity: Implications for pathogenesis and treatment. *J. Inher. Metab. Dis.* 2012, 36, 63–73.
195. McKhann, G.M.; Knopman, D.S.; Chertkow, H.; Hyman, B.T.; Jack, C.R., Jr.; Kawas, C.H.; Klunk, W.E.; Koroshetz, W.J.; Manly, J.J.; Mayeux, R.; et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement.* 2011, 7, 263–269.
196. Eckert, A.; Schulz, K.L.; Rhein, V.; Gotz, J. Convergence of amyloid-beta and tau pathologies on mitochondria in vivo. *Mol. Neurobiol.* 2010, 41, 107–114.
197. Rhein, V.; Song, X.; Wiesner, A.; Ittner, L.M.; Baysang, G.; Meier, F.; Ozmen, L.; Bluethmann, H.; Drose, S.; Brandt, U.; et al. Amyloid-beta and tau synergistically impair the oxidative phosphorylation system in triple transgenic Alzheimer's disease mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009, 106, 20057–20062.
198. Muthukumar, K.; Kanwar, A.; Vegh, C.; Marginean, A.; Elliott, A.; Guilbeault, N.; Badour, A.; Sikorska, M.; Cohen, J.; Pandey, S. Ubisol-Q10 (a Nanomicellar Water-Soluble Formulation of CoQ10) Treatment Inhibits Alzheimer-Type Behavioral and Pathological Symptoms in a Double Transgenic Mouse (TgAPESwe, PSEN1dE9) Model of Alzheimer's Disease. *J. Alzheimer Dis.* 2017, 61, 221–236.
199. Gutierrez-Mariscal, F.M.; Yubero-Serrano, E.M.; Rangel-Zuñiga, O.A.; Marín, C.; García-Rios, A.; Perez-Jimenez, F.; Gomez-Delgado, F.; Malagón, M.M.; Tinahones, F.J.; Perez-Jimenez, F.; et al. Postprandial Activation of P53-Dependent DNA Repair Is Modified by Mediterranean Diet Supplemented With Coenzyme Q10 in Elderly Subjects. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2013, 69, 886–893.
200. Vegh, C.; Pupulin, S.; Wear, D.; Culmone, L.; Huggard, R.; Ma, D.; Pandey, S. Resumption of Autophagy by Ubisol-Q10 in Presenilin-1 Mutated Fibroblasts and Transgenic AD Mice: Implications for Inhibition of Senescence and Neuroprotection. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2019, 2019, 7404815.
201. Komaki, A.; Faraji, N.; Komaki, A.; Shahidi, S.; Etaee, F.; Raoufi, S.; Mirzaei, F. Investigation of protective effects of coenzyme Q10 on impaired synaptic plasticity in a male rat model of Alzheimer's disease. *Brain Res. Bull.* 2019, 147, 14–21.
202. Beitz, J.M. Parkinson's disease: A review. *Front. Biosci.* 2014, 6, 65–74.
203. Mhyre, T.R.; Boyd, J.T.; Hamill, R.W.; Maguire-Zeiss, K.A. Parkinson's disease. *Subcell. Biochem.* 2012, 65, 389–455.
204. Muthukumar, K.; Leahy, S.; Harrison, K.; Sikorska, M.; Sandhu, J.K.; Cohen, J.; Keshan, C.; Lopatin, D.; Miller, H.; Borowy-Borowski, H.; et al. Orally delivered water soluble Coenzyme Q10 (Ubisol-Q10) blocks on-going neurodegeneration in rats exposed to paraquat: Potential for therapeutic application in Parkinson's disease. *BMC Neurosci.* 2014, 15, 21.
205. Sikorska, M.; Lanthier, P.; Miller, H.; Beyers, M.; Sodja, C.; Zurakowski, B.; Gangaraju, S.; Pandey, S.; Sandhu, J.K. Nanomicellar formulation of coenzyme Q10 (Ubisol-Q10) effectively blocks ongoing neurodegeneration in the mouse 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model: Potential use as an adjuvant treatment in Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 2014, 35, 2329–2346.
206. Onaolapo, O.J.; Odeniyi, A.O.; Jonathan, S.O.; Samuel, M.O.; Amadiogwu, D.; Olawale, A.; Tihamiyu, A.O.; Ojo, F.O.; Yahaya, H.A.; Ayeni, O.J.; et al. An investigation of the anti-Parkinsonism potential of co-enzyme Q10 and co-enzyme Q10 /levodopa-carbidopa combination in mice. *Curr. Aging Sci.* 2019.
207. Mitsui, J.; Matsukawa, T.; Yasuda, T.; Ishiura, H.; Tsuji, S. Plasma Coenzyme Q10 Levels in Patients With Multiple System Atrophy. *JAMA Neurol.* 2016, 73, 977.
208. Wakabayashi, K.; Yoshimoto, M.; Tsuji, S.; Takahashi, H. Alpha-synuclein immunoreactivity in glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *Neurosci. Lett.* 1998, 249, 180–182.
209. Burn, D.J.; Jaros, E. Multiple system atrophy: Cellular and molecular pathology. *Mol. Pathol.* 2001, 54, 419–426.
210. The Multiple-System Atrophy Research Collaboration Mutations in COQ2 in Familial and Sporadic Multiple-System Atrophy. *N. Engl. J. Med.* 2013, 369, 233–244.
211. Mitsui, J.; Koguchi, K.; Momose, T.; Takahashi, M.; Matsukawa, T.; Yasuda, T.; Tokushige, S.-I.; Ishiura, H.; Goto, J.; Nakazaki, S.; et al. Three-Year Follow-Up of High-Dose Ubiquinol Supplementation in a Case of Familial Multiple System Atrophy with Compound Heterozygous COQ2 Mutations. *Cerebellum* 2017, 16, 664–672.
212. Nakamoto, F.K.; Okamoto, S.; Mitsui, J.; Sone, T.; Ishikawa, M.; Yamamoto, Y.; Kanegae, Y.; Nakatake, Y.; Imaizumi, K.; Ishiura, H.; et al. The pathogenesis linked to coenzyme Q10 insufficiency in iPSC-derived neurons from patients with multiple-system atrophy. *Sci. Rep.* 2018, 8, 14215.

VITAMINE B6

Caractéristiques : il s'agit d'une vitamine hydrosoluble, essentielle pour l'organisme et très polyvalente. Elle possède une multitude de fonctions biologiques, étant impliquée dans de nombreuses réactions enzymatiques qui catalysent des réactions chimiques essentielles.

Le terme vitamine B6, également connu sous le nom de pyridoxine, englobe un groupe de 6 molécules différentes (appelées vitamères) qui partagent une structure similaire à celle de la molécule de pyridoxine.

Dans la vitamine B6, trois substances apparentées sont regroupées, ne différant que par le groupe en position 4 et ayant une activité vitaminique B6 identique. Ce groupe peut être un alcool (pyridoxol ou pyridoxine), un aldéhyde (pyridoxal) ou une amine (pyridoxamine) ; et les esters de 5'-phosphate respectifs (pyridoxine-5'-phosphate, pyridoxal-5'-phosphate et pyridoxamine-5'-phosphate). Le pyridoxal-5'-phosphate (également appelé PLP ou P-5P) est la principale forme active de la vitamine B6. Dans l'organisme, le PLP fonctionne comme un coenzyme actif qui entraîne plus de 140 réactions enzymatiques^{*1,*2}. Dans le foie, l'organisme convertit les différentes vitamines de pyridoxine en phosphate de pyridoxal actif.

Le corps humain ne peut produire la vitamine B6 sous aucune de ses formes, c'est pourquoi la vitamine B6 doit être apportée par l'alimentation. Cette vitamine se trouve dans une grande variété d'aliments. Les sources les plus riches sont le poisson, le foie de bœuf et autres abats, les fruits, les pommes de terre et autres légumes féculents. Il convient toutefois de noter que la vitamine B6 d'origine végétale est moins biodisponible que celle contenue dans la viande. En fait, de nombreux aliments d'origine végétale contiennent une forme unique de vitamine B6 appelée glucoside de pyridoxine ; cette forme de vitamine B6 semble être 50 % moins biodisponible que la vitamine B6 provenant d'autres aliments ou de compléments alimentaires^{*9}.

L'apport de quantités adéquates de vitamine B6 est important pour une santé optimale et peut également prévenir et traiter les maladies chroniques^{*13}.

Actions générales. La vitamine B6 (vit.B6) est un cofacteur enzymatique nécessaire à plus de 140 réactions biochimiques, notamment les transaminations, les clivages aldoliques, les α -décarboxylations, les racémisations, les β - et γ -éliminations et les réactions de substitution. La plupart de ces réactions sont liées à la biosynthèse et à la dégradation des acides aminés, mais la vitB6 est également impliquée dans d'autres processus, notamment le métabolisme des sucres et des acides gras³. Bien que le pyridoxamine 5'-phosphate (PMP ; 4) soit considéré comme un cofacteur, c'est le pyridoxal 5'-phosphate (PLP ; 5) qui est la forme biologiquement la plus active^{4,5}.

La vitamine B6 protège les nerfs et contribue à la production de divers neurotransmetteurs utilisés par toutes les cellules du système nerveux pour communiquer entre elles. Elle est importante pour le développement normal du cerveau et pour stimuler les fonctions cérébrales. La pyridoxine intervient

dans de nombreuses réactions enzymatiques, comme la formation des globules rouges, et dans la synthèse de la sérotonine et de la noradrénaline, deux neurotransmetteurs essentiels au cerveau et au bon fonctionnement du système nerveux. Elle contribue donc à prévenir les épisodes dépressifs, du moins ceux liés à un déficit de l'hormone dite du bonheur.

Vit B6 & métabolisme de Vit l'homocystéine¹⁵⁰.

L'homocystéine, un acide aminé athérogène, est reméthylée en méthionine ou métabolisée en cystéine par la voie de la transsulfuration. La conversion biochimique de l'homocystéine en cystéine dépend de deux réactions consécutives dépendant de la vitamine B6. Pour étudier l'effet d'une carence sélective en vitamine B6 sur la transsulfuration, un test de charge orale en méthionine a été réalisé sur 22 patients asthmatiques carencés en vitamine B6 et traités à la théophylline (un antagoniste de la vitamine B6) et sur 24 patients asthmatiques appariés pour l'âge et le sexe, témoins ayant un statut normal en vitamine B6. Les deux groupes présentaient des concentrations circulantes normales de vitamine B12 et de folate. La charge en méthionine a entraîné des augmentations significativement plus élevées des concentrations circulantes d'homocyst(e)ina total ($P < 0,01$) et de cystathionine ($P < 0,05$) chez les patients présentant une carence en vitamine B6 par rapport aux témoins. Six semaines de supplémentation en vitamine B6 (20 mg/jour) ont réduit de manière significative ($P < 0,05$) les augmentations des concentrations circulantes d'homocyst(e)ine total après une charge en méthionine chez les sujets déficients, mais n'ont pas eu d'effet significatif sur les augmentations des concentrations d'homocyst(e)ine total chez les témoins. L'augmentation des concentrations circulantes de cystathionine après une supplémentation en méthionine a été significativement réduite ($P < 0,01$) dans les deux groupes après une supplémentation en vitamine. Il est conclu qu'une carence en vitamine B6 peut contribuer à l'altération de la transsulfuration et à un test de postcharge anormal à la méthionine, qui est associé à une maladie vasculaire prématurée. (J. Clin. Invest. 1996.^{98,177-184}.)

Maladies cardiovasculaires et tension artérielle. Les maladies coronariennes sont causées par les athéromes, qui sont des gonflements des parois artérielles dus à l'accumulation de débris cellulaires contenant par exemple des acides gras et du cholestérol qui affectent négativement le flux sanguin. Bien que l'impact de la vitB6 soit controversé, divers travaux indiquent des effets positifs de la vitB6 sur les maladies coronariennes. Par exemple, une vaste étude menée au Japon, incluant 40 803 sujets, a montré que la vitB6 pouvait réduire le risque de coronaropathie, et en particulier d'infarctus du myocarde non mortel, chez les utilisateurs d'âge moyen (40-59 ans) de suppléments non multivitaminés⁵³. Dans ce cas, une augmentation de l'apport journalier en vitB6 de 1,3 à 1,6 mg a déjà réduit de manière significative le nombre de patients atteints de maladies coronariennes et d'infarctus du myocarde⁵³. De même, le Coronary Health Project et d'autres études indiquent une corrélation entre l'augmentation de l'apport en vitB6 et la réduction du risque de coronaropathie^{25,54,55,56}. Il est intéressant de noter que d'autres vitamines, telles que les folates ou les cobalamines, ayant des effets positifs similaires sur la réduction du risque de coronaropathie, sont également souvent testées dans ces études. Les raisons précises de l'impact bénéfique de la vitB6 ne sont pas claires. L'une des raisons suggérées est que la VitB6, comme les folates et les cobalamines, peut réduire les niveaux d'homocystéine dans le sang en convertissant l'acide aminé en cystéine ou en méthionine, respectivement. La vitB6 est nécessaire en tant que cofacteur de la cystathionine- β -synthase (EC 4.2.1.22), une enzyme PLP-dépendante qui convertit l'homocystéine en cystéine via un intermédiaire

cystathionine⁵⁷. Comme des taux élevés d'homocystéine sont souvent associés à une probabilité accrue de maladies athérosclérotiques, ils sont considérés comme un facteur de risque, au même titre que l'hypertension, le tabagisme actif ou des profils lipidiques sanguins défavorables⁵⁸. Mais, comme nous l'avons souligné plus haut, il n'est généralement pas reconnu que la vitB6, les folates ou les cobalamines réduisent réellement les niveaux d'homocystéine dans le sang, comme l'indique une revue, et des preuves supplémentaires sont donc encore attendues³⁹.

La VitB6 semble également jouer un rôle bénéfique dans la réduction de l'hypertension. Plusieurs articles ont montré que des traitements supplémentaires à base de cette vitamine pouvaient faire baisser la tension artérielle^{59,60,61,62,63,64}. Comme pour les maladies coronariennes, les raisons biochimiques ou physiologiques restent à éclaircir. Cependant, il est suggéré que le rôle de la vitB6 dans la réduction de la pression artérielle pourrait être lié au niveau d'aldéhydes dans le sang. Il s'agit de composés très réactifs qui, potentiellement en se liant aux groupes sulfhydriles des protéines membranaires, activent les canaux Ca²⁺ et augmentent le calcium libre cytosolique dans le sang, ce qui conduit finalement à une augmentation de la résistance vasculaire périphérique et de la pression artérielle⁶⁵. Par conséquent, il n'est pas rare que les personnes ayant une consommation excessive d'alcool présentent des niveaux accrus d'acétaldéhyde, ce qui s'accompagne souvent d'une hypertension⁶⁶. Le traitement à la N-acétylcystéine peut normaliser la pression artérielle chez les rats spontanément hypertendus, très probablement parce que l'acide aminé entre en compétition avec les protéines membranaires pour la réaction avec les aldéhydes, ce qui entraîne une réduction du flux de Ca²⁺⁶⁷. En outre, on sait que l'acétaldéhyde nuit à la stabilité de la PLP⁶⁸. Comme le PLP est nécessaire à la biosynthèse de la cystéine, il est suggéré que le mécanisme du PLP sur la pression artérielle est soit direct, en tamponnant l'activité dommageable des aldéhydes, soit indirect, en influençant le taux de biosynthèse de la cystéine^{61,63}. Toutefois, il convient de mentionner que le lien entre le PLP et la baisse de la tension artérielle est curieux car il est nécessaire à la biosynthèse de la dopamine, un vasopresseur connu qui stimule en fait la contraction des tissus musculaires capillaires et artériels⁶⁹. Une corrélation entre l'hypertension et l'expression des gènes PDXH/Pnpo a été observée chez les rats hypertendus Dahl-S⁶⁴. Ces rats sont sensibles à un régime riche en sel et développent une hypertension en réponse à ce type d'alimentation⁷⁰. Okuda et ses collaborateurs ont pu démontrer pour les rats Dahl-S nourris avec un régime riche en sel que, par rapport à un groupe témoin, l'expression du gène de l'oxydase est régulée à la baisse. Ces résultats indiquent que des niveaux élevés de PLP dans le sang sont nécessaires pour faire face à l'absorption de sel et soutiennent que la vitamine est bénéfique pour la prévention de l'hypertension⁶⁴. Toutefois, il serait intéressant de savoir dans quelle mesure la production de neurotransmetteurs est également affectée chez ces rats et si cela est lié à l'état d'hypertension.

Vit B6, diabète, AGE et ALE. La vitB6 a un impact sur la glycémie et l'athérosclérose^{60,71,72}. Par exemple, une étude pourrait montrer que le dysfonctionnement endothélial est normalisé par un traitement au folate et à la vitB6 chez les enfants atteints de diabète de type 1⁷¹. Le dysfonctionnement endothélial est un indicateur de la progression de l'athérosclérose qui se développe souvent tôt chez les patients atteints de diabète sucré. La fonction endothéliale peut être évaluée par la dilatation de l'artère brachiale, médiée par le flux, à l'aide d'ultrasons à haute résolution. MacKenzie et ses collègues ont traité des patients pendant huit semaines avec de la vitB6 ou du folate, ce qui a entraîné une amélioration de la dilatation médiée par le flux de 3,5 à 8,3 % et de 2,6 à 9,7 % en moyenne,

respectivement, et avec une combinaison des deux à plus de 10 %⁷¹. D'autres travaux soutiennent également l'idée d'un impact positif de la vitB6 sur les cellules endothéliales, indiquant que la vitamine influence effectivement l'état de ce tissu^{74,75,76}. En outre, la vitB6 semble avoir un rôle positif contre la maladie rénale progressive, qui est fréquemment associée à la néphropathie diabétique^{72,77,78}. Une raison possible des résultats bénéfiques de la vitB6 sur les tissus des mammifères serait la capacité de la vitamine à réagir avec la réduction de la glycémie et des lipides pour empêcher la formation de produits finaux de glycation avancée ou de lipoxygénation (AGE et ALE, respectivement)^{39,72,73,79}.

Ces produits peuvent s'accumuler lorsque les sucres réducteurs tels que le glucose ou le fructose ou les acides gras polyinsaturés sont très abondants dans le sang ou les cellules. Cela peut être le cas dans des conditions de stress (par exemple, stress oxydatif).

Cela peut être le cas dans des conditions de stress (par exemple, stress oxydatif) ou chez les patients souffrant de diabète ou d'artériosclérose, respectivement. L'accumulation d'AGE et d'ALE est nocive à long terme et peut entraîner de graves dommages aux tissus de l'organisme. La VitB6 pourrait prévenir efficacement la formation d'AGE et d'ALE, ce qui en fait un bon candidat comme agent thérapeutique dans le traitement des effets secondaires chez les patients souffrant de diabète et d'athérosclérose^{80,81}.

Activité neurologique de la Vit B6 : la vitB6 est nécessaire à la biosynthèse de plusieurs neurotransmetteurs tels que la sérotonine, la dopamine et l'acide γ -aminobutyrique (GABA). La sérotonine, ou 5-hydroxytryptamine, est synthétisée à partir du L-tryptophane et nécessite les activités de la tryptophane hydroxylase (EC 1.14.16.4) et de l'enzyme DOPA (L-dihydroxyphénylalanine) décarboxylase [(synonymes : L-amino acid aromatic decarboxylase, tryptophane decarboxylase, 5-hydroxytryptophane decarboxylase ; (EC 4.1.1.28)), qui catalyse la transition du 5-hydroxy-L-tryptophane (37) à la sérotonine (34). L'enzyme catalyse également la biosynthèse de la dopamine (35) à partir de la L-DOPA (38). Le précurseur initial est la L-tyrosine (37), qui est convertie en L-DOPA (38) par l'activité de la L-tyrosine hydroxylase (EC 1.14.16.2). Le GABA est quant à lui synthétisé par une réaction de décarboxylation du L-glutamate basée sur l'activité de la L-glutamate décarboxylase (EC 4.1.1.15).

La sérotonine agit sur le système nerveux central où elle affecte un large éventail de conditions, notamment l'appétit, le sommeil ou les fonctions cognitives, et est également bien connue pour sa capacité à améliorer l'humeur générale⁸². En comparaison, la dopamine affecte le système nerveux sympathique où elle est impliquée dans la régulation de la pression sanguine et du rythme cardiaque, tandis que le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur important chez les mammifères qui contrôle largement l'excitabilité des neurones^{83,84}. Par conséquent, de faibles niveaux de vitB6 ont été associés à la dépression et même à des dysfonctionnements cérébraux (par exemple l'épilepsie), et elle est même considérée par certains auteurs comme un agent "anti-stress"^{85,86,87,88}. Dans ce contexte, il est intéressant de noter que certaines plantes, comme le Ginkgo biloba, synthétisent des dérivés de la vitB6 qui inhiberaient l'enzyme de la voie de sauvetage PDXK et altéreraient ainsi la biosynthèse des neurotransmetteurs dans le cerveau^{8,10,89,90}.

Activité antioxydante : la vitamine B6 est reconnue pour sa puissante capacité antioxydante. Les travaux novateurs du groupe de Margaret Daub ont montré que la vitamine est très efficace pour neutraliser les espèces réactives de l'oxygène, avec un potentiel similaire à celui décrit pour les carotènes et les tocophérols^{91,92,93}. Par conséquent, les résultats obtenus sur divers organismes ont montré que des niveaux réduits de la vitamine sont liés à une susceptibilité sévère au stress abiotique (oxydatif, sel, sécheresse, UV-B)^{25,93,94,95}.

Autres effets : la vitB6 a également été mise en relation avec divers autres aspects de la santé. Comme ces liens entre les niveaux alimentaires de vitB6 et le contrôle des maladies ne sont pas bien établis et pourraient être liés au rôle central ou pléiotropique de la vitB6 en tant que cofacteur, voici quelques exemples qui pourraient être d'un intérêt plus large. Par exemple, plusieurs groupes ont établi des liens entre des doses élevées de vitB6 et la réduction de la croissance tumorale en supprimant potentiellement la prolifération cellulaire et l'angiogenèse^{96,97,98,99}.

Bien que la plupart des travaux aient été réalisés dans des cultures cellulaires, des expériences sur des souris ont montré une réduction significative des tumeurs aux niveaux minimums recommandés de vitB6 avec une réduction optimale à des niveaux deux à cinq fois plus élevés (jusqu'à 35 mg/kg) sans effets secondaires majeurs⁹⁸. Le système immunitaire dépend de la vitB6, car les carences provoquent "une atrophie des organes lymphoïdes, une réduction marquée du nombre de lymphocytes, une altération des réponses anticorps et une réduction de la production d'IL-2"¹⁰⁰.

De même, des niveaux normaux de vitB6 semblent être essentiels pour les patients souffrant d'asthme ou du syndrome du canal carpien^{101,102} ; enfin, il semble que la vitB6 soit bénéfique pour les femmes souffrant du syndrome prémenstruel (fatigue, dépression, rétention d'eau, etc.), avec une corrélation apparente entre ces symptômes et de faibles niveaux de vitB6^{103,104}.

Bibliographie Vit B6

- <https://www.torrimedica.it/approfondimenti/vitamine/vitamina-b6-piridossina/>

*1 - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17260529/>

Nutr Hosp. Jan-Feb 2007;22(1):7-24. Vitamin B6 status, deficiency and its consequences--an overview - A Spinneker, R Sola, V Lemmen, M J Castillo, K Pietrzik, M González-Gross

*2 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1326353/>

EMBO Rep. 2003 Sep; 4(9): 850-854. doi: 10.1038/sj.embor.embor914. PMID: 12949584

A genomic overview of pyridoxal-phosphate-dependent enzymes - Riccardo Percudani and Alessio Peracchi

*9 - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16763894/>

Review - J Inherit Metab Dis. Apr-Jun 2006;29(2-3):317-26. doi: 10.1007/s10545-005-0243-2.

B6-responsive disorders: a model of vitamin dependency - Peter T Clayton - PMID: 16763894 DOI: 10.1007/s10545-005-0243-2

*13 - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20110903/>

Molecules. 2010 Jan 20;15(1):442-59. doi: 10.3390/molecules15010442. Vitamin B6: a molecule for human health?

Hanjo Hellmann, Sutton Mooney - PMID: 20110903 PMID: PMC6257116

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6257116/>

Molecules. 2010 Jan; 15(1): 442-459. Published online 2010 Jan 20. doi: 10.3390/molecules15010442. PMID: PMC6257116

PMID: 20110903 - Vitamin B6: A Molecule for Human Health? - Hanjo Hellmann and Sutton Mooney

3. Percudani R., Peracchi A. The B6 database: a tool for the description and classification of vitamin B6-dependent enzymatic activities and of the corresponding protein families. BMC Bioinformatics. 2009;10:273. doi: 10.1186/1471-2105-10-273.

4. Brouwer D.A., Welten H.T., van Doormaal J.J., Reijngoud D.J., Muskiet F.A. Recommended dietary allowance of folic acid is insufficient for optimal homocysteine levels. Ned. Tijdschr. Geneesk. 1998;142:782-786.

5. Amadasi A., Bertoldi M., Contestabile R., Bettati S., Cellini B., di Salvo M.L., Borri-Voltattorni C., Bossa F., Mozzarelli A. Pyridoxal 5'-phosphate enzymes as targets for therapeutic agents. Curr. Med. Chem. 2007;14:1291-1324. doi: 10.2174/092986707780597899.

8. Mooney S., Leuendorf J.E., Hendrickson C., Hellmann H. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity. *Molecules*. 2009;14:329–351. doi: 10.3390/molecules14010329.
10. Drevke C., Leistner E. Biosynthesis of vitamin B6 and structurally related derivatives. *Vitam. Horm.* 2001;61:121–155. doi: 10.1016/S0083-6729(01)61004-5.
39. Marti-Carvajal A.J., Sola I., Lathyrus D., Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009:CD006612.
53. Ishihara J., Iso H., Inoue M., Iwasaki M., Okada K., Kita Y., Kokubo Y., Okayama A., Tsugane S. Intake of folate, vitamin B6 and vitamin B12 and the risk of CHD: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Cohort I. *J. Am. Coll. Nutr.* 2008;27:127–136.
54. Czeizel A.E., Puho E., Banhidy F., Acs N. Oral pyridoxine during pregnancy : potential protective effect for cardiovascular malformations. *Drugs R. D.* 2004;5:259–269. doi: 10.2165/00126839-200405050-00002.
55. Merrill R.M., Taylor P., Aldana S.G. Coronary Health Improvement Project (CHIP) is associated with improved nutrient intake and decreased depression. *Nutrition*. 2008;24:314–321. doi: 10.1016/j.nut.2007.12.011.
56. Booth G.L., Wang E.E. Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. The Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*. 2000;163:21–29.
57. Nozaki T., Shigeta Y., Saito-Nakano Y., Imada M., Kruger W.D. Characterization of transsulfuration and cysteine biosynthetic pathways in the protozoan hemoflagellate, *Trypanosoma cruzi*. Isolation and molecular characterization of cystathionine beta-synthase and serine acetyltransferase from *Trypanosoma*. *J. Biol. Chem.* 2001;276:6516–6523.
58. Graham I.M., Daly L.E., Refsum H.M., Robinson K., Brattstrom L.E., Ueland P.M., Palma-Reis R.J., Boers G.H., Sheahan R.G., Israelsson B., Uiterwaal C.S., Meleady R., McMaster D., Verhoef P., Witteman J., Rubba P., Bellet H., Wautrecht J.C., de Valk H.W., Sales Luis A.C., Parrot-Rouland F.M., Tan K.S., Higgins I., Garcon D., Andria G. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*. 1997;277:1775–1781.
59. Lal K.J., Dakshinamurti K. The relationship between low-calcium-induced increase in systolic blood pressure and vitamin B6. *J. Hypertens.* 1995;13:327–332.
60. Lal K.J., Dakshinamurti K., Thliveris J. The effect of vitamin B6 on the systolic blood pressure of rats in various animal models of hypertension. *J. Hypertens.* 1996;14:355–363. doi: 10.1097/00004872-199603000-00013.
61. Dakshinamurti K., Lal K.J., Ganguly P.K. Hypertension, calcium channel and pyridoxine (vitamin B6) *Mol. Cell Biochem.* 1998;188:137–148. doi: 10.1023/A:1006832810292.
62. Aybak M., Sermet A., Ayyildiz M.O., Karakilcik A.Z. Effect of oral pyridoxine hydrochloride supplementation on arterial blood pressure in patients with essential hypertension. *Arzneimittelforschung*. 1995;45:1271–1273.
63. Dakshinamurti K., Dakshinamurti S. Blood pressure regulation and micronutrients. *Nutr. Res. Rev.* 2001;14:3–44. doi: 10.1079/095442201108729123.
64. Okuda T., Sumiya T., Iwai N., Miyata T. Pyridoxine 5'-phosphate oxidase is a candidate gene responsible for hypertension in Dahl-S rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004;313:647–53. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.11.149.
65. Lieber C.S. Mechanism of ethanol induced hepatic injury. *Pharmacol. Ther.* 1990;46:1–41. doi: 10.1016/0163-7258(90)90032-W.
66. Vasdev S., Whalen M., Ford C. A., Longerich L., Prabhakaran V., Parai S. Ethanol- and threonine-induced hypertension in rats: a common mechanism. *Can. J. Cardiol.* 1995;11:807–815.
67. Vasdev S., Wadhawan S., Ford C.A., Parai S., Longerich L., Gadag V. Dietary vitamin B6 supplementation prevents ethanol-induced hypertension in rats. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 1999;9:55–63.
68. Gloria L., Cravo M., Camilo M.E., Resende M., Cardoso J.N., Oliveira A.G., Leitao C.N., Mira F.C. Nutritional deficiencies in chronic alcoholics: relation to dietary intake and alcohol consumption. *Am. J. Gastroenterol.* 1997;92:485–489.
69. Huber K.H., Rexroth W., Werle E., Koeth T., Weicker H., Hild R. Sympathetic neuronal activity in diabetic and non-diabetic subjects with peripheral arterial occlusive disease. *Klin. Wochenschr.* 1991;69:233–238. doi: 10.1007/BF01666848.
70. Cicila G.T. Strategy for uncovering complex determinants of hypertension using animal models. *Curr. Hypertens. Rep.* 2000;2:217–226. doi: 10.1007/s11906-000-0085-0.
71. MacKenzie K.E., Wiltshire E.J., Gent R., Hirte C., Piotto L., Couper J.J. Folate and vitamin B6 rapidly normalize endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2006;118:242–253. doi: 10.1542/peds.2005-2143.
72. Nakamura S., Li H., Adijiang A., Pischetsrieder M., Niwa T. Pyridoxal phosphate prevents progression of diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007;22:2165–2174. doi: 10.1093/ndt/gfm166.
73. Adrover M., Vilanova B., Munoz F., Donoso J. Inhibition of glycosylation processes: the reaction between pyridoxamine and glucose. *Chem. Biodivers.* 2005;2:964–975. doi: 10.1002/cbdv.200590074.
74. Nagore E., Insa A., Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2000;1:225–234.
75. Taylor B.V., Oudit G.Y., Evans M. Homocysteine, vitamins, and coronary artery disease. Comprehensive review of the literature. *Can. Fam. Physician.* 2000;46:2236–2245.
76. Matsubara K., Matsumoto H., Mizushina Y., Lee J.S., Kato N. Inhibitory effect of pyridoxal 5'-phosphate on endothelial cell proliferation, replicative DNA polymerase and DNA topoisomerase. *Int. J. Mol. Med.* 2003;12:51–55.
77. Bostom A.G., Carpenter M.A., Kusek J.W., Hunsicker L.G., Pfeffer M.A., Levey A.S., Jacques P.F., McKenney J. Rationale and design of the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction In Transplantation (FAVORIT) trial. *Am. Heart J.* 2006;152:448.
78. Menon V., Wang X., Greene T., Beck G.J., Kusek J.W., Selhub J., Levey A.S., Sarnak M.J. Homocysteine in chronic kidney disease: Effect of low protein diet and repletion with B vitamins. *Kidney Int.* 2005;67:1539–1546. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00234.x.
79. Adrover M., Vilanova B., Frau J., Munoz F., Donoso J. A comparative study of the chemical reactivity of pyridoxamine, Ac-Phe-Lys and Ac-Cys with various glycyating carbonyl compounds. *Amino Acids.* 2009;36:437–448. doi: 10.1007/s00726-008-0098-6.

80. Metz T.O., Alderson N.L., Thorpe S.R., Baynes J.W. Pyridoxamine, an inhibitor of advanced glycation and lipoxidation reactions: a novel therapy for treatment of diabetic complications. *Arch. Biochem. Biophys.* 2003;419:41–49. doi: 10.1016/j.abb.2003.08.021.
81. Voziyan P.A., Metz T.O., Baynes J.W., Hudson B.G. A post-Amadori inhibitor pyridoxamine also inhibits chemical modification of proteins by scavenging carbonyl intermediates of carbohydrate and lipid degradation. *J. Biol. Chem.* 2002;277:3397–3403.
82. Berger M., Gray J.A., Roth B.L. The expanded biology of serotonin. *Annu. Rev. Med.* 2009;60:355–66. doi: 10.1146/annurev.med.60.042307.110802.
83. Matxain J.M., Padro D., Ristila M., Strid A., Eriksson L.A. Evidence of high *OH radical quenching efficiency by vitamin B6. *J. Phys. Chem. B.* 2009;113:9629–9632. doi: 10.1021/jp903023c.
84. Belelli D., Harrison N.L., Maguire J., Macdonald R.L., Walker M.C., Cope D.W. Extrasynaptic GABAA receptors: form, pharmacology, and function. *J. Neurosci.* 2009;29:12757–12763.
85. Hvas A.M., Juul S., Bech P., Nexø E. Vitamin B6 level is associated with symptoms of depression. *Psychother. Psychosom.* 2004;73:340–343. doi: 10.1159/000080386.
86. Hoffmann G.F., Schmitt B., Windfuhr M., Wagner N., Strehl H., Bagci S., Franz A. R., Mills P.B., Clayton P.T., Baumgartner M.R., Steinmann B., Bast T., Wolf N.I., Zschocke J. Pyridoxal 5'-phosphate may be curative in early-onset epileptic encephalopathy. *J. Inher. Metab. Dis.* 2007;30:96–99. doi: 10.1007/s10545-006-0508-4.
87. Lott I.T., Coulombe T., Di Paolo R.V., Richardson E.P. Jr., Levy H.L. Vitamin B6-dependent seizures: pathology and chemical findings in brain. *Neurology.* 1978;28:47–54. doi: 10.1212/WNL.28.1.47.
88. McCarty M.F. High-dose pyridoxine as an 'anti-stress' strategy. *Med. Hypotheses.* 2000;54:803–807. doi: 10.1054/mehy.1999.0955.
89. Leuendorf J.E., Genau A., Szweczyk A., Mooney S., Drewke C., Leistner E., Hellmann H. The Pdx1 family is structurally and functionally conserved between *Arabidopsis thaliana* and *Ginkgo biloba*. *FEBS J.* 2008;275:960–969.
90. Kästner U., Hallmen C., Wiese M., Leistner E., Drewke C. The human pyridoxal kinase, a plausible target for ginkgotoxin from *Ginkgo biloba*. *FEBS J.* 2007;274:1036–1045. doi: 10.1111/j.1742-4658.2007.05654.x.
91. Denslow S.A., Walls A.A., Daub M.E. Regulation of biosynthetic genes and antioxidant properties of vitamin B6 vitamers during plant defense responses. *Physiol. Mol. Plant Path.* 2005;66:244–255. doi: 10.1016/j.pmpp.2005.09.004.
92. Bilski P., Li M.Y., Ehrenshaft M., Daub M.E., Chignell C.F. Vitamin B6 (pyridoxine) and its derivatives are efficient singlet oxygen quenchers and potential fungal antioxidants. *Photochem. Photobiol.* 2000;71:129–134. doi: 10.1562/0031-8655(2000)071<0129:SIPVBP>2.0.CO;2.
93. Ehrenshaft M., Jenns A.E., Chung K.R., Daub M.E. SOR1, a gene required for photosensitizer and singlet oxygen resistance in *Cercospora* fungi, is highly conserved in divergent organisms. *Mol. Cell.* 1998;1:603–609. doi: 10.1016/S1097-2765(00)80060-X.
94. Chen H., Xiong L. Pyridoxine is required for post-embryonic root development and tolerance to osmotic and oxidative stresses. *Plant J.* 2005;44:396–408. doi: 10.1111/j.1365-3113X.2005.02538.x.
95. Chumnantana R., Yokochi N., Yagi T. Vitamin B6 compounds prevent the death of yeast cells due to menadione, a reactive oxygen generator. *Biochim. Biophys. Acta.* 2005;1722:84–91.
96. DiSorbo D.M., Wagner R. Jr., Nathanson L. In vivo and in vitro inhibition of B16 melanoma growth by vitamin B6. *Nutr. Cancer.* 1985;7:43–52. doi: 10.1080/01635588509513838.
97. DiSorbo D.M., Nathanson L. High-dose pyridoxal supplemented culture medium inhibits the growth of a human malignant melanoma cell line. *Nutr. Cancer.* 1983;5:10–15. doi: 10.1080/01635588309513773. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
98. Komatsu S., Yanaka N., Matsubara K., Kato N. Antitumor effect of vitamin B6 and its mechanisms. *Biochim. Biophys. Acta.* 2003;1647:127–130.
99. Stolzenberg-Solomon R.Z., Albanes D., Nieto F.J., Hartman T.J., Tangrea J.A., Rautalahti M., Sehlub J., Virtamo J., Taylor P.R. Pancreatic cancer risk and nutrition-related methyl-group availability indicators in male smokers. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999;91:535–541. doi: 10.1093/jnci/91.6.535.
100. Harbige L.S. Nutrition and immunity with emphasis on infection and autoimmune disease. *Nutr. Health.* 1996;10:285–312. doi: 10.1177/026010609601000401.
101. Delpont R., Ubbink J.B., Bosman H., Bissbort S., Vermaak W.J. Altered vitamin B6 homeostasis during aminophylline infusion in the beagle dog. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1990;60:35–40.
102. Delpont R., Ubbink J.B., Serfontein W.J., Becker P.J., Walters L. Vitamin B6 nutritional status in asthma: the effect of theophylline therapy on plasma pyridoxal-5'-phosphate and pyridoxal levels. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1988;58:67–72.
103. van den Berg H., Louwse E.S., Bruinse H.W., Thissen J.T., Schrijver J. Vitamin B6 status of women suffering from premenstrual syndrome. *Hum. Nutr. Clin. Nutr.* 1986;40:441–450.
104. Bernstein A.L. Vitamin B6 in clinical neurology. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1990;585:250–260. doi: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb28058.x.
- 150 - The Effect of a Subnormal Vitamin B-6 Status on Homocysteine Metabolism Johan B. Ubbink,* Annatjie van der Merwe,* Rhena Delpont,* Robert H. Allen, ‡ Sally P. Stabler, ‡ Reiner Riezler, § and Vermaak*

VITAMINE B9 – ACIDE FOLIQUE

Description : la formule chimique de l'acide folique est C₁₉H₁₉N₇O₆. Le cœur de la molécule est constitué par la structure hétérocyclique de la ptérine, avec un groupe méthyle en sixième position lié aux acides para-amino-benzoïque et glutamique, de sorte que l'acide folique se présente sous la forme d'acide ptéroylglutamique. La ptérine est composée de cycles pyrimidine et pyrazine ("ptéridine") avec des groupes céto-amine substitués en deuxième et quatrième positions. Les structures aromatiques hétérocycliques fournissent une capacité réversible d'absorption d'électrons^{2,3}. Folate" est un terme générique qui inclut l'acide folique et ses dérivés - dihydro, tétrahydro, méthyl, formyl - qui possèdent une activité métabolique. Tous les folates sont intrinsèquement conjugués au para-aminobenzoyl-glutamate sous forme de mono-, di-, tri- et polyglutamates⁴.

Comme les autres ptérines, les folates sont des molécules omniprésentes et anciennes, actives sur le plan métabolique. Les dérivés des ptérines ont été découverts pour la première fois en tant que pigments d'ailes de papillon (le grec πτερόν se traduit par "une aile"). On les trouve chez les mammifères, les bactéries, les algues bleues, les trypanosomes et les chloroplastes des plantes, où ils jouent le rôle de cofacteurs, de molécules de signalisation intracellulaire, de protecteurs contre les ultraviolets et de pigments fluorescents⁴. Les dérivés de la ptérine sont d'importants régulateurs du comportement bactérien. Les glycosides et les nucléotides de ptérine sont incorporés dans la chaîne respiratoire et le métabolisme du cyanure (par exemple chez *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas* spp.), le cycle des trois atomes de carbone (par exemple chez *Escherichia coli*). Les molybdoptérines sont essentielles à la fonction de la sulfite oxydase bactérienne, de la nitrate réductase, de la diméthyl sulfoxyde réductase, des chaînes nutritives du carbone C1 et du métabolisme des acides aminés aromatiques^{2,3}. La tétrahydrométhanoptérine et le tétrahydrofolate sont plus spécifiques des archées productrices de méthane et des bactéries méthylotrophes⁵. Chez les vertébrés, les ptérines non conjuguées (tétrahydrobioptérine et molybdoptérine) agissent comme cofacteurs dans la lipide oxydase, l'oxyde nitrique synthase, la sulfite et l'aldéhyde oxydase, la xanthine déshydrogénase et dans l'hydroxylation des acides aminés aromatiques et la cascade de la sérotonine⁶.

Le folate est un anion partiellement hydrophile qui ne se diffuse pas facilement à travers les membranes biologiques¹⁶. Les folates actifs sont très sensibles à l'oxygène, à la lumière du soleil et aux températures élevées et sont facilement oxydés en libérant de la ptéridine et de l'acide para-aminobenzoyl-glutamique. Le 5-formyl-tétrahydrofolate, qui est assez stable, constitue une exception. L'oxydation est inhibée par des antioxydants tels que l'acide ascorbique. L'acide folique forme des complexes insolubles dans l'eau avec des métaux bivalents (Cu²⁺, Fe²⁺, Co²⁺, etc.)⁷. Dans les fluides biologiques (sang), l'acide folique forme des adduits stables avec ces cations. Les chercheurs suggèrent que l'acide folique est impliqué dans l'élimination des cations bivalents de l'organisme⁸.

Vit B9 et métabolisme de l'homocystéine¹. Le 5-méthyl-tétrahydrofolate est un composant fonctionnel et régulateur important de la voie dépendante des folates pour la production de méthionine à partir de l'homocystéine, catalysée par la méthionine synthase. Dans cette réaction, un groupe méthyle est

séquentiellement transféré du 5-méthyl-tétrahydrofolate à la coenzyme cobalamine de la méthionine synthase, puis à l'homocystéine pour former de la méthionine (Bailey et Gregory, 2006). Dans des conditions d'efficacité métabolique maximale, les concentrations plasmatiques d'homocystéine sont comprises entre 4 et 10 $\mu\text{mol/L}$. Les blocages du métabolisme de l'homocystéine conduisent à l'accumulation d'homocystéine intracellulaire avec exportation ultérieure dans le sang. Selon l'ampleur de l'atteinte métabolique, l'homocystéine plasmatique peut augmenter à différents niveaux. L'hyperhomocystéinémie est également causée par des carences en vitamine B. **Les carences en folate, en vitamine B6 et en vitamine B12 entraînent une altération de la reméthylation de l'homocystéine, ce qui provoque des augmentations légères, modérées ou sévères de l'homocystéine plasmatique**, en fonction de la gravité de la carence, ainsi que de la coexistence de facteurs génétiques ou autres qui interfèrent avec le métabolisme de l'homocystéine. Miller, 2005). Le groupe scientifique conclut qu'une relation de cause à effet a été établie entre l'apport en folates alimentaires et le métabolisme normal de l'homocystéine.

Anémie macrocytaire, mucosité, infertilité, faiblesse musculaire. La carence en folates affecte les tissus à prolifération active, principalement la moelle osseuse, avec développement d'une anémie macrocytaire, d'une mucosité, d'une infertilité chez les hommes^{197,198}. La faiblesse musculaire et la difficulté à marcher sont également des caractéristiques typiques de la carence en folates, qui induit une inhibition de la prolifération et une sénescence cellulaire dans les myoblastes C2C12¹⁹⁹.

Carence en B9 & maladie cardiovasculaire. En 1990, la question de l'hyperhomocystéinémie a été soulevée en tant que facteur de risque indépendant pour l'athérosclérose^{200,201,202}.

L'acide folique est un déterminant alimentaire important des niveaux d'homocystéine. Une supplémentation de 0,5 à 5,0 mg/jour pourrait réduire le taux d'homocystéine sérique d'environ un quart et le risque de cardiopathie ischémique et d'accident vasculaire cérébral de 11 % et 19 %^{203,204} respectivement. Les résultats des études en double aveugle contre placebo évaluant le rôle de la supplémentation en acide folique dans la prévention des événements cardiovasculaires sont quelque peu contradictoires. Dans l'étude de prévention des polypes aspirine/folate en double aveugle contre placebo, la supplémentation en acide folique à raison de 1 mg/jour (le groupe séparé comprenait des participants ayant reçu de l'aspirine à faible dose) n'a montré aucune différence dans l'incidence des maladies cardiovasculaires et de la mortalité toutes causes confondues entre le groupe d'intervention et le groupe placebo²⁰⁵. Dans l'étude en double aveugle contrôlée par placebo sur les vitamines pour prévenir les accidents vasculaires cérébraux, des patients ayant des antécédents connus d'accidents vasculaires cérébraux ont été randomisés pour recevoir des vitamines du complexe B et un supplément d'acide folique ou un placebo. Aucune différence significative dans l'incidence des accidents vasculaires cérébraux, des infarctus du myocarde ou des décès d'origine vasculaire n'a été constatée entre le groupe d'intervention et le groupe de contrôle²⁰⁶. La méta-analyse de 12 essais contrôlés randomisés, portant sur un total de 47 523 patients, n'a montré aucune différence significative en termes de mortalité toutes causes confondues, de mortalité cardiovasculaire et de risque de maladie coronarienne, malgré la réduction du risque d'accident vasculaire cérébral (RR = 0,85, IC à 95 % = 0,77-0,94, P heterogeneity = 0,347, I² = 10,6 %) ²⁰⁷.

Des taux élevés d'homocystéine ($22,9 \pm 3,5$ vs $9,0 \pm 2,3$ $\mu\text{mol/L}$ chez les témoins, $p < 0,001$) et de faibles taux de folates ($6,7 \pm 5,0$ ng/mL et $9,0 \pm 4,4$ ng/mL chez les témoins, $p < 0,05$) ont été significativement associés à l'hypertension²⁰⁸. En revanche, le vaste essai China Stroke Primary Prevention Trial a rassemblé 20 000 patients souffrant d'hypertension primaire, dont le génotype MTHFR C677T était connu et qui n'avaient pas d'antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral, ce qui a permis de clarifier les avantages potentiels d'une supplémentation en acide folique. Les participants ont été randomisés entre un traitement à l'énalapril seul et un traitement à l'énalapril associé à une supplémentation en acide folique. Après un suivi médian de 4,5 ans, le groupe prenant de l'énalapril avec de l'acide folique a montré une plus grande réduction de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et des événements cardiovasculaires composites, avec des résultats plus prononcés chez les patients ayant de faibles niveaux de folates au départ²⁰⁹. Cette étude permet de conclure que l'acide folique peut être recommandé pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux dans les régions où la prévalence de la carence en folates est élevée et où il n'y a pas d'enrichissement alimentaire adéquat²⁰⁹.

Carence en B9 & problèmes neurologiques. L'acide folique est essentiel pour le développement neurologique précoce et est connu pour protéger contre les anomalies du tube neural, principalement le spina bifida ; le tube neural se ferme environ six semaines après l'implantation. Les agences nationales de santé du monde entier recommandent aux femmes en âge de procréer de prendre 0,4 à 1 mg/jour d'acide folique en supplément pour réduire le risque d'anomalies du tube neural¹⁵⁷. Le FR α joue un rôle important dans la différenciation des cellules gliales⁸³. Le transport des folates dans le SNC est principalement régulé par le plexus choroïde. Le 5-méthyl-THF sérique est absorbé par le FR α tandis que le RCF situé sur la membrane basolatérale des cellules épithéliales de la choroïde est impliqué dans son transfert vers les cellules gliales^{116,210}. La carence en folates qui contribue à la manifestation neurologique chez les adultes n'a pas été bien étudiée, la plupart des articles se concentrant plutôt sur le problème de la carence en cobalamine. Cependant, le folate est un partenaire très important de la cobalamine dans la synthèse de la méthionine, de la purine et de la myéline. Les inquiétudes concernant la carence en cobalamine masquée par l'acide folique pourraient être réduites en ajoutant 1 mg de cobalamine aux suppléments d'acide folique²⁰¹. Le manque de S-adénosylméthionine dans le SNC peut être suivi d'une réduction de la méthylation de la norépinéphrine et de l'acétylsérotonine et d'une faible formation d'adrénaline et de mélatonine, respectivement¹⁴⁵. L'hyperhomocystéinémie typique d'une carence en folates peut également entraîner une atteinte du SNC, probablement par le biais d'un mécanisme ischémique et d'un dysfonctionnement synaptique, qui se développe à son tour en raison d'un stress du réticulum endoplasmique et d'une activation excessive des récepteurs glutamatergiques, conduisant à une excitotoxicité²¹¹. Contrairement à d'autres tissus, il n'existe pas d'alternative pour reméthyler l'homocystéine et maintenir la synthèse de S-adénosylméthionine (à partir de la bétaine) dans le SNC. Ce fait peut expliquer les premières manifestations de signes neurologiques en cas de carence en folates. Les cellules gliales sont plus sensibles au manque de méthylation²¹². L'hypométhylation et une fluidité membranaire anormale affectent la fonction des transporteurs de sérotonine et de dopamine et la structure des récepteurs de dopamine^{213,214}. L'origine des troubles cognitifs, mentaux et autres troubles psycho-neurologiques en l'absence de macrocytose typique due à une carence en folates est parfois interprétée à tort comme "cryptogénique", "réactive", "discirculatoire"²¹⁵. Le THF participe à la formation de la glycine nécessaire au fonctionnement du

SNC²¹⁶. L'acide folique inhibe l'expression des métalloprotéases matricielles², ⁹métalloprotéases matricielles qui jouent un rôle dans la douleur neuropathique après une lésion de la moelle épinière chez le rat²¹⁷.

Vit B9 & cancer. Les modèles animaux montrent qu'une alimentation déficiente en folates induit une génotoxicité, et les données des essais cliniques montrent qu'une supplémentation en folates peut réduire le risque de progression des lésions précancéreuses des muqueuses²¹⁸. Dans cette étude, des patients présentant une récurrence de dysplasie laryngée légère à modérée ont été évalués sous traitement prophylactique de 400 mg d'acide folique/jour pendant 6 mois. 58% ont montré une régression cliniquement évidente de la leucoplasie et 25% une réduction du volume de la zone affectée. Dans le groupe de contrôle, 67 % n'ont montré aucun changement et 25 % ont connu une progression de la maladie avec une suspicion de transformation maligne. Malgré le petit nombre de participants à l'étude et l'absence de contrôle par placebo, sa conception réfléchie et ses résultats clairs indiquent les perspectives de cette approche²¹⁹. Dans le modèle de tumorigenèse cutanée avec l'acide folique du 7,12-diméthylbenz(a)anthracène, le potentiel cancérigène a diminué comme l'indiquent la diminution de l'épaisseur de l'épiderme et du nombre de cellules, l'expression d'enzymes indiquant la prolifération cellulaire, la peroxydation lipidique et le glutathion réduit²²⁰. Dans la méta-analyse de neuf études évaluant le risque de carcinome épidermoïde de la tête et du cou, en fonction du niveau d'apport en folates, l'OR global de néoplasie dans les doses les plus élevées par rapport aux doses les plus faibles était de 0,505 (IC 95% 0,387-0,623). L'analyse de linéarité a indiqué qu'avec un apport accru en folates de 100 µg/jour, le risque de cancer épidermoïde de la tête et du cou diminuait de 4,3 % (OR 0,957, IC 95 % 0,935-0,980)²²¹. Le risque de tumeur maligne dans le diabète sucré pose un problème particulier. Dans le diabète sucré de type 2 (DT2), une instabilité génomique de base élevée a été constatée. L'hyperglycémie et le faible taux de folates dans le sang étant fréquents dans le DT2, nous avons émis l'hypothèse que l'hyperglycémie et le faible taux de folates pouvaient induire une instabilité génomique. Pour évaluer le rôle potentiel de l'acide folique dans la tumorigenèse dans le diabète sucré de type 2, les effets génotoxiques des sucres forts ont été étudiés dans les lignées cellulaires NCM460, CCD841 et L02 (sur une période de 7 jours à partir du test du micronoyau par blocage de la cytokinèse). Dans des conditions de déplétion en folates, les sucres forts ont eu des effets génotoxiques qui n'ont pas été observés dans des conditions de réplétion en folates. Ces résultats montrent l'importance du contrôle du taux de folate dans la prévention des néoplasies gastro-intestinales dans le diabète sucré²²².

Bibliographie Vit B9

1 -Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to folate and blood formation (ID 79), homocysteine metabolism (ID 80), energy-yielding metabolism (ID 90), function of the immune system (ID 91), function of blood vessels (ID 94, 175, 192), cell division (ID 193), and maternal tissue growth during pregnancy (ID 2882) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)2

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8235569/>

Journal List Molecules v.26(12); 2021 Jun PMC8235569 - Molecules. 2021 Jun; 26(12): 3731. Published online 2021 Jun 18. doi: 10.3390/molecules26123731 - PMID: PMC8235569 - PMID: 34207319

The Concept of Folic Acid in Health and Disease - Yulia Shulpekova, Vladimir Nechaev, Svetlana Kardasheva, Alla Sedova, Anastasia Kurbatova, Elena Bueverova, Arthur Kopylov, Kristina Malsagova, Jabulani Clement Dlamini, and Vladimir Ivashkin

2. Feirer N., Fuqua C. Pterin function in bacteria. Pteridines. 2017;28 doi: 10.1515/pterid-2016-0012.

3. Mahendran R., Thandeewaran M., Kiran G., Arulkumar M., Ayub Nawaz K.A., Jabastin J., Janani B., Anto Thomas T., Angayarkanni J. Evaluation of pterin, a promising drug candidate from cyanide degrading bacteria. Curr. Microbiol. 2018;75:684-693. doi: 10.1007/s00284-018-1433-0.

4. Thöny B., Auerbach G., Blau N. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration and functions. *Biochem. J.* 2000;347:1–16. doi: 10.1042/bj3470001.
5. Burton M., Abanobi C., Wang K., Ma Y., Rasche M. Substrate specificity analysis of dihydrofolate/dihydromethanopterin reductase homologs in methylotrophic α -proteobacteria. *Front. Microbiol.* 2018;9 doi: 10.3389/fmicb.2018.02439.
6. Colette Daubner S., Lanzas R.O. Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 2018. Pteridines★ 7.
- Gamayurova V.S., Rzhchitskaya L.E. Food Chemistry: A Textbook for University Students: A Manual, an Electronic Source for Network Distribution. [(accessed on 7 May 2021)]; Available online: <https://bookonlime.ru/product/pishchevaya-himiya-uchebnik-dlya-studentov-vuzov>.
8. Hamed E., Attia M.S., Bassiouny K. Synthesis, spectroscopic and thermal characterization of copper(II) and iron(III) complexes of folic acid and their absorption efficiency in the blood. *Bioinorg. Chem. Appl.* 2009;2009 doi: 10.1155/2009/979680.
16. Coppedè F., Lorenzoni V., Migliore L. The reduced folate carrier (RFC-1) 80A>G polymorphism and maternal risk of having a child with down syndrome: A meta-analysis. *Nutrients.* 2013;5:2551–2563. doi: 10.3390/nu5072551.
83. Kamen B.A., Wang M.T., Streckfuss A.J., Peryea X., Anderson R.G. Delivery of folates to the cytoplasm of MA104 cells is mediated by a surface membrane receptor that recycles. *J. Biol. Chem.* 1988;263:13602–13609. doi: 10.1016/S0021-9258(18)68284-5.
116. Zhao R., Goldman I.D. Folate and thiamine transporters mediated by facilitative carriers (SLC19A1-3 and SLC46A1) and folate receptors. *Mol. Asp. Med.* 2013;34:373–385. doi: 10.1016/j.mam.2012.07.006.
145. Metabolism Lecture Notes. [(accessed on 8 March 2021)]; Available online: <http://watcut.uwaterloo.ca/webnotes/Metabolism/index.html%20>.
157. Murray L.K., Smith M.J., Jadavji N.M. Maternal oversupplementation with folic acid and its impact on neurodevelopment of offspring. *Nutr. Rev.* 2018;76:708–721. doi: 10.1093/nutrit/nuy025.
197. Nejatnamini S., Debenham B.J., Clugston R.D., Mawani A., Parliament M., Wismer W.V., Mazurak V.C. Poor vitamin status is associated with skeletal muscle loss and mucositis in head and neck cancer patients. *Nutrients.* 2018;10:1236. doi: 10.3390/nu10091236.
198. Demirkiran D., Kurt H., Yüksel M., Sari Y. Pancytopenia and mucositis encountered in the early stages of methotrexate treatment. *Eur. J. Health Sci.* 2016;2:1–3.
200. Shamkani W.A., Jafar N.S., Narayanan S.R., Rajappan A.K. Acute myocardial infarction in a young lady due to vitamin B12 deficiency induced hyperhomocysteinemia. *Heart Views.* 2015;16:25–29. doi: 10.4103/1995-705X.152998.
201. Boushey C.J., Beresford S.A., Omenn G.S., Motulsky A.G. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA.* 1995;274:1049–1057. doi: 10.1001/jama.1995.03530130055028.
202. Welch G.N., Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1998;338:1042–1050. doi: 10.1056/NEJM199804093381507.
203. Ciaccio M., Bivona G., Bellia C. Therapeutical approach to plasma homocysteine and cardiovascular risk reduction. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008;4:219–224. doi: 10.2147/TCRM.S1807.
204. Homocysteine Studies Collaboration Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: A meta-analysis. *JAMA.* 2002;288:2015–2022. doi: 10.1001/jama.288.16.2015.
205. Logan R.F.A., Grainge M.J., Shepherd V.C., Armitage N.C., Muir K.R., ukCAP Trial Group Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology.* 2008;134:29–38. doi: 10.1053/j.gastro.2007.10.014.
206. VITATOPS Trial Study Group. Hankey G.J., Algra A., Chen C., Wong M.C., Cheung R., Wong L., Divjak I., Ferro J., de Freitas G., et al. VITATOPS, the vitamins to prevent stroke trial: Rationale and design of a randomised trial of B-vitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke (NCT00097669) (ISRCTN74743444) *Int. J. Stroke.* 2007;2:144–150. doi: 10.1111/j.1747-4949.2007.00111.x.
207. Wang Y., Jin Y., Wang Y., Li L., Liao Y., Zhang Y., Yu D. The effect of folic acid in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2019;98:e17095. doi: 10.1097/MD.00000000000017095.
208. Scazzone C., Bono A., Tornese F., Arsena R., Schillaci R., Butera D., Cottone S. Correlation between low folate levels and hyperhomocysteinemia, but not with vitamin B12 in hypertensive patients. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2014;44:286–290.
209. Yang X., Zhang M., Song R., Liu C., Huo Y., Qian G. The modifying effect of the MTHFR genotype on the association between folic acid supplementation and pulse wave velocity: Findings from the CSPPT. *Cardiovasc. Ther.* 2018;36:e12473. doi: 10.1111/1755-5922.12473.
210. Wollack J.B., Makori B., Ahlawat S., Koneru R., Picinich S.C., Smith A., Goldman I.D., Qiu A., Cole P.D., Glod J., et al. Characterization of folate uptake by choroid plexus epithelial cells in a rat primary culture model. *J. Neurochem.* 2008;104:1494–1503. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.05095.x.
211. Jakaria M., Park S.-Y., Haque M.E., Karthivashan G., Kim I.-S., Ganesan P., Choi D.-K. Neurotoxic agent-induced injury in neurodegenerative disease model: Focus on involvement of glutamate receptors. *Front. Mol. Neurosci.* 2018;11:307. doi: 10.3389/fnmol.2018.00307.
212. Pezacka E.H., Jacobsen D.W., Luce K., Green R. Glial cells as a model for the role of cobalamin in the nervous system: Impaired synthesis of cobalamin coenzymes in cultured human astrocytes following short-term cobalamin-deprivation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992;184:832–839. doi: 10.1016/0006-291X(92)90665-8.
213. Pramod A.B., Foster J., Carvelli L., Henry L.K. SLC6 transporters: Structure, function, regulation, disease association and therapeutics. *Mol. Asp. Med.* 2013;34:197–219. doi: 10.1016/j.mam.2012.07.002.
214. Charlton C.G. Methylation reactions at dopaminergic nerve endings, serving as biological off-switches in managing dopaminergic functions. *Neural. Regen. Res.* 2014;9:1110–1111. doi: 10.4103/1673-5374.135310.
215. Pavel K., Damulin I. Cognitive impairments in vitamin b12 and folic acid deficiencies and hyperhomocysteinemia. *Clinician.* 2015;9:18. doi: 10.17650/1818-8338-2015-1-18-23.
216. Ducker G.S., Rabinowitz J.D. One-carbon metabolism in health and disease. *Cell Metab.* 2017;25:27–42. doi: 10.1016/j.cmet.2016.08.009.
217. Miranpuri G.S., Nguyen J., Moreno N., Yutuc N.A., Kim J., Buttar S., Brown G.R., Sauer S.E., Singh C.K., Kumar S., et al. Folic acid modulates matrix metalloproteinase-9 expression following spinal cord injury. *Ann. Neurosci.* 2019;26:60–65. doi: 10.5214/ans.0972.7531.260205.

218. MacFarlane A.J., Behan N.A., Field M.S., Williams A., Stover P.J., Yauk C.L. Dietary folic acid protects against genotoxicity in the red blood cells of mice. *Mutat. Res.* 2015;779:105–111. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2015.06.012.
219. Mesoletta M., Iengo M., Testa D., Ricciardiello F., Iorio B. Chemoprevention using folic acid for dysplastic lesions of the larynx. *Mol. Clin. Oncol.* 2017;7:843–846. doi: 10.3892/mco.2017.1424.
220. Koul A., Kaur N., Chugh N.A. Folic acid modulates DMBA/TPA-induced changes in skin of mice: A study relevant to carcinogenesis. *J. Diet. Suppl.* 2018;15:72–87. doi: 10.1080/19390211.2017.1322659.
221. Fan C., Yu S., Zhang S., Ding X., Su J., Cheng Z. Association between folate intake and risk of head and neck squamous cell carcinoma: An overall and dose-response PRISMA meta-analysis. *Medicine.* 2017;96:e8182. doi: 10.1097/MD.00000000000008182.
222. Guo X., Dai X., Ni J., Cao N., Yang G., Xue J., Wang X. High concentration of sugars is genotoxic to folate-deficient cells. *Mutat. Res.* 2019;814:15–22. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2019.01.003.

Informations nutritionnelles & Ingrédients



Poids net : 24,3 g
(30 gélules végétales de 810 mg)

-  SANS gluten
-  SANS conservateur
-  SANS OGM

Information nutritionnelle pour 1 gélule :	% AR*	
Naringine	170 mg	
Vitamine C	165 mg	206%
Phytostérols	104 mg	
Berbéris (extrait sec d'écorce)	82 mg	
dont berbérine	80 mg	
Levure de riz rouge (extrait sec)	73 mg	
dont monacolines	2,9 mg	
Vitamine E	6,9 mg	58%
Vitamine B3	6,1 mg	37,5%
Coenzyme Q10	3,5 mg	
Vitamine B6	2,1 mg	150%
Vitamine B9	135 µg	67,5%
Vitamine B12	34 µg	1360%
* Apports de Référence		

Ingrédients : Naringine extraite du pamplemousse (*Citrus grandis*), vitamine C (acide L-ascorbique), phytostérols extraits du pin (*Pinus pinaster*), gélule : gélatine végétale (hydroxypropylméthylcellulose), extrait sec d'écorce de branche de Berberis (*Berberis aristata* DC.) titré à 97% de berbérine, extrait sec de riz rouge fermenté (*Monascus purpureus*); anti-agglomérants : talc, sels de magnésium d'acides gras ; vitamine E (D-alpha-tocophérol), Vitamine B3 (nicotinamide), vitamine B12 (cyanocobalamine), coenzyme Q10, vitamine B6 (chlorhydrate de pyridoxine), acide folique (acide ptéroyl-monoglutamique).



www.phytoquant.mc

Numéro vert professionnels de santé 0800 90 23 71