

Vitamine E : état des connaissances chez les carnivores domestiques. Métabolisme, besoins et apports

CUVELIER C., DOTREPPE O., ISTASSE L.

Nutrition, Département des Productions Animales, Faculté de Médecine Vétérinaire,
Université de Liège B43, Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique

Correspondance : CUVELIER Christine
ccuvelier@student.ulg.ac.be
04 366 41 30

RESUME : Le but de ce second article est de réaliser une synthèse sur le métabolisme de la vitamine E ainsi que sur ses apports et ses besoins chez l'homme et chez les carnivores domestiques. Les mécanismes d'absorption, de distribution, de stockage et d'excrétion de la vitamine E sont expliqués. Les particularités du métabolisme de cette vitamine liées à l'existence de l' α -Tocopherol Transfer Protein sont développées. Les concentrations dans les lipoprotéines et dans le plasma sont données, ainsi que leurs facteurs de variation. Les unités de vitamine E, l'estimation des besoins et des apports alimentaires et le niveau d'ingestion maximal tolérable chez l'homme et chez les carnivores domestiques sont également discutés. Enfin, l'utilisation de la vitamine E en fabrication d'aliments pour chien et chat est abordée.

INTRODUCTION

La première partie du présent travail a rappelé brièvement le rôle de la vitamine E dans le stress oxydant, ainsi que sa structure chimique, les sources alimentaires et les modalités de dosage. Il est apparu que le terme vitamine E reprend des molécules de la famille des tocophérols et des tocotriénols et qu'il existe en tout 64 stéréoisomères. Leur détermination chimique est réalisée par des techniques chromatographiques sophistiquées, comprenant la chromatographie liquide de haute performance en phase normale ou en phase inverse. L'utilisation de la vitamine E dans les aliments pour chien et chat est à l'heure actuelle largement répandue et répond à deux objectifs : éviter le rancissement oxydatif lors de la phase de conservation des aliments industriels et lutter contre le stress oxydant chez l'animal. Quoique beaucoup étudiée chez l'homme, la vitamine E n'a cependant fait l'objet que de très peu d'investigations chez les carnivores domestiques.

Le présent travail aborde donc l'étude du métabolisme de la vitamine E ainsi

que l'estimation des besoins et des apports chez les carnivores.

MÉTABOLISME

Le métabolisme de la vitamine E a fait l'objet de nombreuses études chez l'homme et le rat. Les données relatives à l'espèce canine étant très limitées, l'exposé qui suit se réfère par défaut à l'espèce humaine. Toute information se rapportant au rat ou au chien sera stipulée de façon précise.

Absorption

Les tocophérols présentent le même mode de digestion et d'absorption que les graisses alimentaires c'est-à-dire un processus passant par la formation de micelles dans lesquelles les tocophérols et autres substances hydrophobes sont solubilisés (Hashim et Schuttringer, 1966 ; Traber *et al.*, 1986).

Les formes libres et estérifiées de l' α -tocophérol ont la même biodisponibilité (Burton *et al.*, 1988). L'hydrolyse

des esters de tocophérol est réalisée par des carboxylestérases pancréatiques, avec une participation des sels biliaires en tant que co-facteurs (Gallo-Torres, 1970 ; Muller *et al.*, 1975 ; Mathias *et al.*, 1981).

La vitamine E est absorbée depuis la lumière intestinale par un processus de diffusion passive vers l'entérocyte en même temps que les lipides alimentaires. Cette absorption est par conséquent facilitée par l'ingestion des graisses (Hollander *et al.*, 1975 ; Sokol *et al.*, 1987). Le taux d'absorption le plus élevé se rencontre au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle chez l'homme (Muller *et al.*, 1974), et au niveau de la partie moyenne chez le rat (Hollander *et al.*, 1975). Le taux d'absorption de l' α -tocophérol est d'environ 70 % chez l'homme (Kelleher et Losowsky, 1970 ; MacMahon et Neale, 1970). Chez le rat, ce taux est proche de 65 % et il tend à diminuer lorsque la dose administrée augmente. Par ailleurs, dans les 2 espèces, le γ -tocophérol est absorbé de manière égale à l' α -tocophérol. Il n'y a pas de compétition chez le rat entre ces molécules,

l'absorption du γ -tocophérol étant tout à fait indépendante de celle de l' α -tocophérol (Bieri et Evarts, 1974 *et al.*, 1986; Traber et Kayden, 1989). De plus, chez l'homme, il n'y a pas de différence au niveau du taux d'absorption entre les stéréoisomères *RRR*- et *SRR*- de l' α -tocophérol (Traber *et al.*, 1990a).

Plusieurs facteurs peuvent affecter l'absorption de la vitamine E. Parmi les principaux, on retiendra l'intégrité de la paroi intestinale, la présence de lipides de la ration, l'influence éventuelle des fibres et de la dose de vitamine E.

L'absorption des tocophérols et tocotriénols est en premier lieu largement conditionnée par l'intégrité de la paroi intestinale et celle des sécrétions biliaires et pancréatiques exocrines. Ceci explique notamment les faibles taux plasmatiques de vitamine E observés chez l'homme et le rat dans les états d'insuffisance pancréatique ou de cholestase (Hashim et Schuttringer, 1966; Muller *et al.*, 1974; Traber *et al.*, 1986).

L'ingestion simultanée de lipides est nécessaire pour stimuler le flux biliaire et la sécrétion des enzymes pancréatiques ainsi que pour permettre la formation des micelles. La quantité de graisse nécessaire pour assurer l'absorption peut cependant être faible. Roodenburg et collaborateurs (2000) constatent en effet chez l'homme une augmentation similaire de la concentration plasmatique en vitamine E, que le repas soit riche (36 g) ou pauvre en lipides (3 g).

Les données relatives à l'effet des fibres alimentaires sur l'absorption de la vitamine E sont limitées et peu concluantes. Chez le chien, l'incorporation de fibres insolubles telles que la cellulose à des doses égales ou inférieures à 7% de la matière sèche (MS) ne diminue pas la digestibilité apparente des lipides. Etant donné l'étroite relation entre la digestion des lipides et celle des vitamines liposolubles, il est vraisemblable que la cellulose n'affecte pas non plus la digestibilité de la vitamine E. Des fibres mixtes, telles que la fibre de betterave, les pulpes de betteraves et les pulpes de chicorée induisent des effets variables sur la digestibilité apparente des lipides, ces effets dépendant du type de fibre et de la concentration de celles-ci. Quant aux fibres solubles, telles que la gomme

de guar, leur incorporation dans la ration à des doses de 3,4% à 6,5% de la MS entraîne une diminution de la digestibilité apparente des lipides (Diez *et al.*, 1997) et donc peut-être aussi de la vitamine E. Il est à noter que la gomme de guar ajoutée à raison de 3,5% ou 7% de la MS pendant 4 semaines réduit la concentration plasmatique en cholestérol, sans modifier la concentration plasmatique en triglycérides (Delaunoy *et al.*, 1990; Istasse *et al.*, 1990). Cet effet hypocholestérolémiant, également reconnu chez l'homme et chez le rat, pourrait être expliqué notamment par une séquestration des acides biliaires (Ebihara et Schneeman, 1989; Langkilde *et al.*, 1993). Il en résulterait une diminution de la fraction absorbée au niveau de l'iléon et du colon, perturbant ainsi le cycle entéro-hépatique et entraînant une conversion plus importante du cholestérol en acides biliaires, avec *in fine* une augmentation du prélèvement hépatique du cholestérol. La séquestration des acides biliaires serait donc une hypothèse plausible à l'effet hypocholestérolémiant des fibres solubles. Ce mécanisme expliquerait la diminution de digestibilité des lipides en présence des fibres solubles et pourrait par conséquent peut-être s'appliquer aux vitamines liposolubles et donc à la vitamine E. La séquestration des acides biliaires est néanmoins controversée. Levrat-Verny et collaborateurs (2000) ont en effet montré que l'effet hypocholestérolémiant de la gomme de guar était vraisemblablement dû à une diminution de l'absorption intestinale du cholestérol.

Enfin, il est utile de rappeler que chez le rat et chez l'homme, lorsque la dose administrée augmente, le taux d'absorption de la vitamine E diminue (Traber *et al.*, 1986; Rock *et al.*, 1999). L'absorption serait donc aussi fonction de la dose ingérée, avec une diminution de l'efficacité d'absorption lors d'augmentation des ingestions. Aucune information n'est cependant disponible pour les carnivores domestiques.

Distribution

Dans les entérocytes, la vitamine E est incorporée au sein des chylomicrons (CM) en même temps que les triglycérides, le cholestérol libre, le cholestérol estérifié, les phospho-

lipides, les apolipoprotéines, les caroténoïdes et les autres vitamines liposolubles (Muller *et al.*, 1974; Bjerneboe *et al.*, 1986; Traber *et al.*, 1986). Il semblerait que cette étape ne soit pas sélective vis-à-vis des différentes formes de vitamine E. Chez l'homme, en effet, le *RRR*- α -tocophérol, le *SRR*- α -tocophérol et le γ -tocophérol sont incorporés par l'entérocyte de manière identique dans les CM (Traber et Kayden, 1989; Traber *et al.*, 1990a). De même, Traber et collaborateurs (1986) ont montré que chez le rat, l' α - et le γ -tocophérol étaient incorporés de façon similaire. Il est cependant à noter que certaines expériences menées chez le rat donnent des résultats en sens opposé. C'est ainsi que Porsgaard et Hoy (2000) ont montré un taux d'absorption plus faible pour les tocophérols autres que α , tandis que Ikeda et collaborateurs (1996) ont démontré une absorption préférentielle des tocotriénols par rapport à l' α -tocophérol.

A partir de l'intestin grêle, les CM, chargés de vitamine E, sont transportés par la voie lymphatique et déversés dans la circulation sanguine. Ils sont ensuite transformés en CM *remnants*, ou CM résiduels, par la lipoprotéine lipase (LPL), une enzyme attachée à la surface de l'endothélium capillaire des tissus extrahépatiques (Deckelbaum *et al.*, 1992). Celle-ci hydrolyse les triglycérides et permet l'incorporation par les tissus sous-jacents des produits d'hydrolyse, c'est-à-dire les acides gras libres et le glycérol ainsi qu'une partie de l' α - et du γ -tocophérol transportés dans ces lipoprotéines (Traber *et al.*, 1985). La proportion de tocophérols directement incorporés dans les cellules n'a pas encore été déterminée à l'heure actuelle (Herrera et Barbas, 2001).

Lors de l'entrée en action de la lipoprotéine lipase, il se produit également un transfert des composants de surface et du noyau entre CM et lipoprotéines de haute densité (HDL, *High Density Lipoprotein*). C'est ainsi qu'une partie des tocophérols est transférée aux HDL pendant le catabolisme des CM. Ces tocophérols sont ensuite directement incorporés aux lipoprotéines de densité très faible (VLDL, *Very Low Density Lipoprotein*) et aux lipoprotéines de densité faible (LDL, *Low Density lipoprotein*) (Traber *et al.*, 1992b). Il est intéressant de noter que cette étape n'est pas sélective, puisque le *RRR*- α -

tocophérol, le *SRR-α*-tocophérol et le γ -tocophérol sont transférés sans discrimination aux autres lipoprotéines pendant le catabolisme des CM (Traber *et al.*, 1990a; 1992a). Les tocophérols incorporés aux LDL sont ensuite délivrés aux cellules par l'intermédiaire des récepteurs à LDL (Traber et Kayden, 1984).

La conversion des CM en CM *remnants* résulte donc en une distribution de la vitamine E fraîchement absorbée à toutes les lipoprotéines circulantes et aux tissus. Ce transfert, qui touche toutes les formes de vitamine E, semble être la seule façon pour les cellules de l'organisme de recevoir des formes de vitamine E autres que le *RRR-α*-tocophérol.

Malgré ces interactions, la majeure partie des tocophérols absorbés reste au niveau de CM *remnants*. Ceux-ci, après délipidation partielle et acquisition de l'apolipoprotéine E en provenance des HDL, sont pris en charge par les cellules parenchymateuses du foie, vraisemblablement selon un processus médié par un récepteur (Kayden et Traber, 1993).

Le devenir des différentes formes de vitamine E est alors très différent : le γ -tocophérol sera excrété dans la bile, alors que l' α -tocophérol sera majoritairement incorporé dans les VLDL naissants (Traber *et al.*, 1988 ; Traber et Kayden, 1989). Cet assemblage est assuré par l'*α-Tocophérol Transfer Protein* (α -TTP), une protéine cytosolique hépatique de 31,5 Kda, mise en évidence chez le rat (Catignani et Bieri, 1977; Sato *et al.*, 1991; Yoshida *et al.*, 1992) et chez l'homme (Arita *et al.*, 1995) qui permet l'incorporation de l' α -tocophérol au sein des VLDL, avant leur relargage dans la circulation sanguine (Traber *et al.*, 1990a; 1990c). Mowri et collaborateurs (1981) ont été parmi les premiers à montrer l'importance de cette protéine qui lie de façon spécifique l' α -tocophérol.

Chez l'homme, des études menées avec des patients souffrant d'ataxie associée à une déficience en vitamine E (AVED, *Ataxia with Vitamin E Deficiency*) ont permis d'élucider partiellement le rôle joué par cette protéine. L'AVED est une maladie neurodégénérative autosomale récessive, causée par des mutations dans le gène codant pour l' α -TTP (Ben Hamida *et al.*, 1993; Ouachi *et al.*, 1995). Chez les patients atteints (P-

AVED), l'absorption intestinale de la vitamine E se déroule de façon tout à fait normale, de même que la formation des CM et leur catabolisme, mais une anomalie relative à l' α -TTP rend défectueuse l'incorporation intra-hépatique de la vitamine E au sein des VLDL, ce qui conduit à des concentrations plasmatiques en vitamine E très faibles et à un schéma de distribution particulier. Lorsqu'une dose orale d'acétate d' α -tocophérol marqué (d_6 -*RRR-α*-tocophérol acétate) est administrée à des P-AVED et à des sujets sains, la concentration plasmatique en α -tocophérol augmente pendant les 12 premières heures dans les 2 catégories. Cet intervalle de temps correspond à la durée maximale de sécrétion des CM après un repas riche en graisses. Après 12 heures, la concentration plasmatique en α -tocophérol commence à diminuer chez les P-AVED, alors qu'elle continue à augmenter chez les sujets sains. Pendant la période de 36 à 96 heures, elle diminue dans les 2 groupes, tout en restant largement plus basse chez les P-AVED. Des évolutions identiques sont observées pour les concentrations en α -tocophérol au sein des 3 classes de lipoprotéines et dans les CM. En effet, une augmentation de la concentration se produit au cours des 12 premières heures dans chaque classe. Après ce délai, des différences apparaissent entre P-AVED et sujets sains. Les concentrations commencent à chuter chez les P-AVED alors qu'elles continuent à augmenter chez les individus sains, et ce jusqu'à 24h. De 36 à 96 heures, les concentrations diminuent dans les 2 groupes, avec des valeurs, pour les P-AVED, qui sont très inférieures à celles des individus sains. Etant donné que l'évolution des concentrations dans le plasma et dans les lipoprotéines chez les P-AVED est identique à celle des sujets sains pendant les 12 premières heures, on peut affirmer que l'absorption de la vitamine E, de même que sa distribution dans les différentes classes de lipoprotéines à partir des CM se déroulent de façon tout à fait normale. Par contre, la comparaison entre sujets sains et P-AVED au moment où la concentration en α -tocophérol a atteint une valeur maximale dans le plasma et dans chaque classe de lipoprotéines a permis de démontrer que l'incorporation de l' α -tocophérol au sein des VLDL était défectueuse chez les P-AVED (Traber *et al.*, 1990c). En effet, il

apparaît que chez les P-AVED, le pic de concentration en α -tocophérol est atteint simultanément au sein de chaque classe de lipoprotéine et dans le plasma (t_{max}). Ce pic est similaire au t_{max} des CM. Par contre, chez les sujets sains, les valeurs de t_{max} respectent l'ordre :

$$CM < VLDL \leq LDL \cong HDL.$$

Donc, chez les sujets sains, la concentration en α -tocophérol atteint un maximum d'abord au sein des CM et seulement par la suite dans les VLDL, LDL et HDL. Ces modalités d'apparition correspondent aux 2 phases principales du métabolisme de la vitamine E, l'absorption avec incorporation dans les CM et la sécrétion par le foie de l' α -tocophérol dans les VLDL.

Par ailleurs, des études réalisées à nouveau chez des patients souffrant d'AVED ont permis à Traber et collaborateurs (1990a; 1990b) d'affirmer que l' α -TTP incorpore préférentiellement le stéréoisomère *RRR-α*-tocophérol aux VLDL. Il existe donc non seulement une discrimination entre les différentes formes de vitamine E, mais également une distinction entre stéréoisomères. Ces observations sont corroborées par les expériences réalisées par Hosomi et collaborateurs (1997). L' α -TTP lie de façon spécifique l' α -tocophérol et présente en plus une affinité particulière pour le stéréoisomère *RRR*. Hosomi et collaborateurs (1997) ont, en effet, étudié l'affinité de différents analogues de la vitamine E pour l' α -TTP. Sur base d'une affinité du *RRR-α*-tocophérol à 100%, les affinités relatives sont de 38,1% pour le β -tocophérol, 8,9% pour le γ -tocophérol, 1,6% pour le δ -tocophérol, 10,5% pour le *SRR-α*-tocophérol, 12,4% pour l' α -tocotriénol et 9,1% pour le trolox. Le trolox est un analogue α -tocophérol sans chaîne latérale avec un groupement carboxyle à la place de la chaîne phytyle. Ces résultats suggèrent que la présence de 3 groupements méthyles sur le cycle chromanol est importante pour la reconnaissance par l' α -TTP, mais aussi que le groupement méthyle en position 5 est spécialement important, au vu de la différence d'affinité entre le β -tocophérol et le γ -tocophérol. Ces résultats montrent aussi l'influence de la chaîne latérale : le *SRR-α*-tocophérol, l' α -tocotriénol et le trolox présentant une affinité relative pour l' α -TTP de l'ordre de 10%. L' α -TTP reconnaît donc la structure de la chaîne latérale (α -tocophérol *versus*

α -tocotriénol) ainsi que son orientation (*RRR*- α -tocophérol *versus* *SRR*- α -tocophérol). On notera que le *trolox* possède toujours 10 % d'affinité pour l' α -TTP.

Hosomi et collaborateurs (1997) ont par ailleurs constaté que ces pourcentages d'affinité relative étaient en corrélation avec l'activité biologique des molécules, un fait déjà rapporté par Catignani et Bieri (1977). Ainsi donc, il existe une relation linéaire entre l'affinité relative du composé pour l' α -TTP et son activité biologique telle que mesurée par test. En effet, l'activité biologique des différentes formes de vitamine E a été déterminée en mesurant la quantité de chaque forme de vitamine E nécessaire pour prévenir les symptômes de carence dans un modèle expérimental, tel que le test d'hémolyse des globules rouges ou plus fréquemment, le test de résorption-gestation chez le rat (Bunyan *et al.*, 1961 ; Leth et Sondergaard, 1977 ; 1983). En 1998, Burton et collaborateurs ont montré que le *RRR*- α -tocophérol possède l'activité biologique la plus élevée en raison de l'enrichissement préférentiel des VLDL en *RRR*- α -tocophérol grâce à l' α -TTP et donc de sa distribution aux autres lipoprotéines et *in fine* aux tissus.

Par ailleurs, il faut remarquer que l'activité anti-oxydante des différentes formes de vitamine E n'est pas corrélée avec leur activité biologique. C'est ainsi que le γ -tocophérol possède la moitié de l'activité anti-oxydante de l' α -tocophérol, mais seulement le 1/10^e de son activité biologique (Bunyan *et al.*, 1961 ; Burton et Ingold, 1986). Une telle situation peut paraître paradoxale puisque l'organisme éliminerait une partie importante du γ -tocophérol alors qu'il possède une activité anti-oxydante non négligeable.

Le mécanisme par lequel l' α -TTP incorpore l' α -tocophérol dans les lipoprotéines plasmatiques n'est pas encore complètement élucidé. Il semble que l' α -TTP ne soit pas impliquée dans le transfert de l' α -tocophérol aux VLDL naissants durant leur formation, mais permettrait plutôt l'incorporation de l' α -tocophérol aux VLDL après que ceux-ci aient été sécrétés dans les espaces sinusoides du foie, avant l'entrée dans la circulation sanguine proprement dite (Arita *et al.*, 1997).

Il apparaît donc que l' α -TTP est une protéine hépatique, qui se lie de façon stéréosélective au *RRR*- α -tocophérol et qui, par conséquent, se présente comme un facteur critique pour la détermination des taux plasmatiques des différentes formes de tocophérols. Cette régulation de l' α -tocophérol plasmatique par l' α -TTP a des implications évidentes au niveau de la supplémentation des sujets sains en vitamine E. Puisque l' α -tocophérol nécessite l' α -TTP pour être inséré aux VLDL, tout supplément de vitamine E qui dépasse la capacité de transfert de la protéine n'est pas sécrété dans le plasma mais excrété dans la bile, tout comme toutes les autres formes de vitamine E. Ce mécanisme est à la base de la relative sécurité de cette vitamine (Bendich et Machlin, 1988) par rapport aux vitamines A et D, qui sont stockées dans le foie. Les chiffres qui suivent illustrent bien ce phénomène de régulation. Chez la femme américaine ménopausée de 50 à 79 ans, l'ingestion journalière moyenne de vitamine E par les aliments est de 10 mg, principalement sous forme de γ -tocophérol. En cas de supplémentation par des complexes multivitaminés contenant généralement de l'*all-rac*- α -tocophérol, la dose ingérée passe à 30 mg/jour et on observe alors une élévation de 26 % de la teneur en α -tocophérol sérique. Lorsque la prise journalière consiste en un supplément spécifique en vitamine E, généralement à raison de 400 mg, l'augmentation de la concentration sérique est de 84 % (White *et al.*, 2001). Par ailleurs, des études expérimentales ont montré qu'une dose de 800 mg/jour multipliait la concentration en α -tocophérol par 2 (Farrell et Bieri, 1975 ; Willett *et al.*, 1983). Burton et collaborateurs (1998) ont également mesuré l'effet sur la concentration plasmatique en α -tocophérol de suppléments dosés à 30 et à 300 mg, d'un mélange en proportions égales de *RRR*- α -tocophérol et *all-rac*- α -tocophérol. La dose de 30 mg était similaire à la quantité observée dans les complexes multi-vitaminés et celle de 300 mg comparable à la dose présente dans les capsules de vitamine E. Les concentrations plasmatiques en α -tocophérol n'augmentèrent que très légèrement lors de la prise du supplément de 30 mg, qu'il s'agisse d'une administration unique ou d'une administration répétée pendant une période de 8 jours consécutifs. Le

supplément de 300 mg provoqua, quant à lui, une augmentation de la concentration plasmatique en α -tocophérol de 50 % lors d'administration unique et de 100 % lors d'une prise pendant 8 jours successifs. Les résultats des différents auteurs convergent tous, l'augmentation de la dose de vitamine E ingérée n'entraînant pas d'augmentation proportionnelle de la concentration plasmatique. Cette absence d'augmentation linéaire dose-dépendante de la concentration plasmatique en vitamine E reflète ainsi la redistribution par le foie de la vitamine E fraîchement absorbée, plutôt que la diminution de son efficacité d'absorption.

Libérés dans la circulation sanguine et chargés de *RRR*- α -tocophérol, les VLDL sont catabolisés par la LPL, ce qui permet l'incorporation dans les tissus sous-jacents d'une partie des produits d'hydrolyse des triglycérides et de la vitamine E (Traber *et al.*, 1985 ; Gotto *et al.*, 1986 ; Esterbauer *et al.*, 1992). La LPL permet également le transfert de composants de surface des VLDL, dont notamment la vitamine E, vers les HDL. L' α -tocophérol est alors spontanément transféré depuis les HDL vers les autres lipoprotéines (Traber *et al.*, 1992b). Partiellement délipidés, les VLDL résiduels, appelés aussi lipoprotéines de densité intermédiaire ou IDL, peuvent soit retourner vers le foie, soit être convertis en LDL (Parhofer *et al.*, 1991 ; Esterbauer *et al.*, 1992). Par conséquent, le *RRR*- α -tocophérol peut suivre différentes voies : transfert aux HDL durant la lipolyse, circulation avec le noyau des VLDL pendant leur transformation en LDL, ou retour au foie, intégré aux IDL (figure 4). Les LDL, quant à eux, sont prélevés de la circulation sanguine par les cellules selon un processus médié par un récepteur. La plus grande concentration de récepteurs à LDL se rencontrent dans le foie, puisque environ 75 % des LDL sont retirés du courant sanguin à ce niveau (Esterbauer *et al.*, 1992).

Bien que les concentrations en *RRR*- α -tocophérol semblent varier relativement lentement, le turnover de la vitamine E est rapide, un recyclage presque complet du pool plasmatique de *RRR*- α -tocophérol se produisant journalièrement. En effet, le *RRR*- α -tocophérol quitte rapidement le plasma, mais est incorporé aux VLDL

et resécrété dans le plasma, ce qui se traduit par une disparition apparemment lente du *RRR-α*-tocophérol plasmatique alors que le taux de réincorporation dans le plasma est de 74 μmol/jour ou 3 μmol/heure, sur base d'une quantité plasmatique de 100 μmole d'*α*-tocophérol (Traber *et al.*, 1994).

Concentrations en vitamine E dans les lipoprotéines

Approximativement la moitié de l'*α*-tocophérol plasmatique est présent dans les LDL et l'autre moitié est dis-

tribuée entre les VLDL et les HDL (Romanchik *et al.*, 1995). Selon Esterbauer et collaborateurs (1992), la quantité d'*α*-tocophérol présent dans les LDL est de $11,58 \pm 3,34$ nmole/mg d'apolipoprotéine B (apo B), soit en moyenne 6,37 molécules d'*α*-tocophérol par particule de LDL. Le contenu en vitamine E des LDL varie d'un individu à l'autre et des valeurs de 3 à 15 molécules d'*α*-tocophérol/particule de LDL sont observées. Le *γ*-tocophérol des LDL est présent en quantités beaucoup plus faibles, puisque sa concentration s'élève à $0,93 \pm 0,36$ nmole/mg d'apo

B, soit 0,51 molécules de *γ*-tocophérol/particule de LDL. La concentration en vitamine E au sein des LDL augmente avec celle des acides gras polyinsaturés (AGPI) selon la relation :

$$y = 0,0034x + 1,98$$

où y est le nombre de moles d'*α*-tocophérol/mole de LDL et x est le nombre de moles d'AGPI/mole de LDL. Ainsi, le ratio AGPI/vitamine E est en moyenne de 218:1, ce qui signifie que dans une particule de LDL, 1 molécule de vitamine E doit protéger à peu près 200 molécules d'AGPI contre l'oxydation (Esterbauer *et al.*, 1991). Selon Romanchik et collaborateurs (1995), les concentrations en *α*-tocophérol au sein des différentes classes de lipoprotéines sont de $0,71 \pm 0,15$ molécules d'*α*-tocophérol/particule de HDL, 12 ± 5 molécules/particule de LDL et 145 ± 73 molécules/particule de VLDL. D'après Parks et collaborateurs (2000), ce nombre serait d'environ 65 molécules d'*α*-tocophérol/particule de VLDL et résulterait du plus grand volume des particules de VLDL.

La distribution de la vitamine E au sein des différentes lipoprotéines plasmatiques peut être modifiée par le régime alimentaire. Parks et collaborateurs (2000) ont mesuré l'effet de la consommation d'un régime pauvre en graisses et riche en hydrates de carbone (15% de l'énergie apportée par les lipides et 69% par les hydrates de carbone) par rapport à un régime témoin (35% de l'énergie apportée par les lipides et 49% par les hydrates de carbone) pendant plusieurs semaines. L'administration d'un régime pauvre en graisses provoque une augmentation des triglycérides plasmatiques et une augmentation du nombre de particules de VLDL, sans modification du nombre de molécules de triglycérides par particule de VLDL. Au niveau de la vitamine E, aucune augmentation de la concentration plasmatique n'est constatée, mais une modification de la distribution de la vitamine E au sein des lipoprotéines plasmatiques peut être observée, avec une augmentation du pourcentage de vitamine E présente dans la fraction VLDL, sans modification du nombre de molécules de vitamine E par particule de VLDL. Ceci suggère que le transport de la vitamine E à partir du foie *via* les VLDL et hors des VLDL durant la lipolyse serait sous le

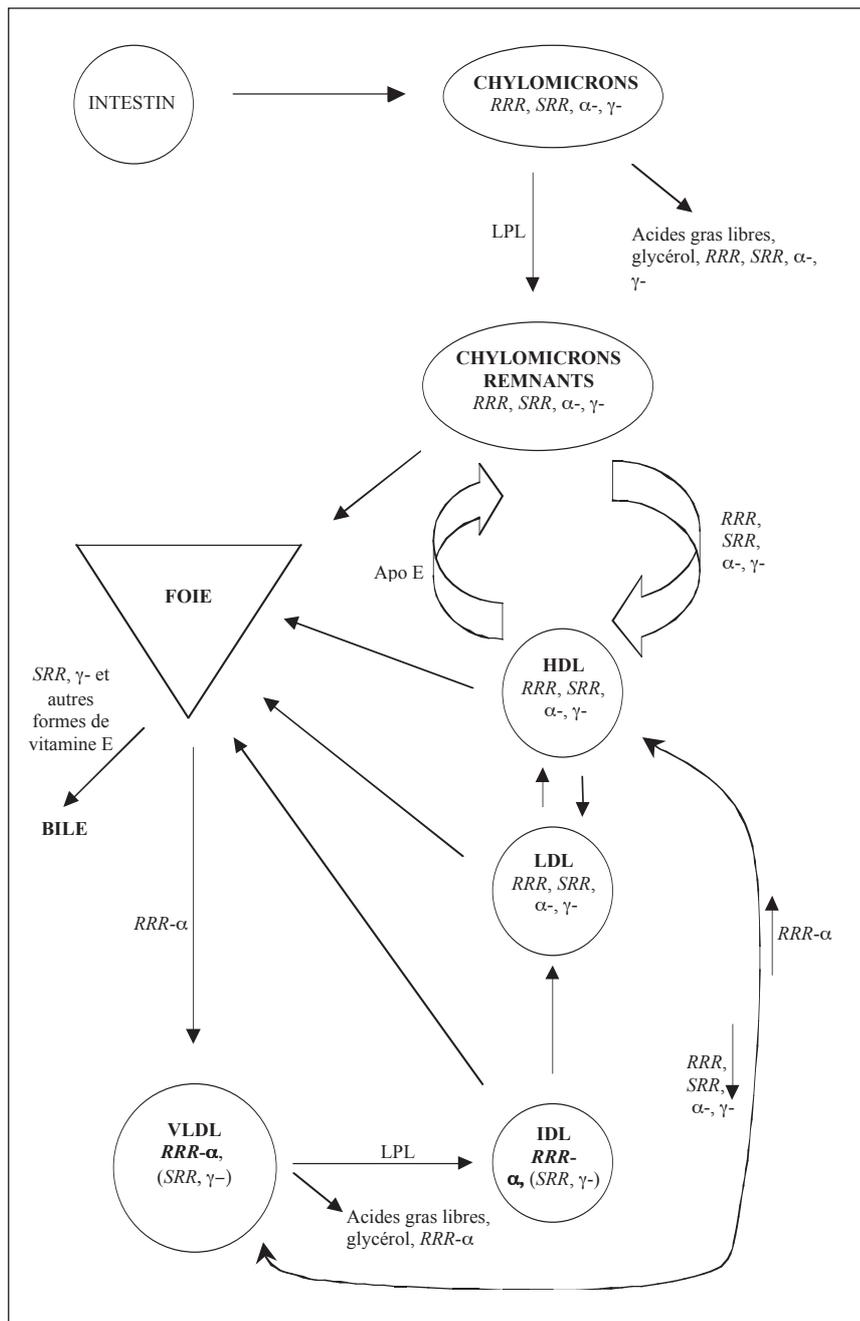


Figure 1 : Transport de la vitamine E au sein des lipoprotéines plasmatiques chez l'homme (d'après Kayden et Traber, 1993 ; Herrera et Barbas, 2001)

contrôle du métabolisme des triglycérides.

Concentrations en vitamine E dans le plasma et facteurs de variation

Chez l'homme, la concentration plasmatique en α -tocophérol est généralement de l'ordre de 20 à 35 $\mu\text{mole/l}$ (ou 4,5 à 6,0 μmole d' α -tocophérol par mmole de cholestérol), avec une moyenne de 25 $\mu\text{mole/l}$. Le volume sanguin moyen étant approximativement de 4 litres, la quantité moyenne d' α -tocophérol dans la sang est donc de 100 μmole . La concentration en γ -tocophérol est approximativement 5 à 15 % de celle en α -tocophérol, et les concentrations en α -tocotriénol, γ -tocotriénol et δ -tocotriénol restent en-dessous de 1 $\mu\text{mole/l}$, même après supplémentation (O'Byrne *et al.*, 2000).

Chez les carnivores domestiques, les concentrations plasmatiques sont du même ordre de grandeur et varient, selon les auteurs, approximativement de 42 à 86 $\mu\text{mole/l}$ chez le chien (18 à 36 $\mu\text{g/ml}$) et de 33 à 39 $\mu\text{mole/l}$ chez le chat (14 à 16 $\mu\text{g/ml}$) (tableau I). Tout comme chez l'homme, une augmentation de l'ingestion de vitamine E est responsable d'une augmentation de la concentration en vitamine E plasmatique. Jewell et collaborateurs (2000) constatent en effet chez le chien une augmentation de 26 % de la concentration sérique lorsqu'ils doublent les apports en vitamine E et une augmentation de 40 % lorsque ces apports sont multipliés par 4. En 2002, ces mêmes auteurs constatent une augmentation de la concentration sérique de 61 % lorsqu'ils triplent la dose de vitamine E administrée. Des effets semblables sont observés chez le chat (tableau II).

Chez l'homme, différents facteurs peuvent influencer la concentration plasmatique en α -tocophérol. Il s'agit de l'âge, du sexe, de la race ou l'appartenance ethnique, de la teneur en cholestérol sérique et en triglycérides, de la proportion d'énergie provenant des lipides dans la ration, de la quantité d' α -tocophérol ingérée, de l'utilisation de suppléments nutritionnels et de l'indice de masse corporelle (Hebert *et al.*, 1994; Rock *et al.*, 1999 ; White *et al.*, 2001). D'après White et collaborateurs (2001), l'ingestion de suppléments nutritionnels de vitamine E constitue le facteur le plus déterminant pour le niveau sérique de

Tableau I : Concentrations plasmatiques ou sériques en vitamine E chez les carnivores domestiques selon différents auteurs

Espèce	Race(s)	Auteurs	Concentration plasmatique/sérique en vitamine E ($\mu\text{g/ml}$)	Concentration plasmatique/sérique en vitamine E ($\mu\text{mole/l}$) ¹
Chien	Beagle	Pillai <i>et al.</i> , 1993	18,4 à 31,3	42,7 à 72,7
	Beagle	Jewell <i>et al.</i> , 2000	27,30 à 36,74	63,49 à 85,44
	Beagle	Jewell <i>et al.</i> , 2002	26,7 \pm 2,2	62,1 \pm 5,1
	Nordique	Hinchcliff <i>et al.</i> , 2000	20,1 \pm 2,6	46,7 \pm 6,0
	variées	McLellan <i>et al.</i> , 2002	20,15 \pm 7,1	46,86 \pm 16,5
Chat	ND ²	Jewell <i>et al.</i> , 2000	14,55 à 16,52	33,84 à 38,42
	poils courts	Jewell <i>et al.</i> , 2002	15,1 \pm 1,3	35,1 \pm 3,0

¹ La concentration plasmatique/sérique en vitamine E exprimée en $\mu\text{mole/l}$ s'obtient en divisant la concentration plasmatique/sérique exprimée en $\mu\text{g/ml}$ par 430 soit la masse moléculaire de la vitamine E et en multipliant par 1000.

² ND = non déterminé

tocophérols. Lors de supplémentation en α -tocophérol, une concentration plus élevée en α -tocophérol et plus faible en γ -tocophérol peut en effet être observée. Par exemple, une femme ingérant journalièrement une dose de 400 mg ou plus de compléments en vitamine E présente une augmentation de sa concentration sérique en α -tocophérol de 84 % et une diminution de celle en γ -tocophérol de 72 %. Par ailleurs, il existe une association significative mais faible, entre l' α -tocophérol alimentaire, c'est-à-dire l' α -tocophérol présent dans les aliments et la concentration sérique en α -tocophérol, ainsi qu'entre le γ -tocophérol alimentaire et le γ -tocophérol sérique. L' α et le γ -tocophérol sérique présentent en outre une forte corrélation négative entre eux. Le cholestérol sérique et les triglycérides sont fortement corrélés de façon positive avec l' α -tocophérol sérique et un peu plus modérément avec le γ -tocophérol. D'après Rock et collaborateurs (1999), une augmentation de 10 % de la concentration en cholestérol est associée à une augmentation de 10 % de la concentration sérique en α -tocophérol. L'obésité, mesurée *via* l'indice de masse corporelle, semble elle aussi présenter une forte corrélation avec les concentrations sériques en tocophérols. White et collaborateurs (2001) ont constaté qu'un indice de masse corporelle plus élevé était associé à des concentrations plus faibles en α -tocophérol et plus élevées en γ -tocophérol. Par ailleurs, une corrélation positive existe entre l'ingestion de suppléments nutritionnels de vitamine C et le taux sérique en α -toco-

phérol, alors que cette corrélation est négative pour le γ -tocophérol (White *et al.*, 2001). L'effet de l'ingestion de suppléments en caroténoïdes est, quant à lui, assez controversé. Selon certains auteurs, la supplémentation en β -carotène conduirait à une diminution de la concentration plasmatique en α -tocophérol (Xu *et al.*, 1992), alors que pour d'autres, elle serait associée à une augmentation de celle-ci (White *et al.*, 2001). Selon White et collaborateurs (2001), une corrélation positive serait également observée entre le rétinol, la β -crytoxanthine, le groupe lutéine – zéaxanthine et l' α -tocophérol tandis que la corrélation serait négative avec le γ -tocophérol. Les effets de l' α -carotène et du lycopène seraient, quant à eux, moins prononcés. L'âge ne semble pas avoir d'effet spécifique sur les concentrations en tocophérols. Il a, par contre, un effet indirect par l'augmentation de la probabilité d'ingestion de suppléments vitaminiques (White *et al.*, 2001). Très peu d'informations sont disponibles sur l'effet de l'appartenance ethnique. L'ethnie hispanique présente des concentrations en γ -tocophérol plus faibles, mais ceci pourrait être le reflet d'une alimentation différente, par exemple moins riche en γ -tocophérol (White *et al.*, 2001). Selon Rock et collaborateurs (1999), le sexe féminin présente des concentrations en α -tocophérol plus faibles que le sexe masculin. Enfin, il faut constater que le pourcentage d'énergie provenant des matières grasses dans le régime est inversement lié à la concentration sérique en α -tocophérol (Rock *et al.*, 1999).

Tableau II : Effet de la supplémentation en vitamine E sur les concentrations sériques en α -tocophérol chez les carnivores domestiques

Auteurs	Espèce	Groupes	Dose de vitamine E administrée (α -tocophérol acétate) (UI/kg d'aliment)	Dose de vitamine E administrée exprimée en % par rapport à la dose des groupes témoins	Concentration sérique initiale en vitamine E (μ g/ml)	Concentration sérique finale en vitamine E (μ g/ml)	Différence en %
Jewell <i>et al.</i> , 2000	Chien	Témoin ^a	153	100	36,74	34,60 ^k	-
		1 ^b	293	192	27,30 ^l	34,43 ^k	+ 26,1
		2 ^b	445	291	30,62 ^j	39,67 ^k	+ 29,6
		3 ^b	598	391	33,04 ⁱ	46,26 ^k	+ 40,0
	Chat	Témoin ^c	98	100	14,55	14,80 ^k	-
		1 ^d	248	253	14,95 ⁱ	17,73 ^k	+ 18,6
		2 ^d	384	392	16,52 ^j	22,50 ^k	+ 36,2
		3 ^d	540	551	15,95 ⁱ	25,56 ^k	+ 60,3
Jewell <i>et al.</i> , 2002	Chien	Témoin ^e	217	100	26,7 ^j	24,8 ^l	-
		1 ^f	654	301	26,1 ^j	42,0 ^l	+ 60,9
	Chat	Témoin ^g	86	100	15,1 ^j	12,1 ^l	-
		1 ^h	709	824	15,5 ^j	29,7 ^l	+ 91,6

^a Hill's Science Diet Canine Maintenance, sec. Teneur en vitamine E de 153 UI/kg d'aliment.

^b Hill's Science Diet Canine Maintenance, sec, avec supplément d'acétate d' α -tocophérol. Les teneurs totales en vitamine E sont respectivement de 293, 445 et 598 UI/kg de ration pour les groupes 1, 2 et 3.

^c Hill's Science Diet Feline Maintenance, sec. Teneur en vitamine E de 98 UI/kg d'aliment.

^d Hill's Science Diet Feline Maintenance, sec, avec supplément d'acétate d' α -tocophérol. Les teneurs totales en vitamine E sont respectivement de 248, 384 et 540 UI/kg de ration pour les groupes 1, 2 et 3.

^e Pedigree Mealtime Small Crunchy Bites, Waltham. Teneur en vitamine E de 217 UI/kg d'aliment.

^f Hill's Science Diet Sensitive Skin Canine Adult. Teneur en vitamine E de 654 UI/kg d'aliment.

^g Purina Cat Chow. Teneur en vitamine E de 86 UI/kg d'aliment.

^h Hill's Science Diet Sensitive Skin Feline Adult. Teneur en vitamine E de 709 UI/kg d'aliment.

ⁱ Concentration sérique moyenne en vitamine E mesurée dans les groupes 1, 2 et 3 à la fin de la période pré-test de 2 semaines pendant laquelle tous les animaux ont été nourris avec l'aliment du groupe témoin.

^j Concentration sérique moyenne en vitamine E mesurée dans les groupes Témoin et 1 à la fin de la période pré-test de 3 semaines pendant laquelle tous les animaux ont été nourris avec l'aliment du groupe Témoin.

^k Concentration sérique moyenne en vitamine E mesurée dans les groupes Témoin, 1, 2 et 3 à la 6e semaine de l'expérience.

^l Concentration sérique moyenne en vitamine E mesurée dans les groupes Témoin et 1 au 56e jour de l'expérience.

Distribution et stockage dans les tissus

Les mécanismes qui régulent la concentration en vitamine E au sein des tissus périphériques sont jusqu'à présent assez peu connus, bien que l'on sache que l'apport en α -tocophérol aux tissus est largement dépendant des mécanismes délivrant les lipides à ces tissus (Traber et Kayden, 1984; Traber *et al.*, 1985).

Il faut néanmoins remarquer qu'une protéine liant l' α -tocophérol a récemment été décrite (Zimmer *et al.*, 2000). Cette protéine, appelée hTAP, pour *human Tocopherol-Associated Protein*, serait largement exprimée dans les tissus humains, avec des niveaux élevés dans le foie, le cerveau et la prostate, et pourrait peut-être jouer un rôle dans la régulation de la concentration en α -tocophérol tissulaire.

Par ailleurs, Hosomi et collaborateurs

(1998) ont démontré l'existence d'une α -TTP dans le cerveau de rats. Il est utile de rappeler que chez l'homme, des mutations dans le gène codant pour l' α -TTP induisent un syndrome neurologique, l'AVED, qui se caractérise par une ataxie progressive, une aréflexie, une dysarthrie, une perte sensorielle et des symptômes pyramidaux. Le fait que la carence en vitamine E soit liée à des symptômes neurologiques a conduit Hosomi et ses collaborateurs (1998) à supposer que la vitamine E devait jouer un rôle important dans le système nerveux central et à rechercher une α -TTP dans le cerveau. Ils ont ainsi examiné la distribution tissulaire de cette protéine chez des rats et ont découvert qu'elle existait en concentrations très faibles, mais néanmoins détectables, dans d'autres tissus que le foie. On la trouve donc dans le cerveau au sein des cellules gliales de Bergmann. Bien que le rôle de cette

α -TTP dans la modulation des fonctions cellulaires neuronales doive encore être déterminé, il est vraisemblable qu'elle agit au sein de ces cellules comme au niveau du foie. Ces cellules, localisées entre les cellules géantes de Purkinje du cervelet, possèdent des prolongements qui s'insinuent jusque la membrane basale des vaisseaux sanguins. Elles captent donc la vitamine E à partir des vaisseaux sanguins, la sécréteraient à l'aide de l' α -TTP et fourniraient ainsi notamment les cellules cérébelleuses de Purkinje en vitamine E. La perte d'une α -TTP fonctionnelle chez les patients AVED altérerait donc le transport de la vitamine E aux cellules de Purkinje, avec pour conséquences le développement de lésions oxydatives au sein de ces neurones.

En 1999, Copp et collaborateurs ont tenté de mettre en évidence l' α -TTP dans le cerveau humain au moyen d'une technique immunohisto-

mique chez des patients atteints de différentes maladies neurologiques caractérisées par le développement de dommages oxydatifs (maladie d'Alzheimer, syndrome de Down et AVED), chez des patients atteints de maladies associées à des taux faibles en vitamine E (cholestase et abêtalipoprotéïnémie) et chez des sujets sains. Ils ont ainsi clairement démontré la présence dans le cerveau de l' α -TTP chez les sujets malades. L'enzyme est sous une forme mutée chez les patients AVED et sous sa forme originale chez les autres patients. Par contre, ils n'ont pas pu mettre en évidence l' α -TTP dans le cerveau des sujets sains. L'absence de détection dans les tissus cérébraux normaux est plus que probablement due à un faible niveau d'expression de l' α -TTP (concentrations faibles et nombre de cellules cérébrales exprimant l' α -TTP limité) et à un manque de sensibilité des méthodes utilisées. Chez les patients AVED, l' α -TTP, identifiée dans les cellules de Purkinje, mutée et vraisemblablement très peu fonctionnelle, serait régulée à la hausse, en réponse au stress oxydatif associé à l'état de carence en vitamine E. Ce stress oxydatif serait également responsable de l'augmentation de l' α -TTP au sein des cellules de Purkinje (et des cellules de l'hippocampe pour les patients Alzheimer et Down) chez les patients cholestasiques, abêtalipoprotéïnémiques, et chez les patients atteints d'Alzheimer et de syndrome de Down. L' α -TTP est donc bien présente dans le cerveau humain, mais à des concentrations beaucoup plus faibles que celles observées au niveau hépatique (Copp *et al.*, 1999).

Des expériences sur le gène responsable de la synthèse de l' α -TTP ont été réalisées chez la souris, en comparant des souris qui expriment l' α -TTP (*Ttpa*^{+/+}) avec des souris qui en sont génétiquement incapables (*Ttpa*^{-/-}) (Leonard *et al.*, 2002). Leonard et collaborateurs montrent ainsi que les animaux qui n'expriment pas l' α -TTP ont des concentrations plasmatiques faibles (tout comme les patients atteints d'AVED), mais aussi des concentrations tissulaires très basses. Dans la plupart des tissus analysés chez les souris *Ttpa*^{-/-}, les concentrations en α -tocophérol représentent en effet 2 à 20% de celles observées chez les souris *Ttpa*^{+/+}. L' α -TTP est donc nécessaire non seu-

lement pour maintenir les concentrations plasmatiques en α -tocophérol, mais aussi pour garantir les concentrations tissulaires. De plus, le ratio tissulaire *RRR*- α -tocophérol/*all-rac*- α -tocophérol est proche de 2 chez les souris *Ttpa*^{+/+}, alors qu'il n'est que de 1 chez les *Ttpa*^{-/-}. Ceci démontre donc en premier lieu que les concentrations plasmatiques en α -tocophérol sont régulées par l' α -TTP et que cette protéine sécrète préférentiellement le *RRR*- α -tocophérol dans le plasma. D'autre part, chez les souris qui expriment l' α -TTP, l'enrichissement tissulaire en *RRR*- α -tocophérol semble être le résultat d'une prise non spécifique de l' α -tocophérol du plasma, caractérisé lui aussi par un ratio *RRR*- α -tocophérol:*all-rac*- α -tocophérol de 2:1. Au cours de ces expériences, aucun enrichissement en *RRR*- α -tocophérol n'a été constaté au sein des tissus de souris *Ttpa*^{-/-}. Ce résultat est assez surprenant, puisque la hTAP, exprimée dans de nombreux tissus, lierait préférentiellement l' α -tocophérol et serait impliquée dans le transport intercellulaire de la vitamine E (Zimmer *et al.*, 2000). Le cerveau des animaux *Ttpa*^{-/-} est particulièrement sensible à la déplétion en vitamine E. Moins de 2% de l' α -tocophérol présent dans le cerveau des animaux *Ttpa*^{+/+} a été détecté chez les souris *Ttpa*^{-/-}. Ces résultats confirment l'existence de l' α -TTP dans le cerveau. Le foie et la vésicule biliaire, quant à eux, présentent respectivement des taux de 39% et 42%. Ces pourcentages élevés sont dus au fait que ces 2 organes sont les voies d'élimination de la vitamine E. Il est intéressant de constater que les 2 tissus connus pour exprimer une α -TTP, le foie et le cerveau, ont des concentrations en α -tocophérol très différentes : l' α -TTP hépatique exporterait donc l' α -tocophérol, alors qu'il semblerait que l' α -TTP cérébrale agisse pour empêcher l'exportation de l' α -tocophérol. Enfin, les concentrations en α -tocophérol rencontrées au sein du tissu adipeux et des glandes surrénales chez les souris *Ttpa*^{-/-} sont de 5 à 40 fois plus élevées que celles de la plupart des autres tissus. Etant donné que l'approvisionnement tissulaire en α -tocophérol chez ces animaux dépend du catabolisme des CM, les concentrations devraient être identiques pour les différents tissus. Les concentrations plus élevées au sein du tissu adipeux pourraient être la conséquence d'une libération plus lente de l' α -

tocophérol, vraisemblablement à cause du contenu plus élevé en graisse.

La vitamine E est stockée dans de nombreux organes. Chez le rat, le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux contiennent environ 90% de la quantité totale d' α -tocophérol tissulaire mesurée dans 10 organes. Les concentrations en α -tocophérol mesurées dans les différents organes ainsi que les quantités totales par organe sont les suivantes : 34,8 nmole/g de tissu ou 425 nmoles pour le foie, 5,1 nmole/g de tissu ou 622 nmole pour le muscle, 10,4 nmole/g de tissu ou 319 nmole pour le tissu adipeux, 169 nmole/g de tissu ou 12 nmole pour les glandes surrénales, 29,4 nmole/g de tissu ou 58 nmole pour les reins, 20,2 nmole/g de tissu ou 9,3 nmole pour le cœur et 3,7 nmole/g de tissu ou 2,3 nmole dans le cerveau. Les glandes surrénales présentent ainsi la plus forte concentration en α -tocophérol par gramme de tissu, alors que le cerveau présente la concentration la plus faible (Bjorneboe *et al.*, 1986).

Le taux d'incorporation de la vitamine E fraîchement absorbée par les différents tissus est variable. Certains tissus présentent un turnover rapide, tels que le plasma, les globules rouges et le foie ; d'autres, par contre, ont un turnover particulièrement lent. C'est le cas pour le tissu musculaire, le cerveau et la moëlle épinière (Traber et Sies, 1996).

Aucun organe ne peut être considéré comme un lieu de stockage de la vitamine E, avec une libération sur demande de celle-ci. D'après Traber et Kayden (1987), les quantités de tocophérol présentes chez l'homme dans le tissu adipeux, le foie et le plasma sont respectivement d'environ 4 mmole, 0,07 nmole et 40 μ mole. Le tissu adipeux contient donc la majeure partie des tocophérols corporels. Par ailleurs, la vitamine E présente dans celui-ci est localisée à 99% au sein des gouttelettes lipidiques des adipocytes (Traber et Kayden, 1987) et n'est pas directement mobilisable (Schaefer *et al.*, 1983). Le tissu adipeux ne constitue donc pas une réserve de vitamine E disponible immédiatement en cas de régime carencé en vitamine E.

Enfin, Burton et collaborateurs (1998) ont constaté que la proportion de γ -tocophérol dans certains tissus

Tableau III: Facteurs de conversion des unités internationales de vitamine E¹ en α -tocophérol² (mg) (Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, 2000)

	Facteurs de conversion USP ³		Facteurs de conversion molaire ⁴	Facteur de conversion en α -tocophérol ⁵
	UI/mg	mg/UI	μ mole/UI	mg/UI
Vitamine E synthétique et esters				
<i>all-rac</i> - α -tocophérol acétate	1,00	1,00	2,12	0,45
<i>all-rac</i> - α -tocophérol succinate	0,89	1,12	2,12	0,45
<i>all-rac</i> - α -tocophérol	1,10	0,91	2,12	0,45
Vitamine E naturelle et esters				
<i>RRR</i> - α -tocophérol acétate	1,36	0,74	1,56	0,67
<i>RRR</i> - α -tocophérol succinate	1,21	0,83	1,56	0,67
<i>RRR</i> - α -tocophérol	1,49	0,67	1,56	0,67

1 Le terme unité internationale (UI) fait allusion aux unités internationalement reconnues pour quantifier la vitamine E actuellement, c'est-à-dire les unités USP.

2 L' α -tocophérol comprend ici le *RRR*- α -tocophérol et les autres stéréoisomères 2R de l' α -tocophérol (*RSR*-, *RRS*-, et *RSS*- α -tocophérol).

3 1 UI correspond à l'activité de 1 mg de *all-rac*- α -tocophérol acétate. Les autres conversions sont basées sur les tests de résorption-gestation chez le rat.

4 Pour convertir des mg en μ mole, il faut diviser les mg par le poids moléculaire de la vitamine E (α -tocophérol acétate : 172 ; α -tocophérol succinate : 530 ; α -tocophérol : 430) et multiplier par 1000.

5 Pour convertir des μ mole de vitamine E en mg d' α -tocophérol, il faut multiplier les μ mole par le poids moléculaire de l' α -tocophérol et diviser par 1000. De plus, l'activité des trois formes synthétiques d' α -tocophérol a été divisée par 2, puisque les stéréoisomères 2S contenus dans l' α -tocophérol synthétique ne sont pas retenus dans le sang.

était non négligeable, puisqu'elle pouvait atteindre 20 à 50 % dans le tissu adipeux, les muscles, les veines et la peau, pour une proportion de 19 % au niveau plasmatique. Ces concentrations tissulaires élevées sont inexplicables à l'heure actuelle. Elles doivent cependant être considérées avec précaution, puisqu'il s'agit de mesures effectuées sur des sujets de nationalité américaine, dont l'alimentation contient 5 à 10 fois plus de γ -tocophérol que d' α -tocophérol (Burton *et al.*, 1998).

Excrétion

La vitamine E connaît 2 voies d'excrétion : l'excrétion urinaire et l'excrétion fécale.

Excrétion urinaire

Il existe 2 types de métabolites des tocophérols, les métabolites résultant de l'action anti-oxydante de l' α -tocophérol et ceux qui proviennent d'une voie d'excrétion non oxydative.

La fonction antioxydante de l' α -tocophérol résulte dans un premier temps en la formation d'un radical α -tocophéroxyl. Ce radical peut être réduit pour retrouver la forme initiale non oxydée de l' α -tocophérol par des agents réducteurs tels que la vitamine C, ou subir une oxydation supplémen-

taire avec ouverture du cycle chromanol pour donner naissance à de l' α -tocophéryl quinone (Liebler, 1993). Ce composé sera à son tour réduit pour former de l' α -tocophéryl hydroquinone (Hayashi *et al.*, 1992), qui générera « les métabolites de Simon », c'est-à-dire l'acide α -tocophéronique et l' α -tocophérono lactone (Simon *et al.*, 1956a; 1956b). Bien que ceux-ci aient été détectés dans l'urine, il existe une controverse concernant l'authenticité de ces métabolites. Certains auteurs suggèrent en effet qu'il s'agirait d'artéfacts générés pendant la phase de préparation des échantillons (Schultz *et al.*, 1997).

À côté de ces produits d'oxydation, il existe des métabolites de la vitamine E présents dans le sang et l'urine, qui proviennent d'une voie d'excrétion non oxydative, avec un cycle chromanol intact et une chaîne latérale raccourcie, les carboxyéthyl hydroxychromanes ou CEHCs. Ceux-ci sont formés à partir de l' α , du γ et du δ -tocophérol et de l' α et du γ -tocotriénol. Il s'agit du 2,5,7,8-tetraméthyl-2-(2'-carboxyéthyl)-6-hydroxychromane ou α -CEHC et du 2,7,8-triméthyl-2-(β -carboxyéthyl)-6-hydroxychromane ou γ -CEHC (Chiku *et al.*, 1984 ; Schultz *et al.*, 1995 ; nson *et al.*, 1999 ; Lodge *et al.*, 2001).

Excrétion fécale

La voie d'excrétion majeure de la vitamine E ingérée est l'élimination fécale, en raison de son taux relativement faible d'absorption intestinale, de l'excrétion biliaire des formes de vitamine E autre que les 2R α -tocophérol ainsi que de l'excrétion biliaire de ces formes 2R lorsqu'elles sont ingérées en excès (Traber et Kayden, 1989).

BESOINS EN VITAMINE E ET ESTIMATION DES INGESTIONS

3.1 Chez l'homme

3.1.1 Les unités de la vitamine E

Avant 1980, 1 unité internationale (UI) de vitamine E était égale à l'activité de 1 mg de *all-rac*- α -tocophérol acétate (Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, 2000). Sur base de son activité biologique lors de tests de résorption-gestation chez le rat, 1 mg de *RRR*- α -tocophérol correspondait ainsi à 1,49 UI de vitamine E (Weiser et Vecchi, 1981).

Après 1980, les UI ont été transformées en unités USP (*United States Pharmacopeia*) et 1 unité USP est à nouveau égale à l'activité de 1 mg de *all-rac*- α -tocophérol acétate, de 0,67 mg de *RRR*- α -tocophérol ou de 0,74 mg de *RRR*- α -tocophérol acétate (Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, 2000). Les deux systèmes sont donc basés sur la même équivalence. Bien que les UI ne soient plus reconnues à l'heure actuelle, on retrouve encore cette terminologie sur grand nombre de suppléments vitaminiques et d'aliments supplémentés.

Les unités USP ont été définies avant la réalisation des études sur l' α -TTP et n'ont donc pas pris en considération le fait que les stéréoisomères 2S du *all-rac*- α -tocophérol ne restaient pas au niveau plasmatique (Traber *et al.*, 1990a; 1990b) ou tissulaire (Burton *et al.*, 1998). Une nouvelle définition du système USP a donc été proposée, sur base de ces éléments : le *all-rac*- α -tocophérol possède la moitié de l'activité du *RRR*- α -tocophérol ou des formes 2R de l' α -tocophérol (*RRR*-, *RSS*-, *RSR*-, *RRS*- α -tocophérol). Cette nouvelle équivalence sera utilisée pour déterminer le besoin moyen estimé et les apports alimen-

Tableau IV : Teneurs en vitamine E de différents aliments pour chiens

Aliment	Humidité %	EM (Kcal/kg d'alt) ^a	EM (Kcal/kg de MS) ^b	Teneurs en vitamine E			
				mg/kg d'aliment	mg/kg de MS	mg/1000 kcal d'EM	UI/1000 kcal d'EM ^c
Maintenance							
1	8	3670	3990	600	652	160	
2	8	3391	3686	70	76	21	21
3	8	3627	3943	200	217	55	
4	8	3772	4100	220	239	58	
5	9	3972	4365	230	253	58	
Senior							
6	8	3670	3990	600	652	160	
7	8	3479	3782	400	435	115	115
8	8	3479	3782	200	217	57	
9	8	3507	3812	220	239	63	
10	9	3728	4097	220	242	59	
Performance							
11	7,5	4230	4580	600	649	140	
12	8	3874	4211	200	217	52	
13	8	3977	4322	105	114	26	
14	7,6	4708	5096	280	303	59	
Croissance							
15	7,5	3860	4170	600	649	160	
16	8	3751	4077	120	130	32	32
17	8	3716	4039	200	217	54	
18	8	3867	4204	220	239	57	
19	8,9	4111	4512	240	263	58	

Maintenance

- 1 Hill's Science Plan Canine Adult with Lamb & Rice, sec. Aliment contenant, selon le fabricant, une " formule supérieure enrichie en antioxydants ".
- 2 Royal Canin Vet Size Medium Young Adult. La forme de vitamine E présente dans l'aliment est le all-rac- α -tocophérol.
- 3 Eukanuba Adult Maintenance, races moyennes. Teneurs en vitamine E relatives à l' α -tocophérol.
- 4 Pro Plan Lamb & Rice Formula for Adult Dogs. Teneurs en vitamine E relatives à l' α -tocophérol.
- 5 Specific CXD

Senior

- 6 Hill's Science Plan Canine Senior with Lamb & Rice, sec
- 7 Royal Canin Vet Size Medium Mature Adult. La forme de vitamine E présente dans l'aliment est le all-rac- α -tocophérol.
- 8 Eukanuba Senior, races petites et moyennes. Teneurs en vitamine E relatives à l' α -tocophérol.
- 9 Pro Plan Dog Senior Formula. Teneurs en vitamine E relatives à l' α -tocophérol.
- 10 Specific CGD

Performance

- 11 Hill's Science Plan Canine Performance with Chicken, sec. Aliment contenant, selon le fabricant, une " formule supérieure enrichie en antioxydants ".
- 12 Eukanuba Adult Performance. Teneurs en vitamine E relatives à l' α -tocophérol.
- 13 Pro Plan Performance Formula for Adult Dogs. Teneurs en vitamine E relatives à l' α -tocophérol.
- 14 Specific CAD

Croissance

- 15 Hill's Science Plan Puppy with Lamb & Rice, sec
- 16 Royal Canin Vet Size Medium Junior. La forme de vitamine E présente dans l'aliment est le all-rac- α -tocophérol.
- 17 Eukanuba Puppy & Junior, agneau et riz. Teneurs en vitamine E relatives à l' α -tocophérol.
- 18 Pro Plan Lamb & Rice Formula for Puppies. Teneurs en vitamine E relatives à l' α -tocophérol.
- 19 Specific CPD

^a Energie Métabolisable exprimée en Kcal par kg d'aliment

^b Energie Métabolisable exprimée en Kcal par kg de MS

^c Teneur en vitamine E exprimée en UI par 1000 Kcal d'énergie métabolisable, en considérant que 1 mg de all-rac- α -tocophérol acétate est égal à 1 UI

taires recommandés (cfr. infra). Les facteurs de conversion en unités USP du RRR- α -tocophérol, du all-rac- α -tocophérol et de leurs esters, sont repris dans le tableau III sur base de cette nouvelle définition (Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, 2000). Ainsi, un supplément vitaminique contenant 30 UI de RRR- α -tocophérol équivaut à 20 mg d' α -tocophérol (30 x 0,67), tandis qu'un supplément contenant 30 UI de all-

rac- α -tocophérol correspond à 13,5 mg d' α -tocophérol (30 x 0,45).

Le besoin moyen et les apports alimentaires recommandés

Différentes organisations, telles que la United States Food and Nutrition Board (US FNB), se sont penchées sur la détermination du besoin moyen estimé en vitamine E (EAR, pour *Estimated Average Requirement*) et des apports alimentaires recommandés (RDA, pour *Recommended*

Dietary Allowance) dans l'espèce humaine (Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, 2000):

- EAR: homme/femme adulte (19-50 ans): 12 mg (27,9 μ mole)/jour d' α -tocophérol ;
- RDA: homme/femme adulte (19-50 ans) : 15 mg (34,9 μ mole)/jour d' α -tocophérol.

Le EAR et le RDA ne prennent en compte que les stéréoisomères 2R de

l' α -tocophérol. Le RDA est égale à 120% du EAR, arrondi à l'unité supérieure.

Le RDA d'un(e) homme/femme adulte est ainsi de 15 mg/jour de *RRR*- α -tocophérol ou de 15 mg/jour des formes *2R* de l' α -tocophérol ou encore de 30 mg/jour de *all-rac*- α -tocophérol.

Ces valeurs prennent en compte une ingestion moyenne estimée en AGPI. Si le régime contient des concentrations en AGPI élevées, les quantités de vitamine E doivent donc également être augmentées.

Le niveau d'ingestion maximal tolérable et la toxicité de la vitamine E

Le niveau d'ingestion maximal tolérable (UL, *Tolerable Upper Intake Level*), c'est-à-dire la quantité journalière la plus grande que la plupart des individus peuvent ingérer sans constater d'effets secondaires, est estimé à 1.000 mg (2.326 μ mole)/jour d' α -tocophérol (tous stéréoisomères confondus), sur base d'extrapolations des données obtenues chez le rat (Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, 2000). Des études sur des animaux de laboratoire montrent que la vitamine E présente une très faible toxicité tant aigue que chronique, lorsqu'elle est administrée oralement. Les symptômes de surdosage sont plutôt non spécifiques. Une certaine toxicité hémorragique existe néanmoins, mais elle ne se manifeste que lors de l'administration de doses importantes de vitamine E à des sujets carencés en vitamine K ou ingérant simultanément des anticoagulants (Kappus et Diplock, 1992).

L'ingestion journalière moyenne

L'ingestion journalière moyenne de vitamine E a été déterminée au sein de la population américaine, entre 1988 et 1994 (Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, 2000) :

- Homme 31 à 50 ans : 12,1 mg/jour d'équivalents α -tocophérol ;
- Femme 31 à 50 ans : 8,2 mg/jour d'équivalents α -tocophérol ;
- Population : 9,3 mg/jour d'équivalents α -tocophérol.

Les données ci-dessus sont présentées en équivalents α -tocophérol (α -TE). L'activité de la vitamine E dans les aliments est souvent évaluée dans

cette unité. Elle inclut la contribution des 8 formes naturelles de vitamine E, c'est-à-dire les 4 tocophérols et les 4 tocotriénols, avec un coefficient d'ajustement propre. Il est en effet nécessaire de tenir compte de toutes les formes de vitamine E présentes dans les aliments pour évaluer les ingestions, alors que pour calculer le EAR et le RDA, il faut se concentrer exclusivement sur les formes retenues par l'organisme, c'est-à-dire les formes *2R* de l' α -tocophérol. Le facteur de conversion de chaque tocol en α -TE est ainsi basé sur son activité biologique lors de tests de résorption-gestation chez le rat (Bieri et McKenna, 1981). Un mg d' α -TE correspond à l'activité de 1 mg de *RRR*- α -tocophérol. Pour déterminer le nombre total d' α -TE dans un régime contenant toutes les formes naturelles de vitamine E, il faut multiplier la quantité de β -tocophérol par 0,5, la quantité de γ -tocophérol par 0,1 et la quantité d' α -tocotriénol par 0,3, etc. S'il s'agit du *all-rac*- α -tocophérol, la quantité doit être multipliée par 0,74 (National Research Council, 1989).

En ne considérant que les apports en *RRR*- α -tocophérol, les ingestions journalières moyennes sont les suivantes (Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, 2000) :

- Homme 31 à 50 ans : 9,6 mg/jour ;
- Femme 31 à 50 ans : 7,4 mg/jour ;
- Population : 7,5 mg/jour.

Etant donné que les différentes formes de vitamine E se rencontrent dans les aliments, les chiffres relatifs à l'ingestion moyenne exprimée en α -TE sont plus grands que ceux exprimés en *RRR*- α -tocophérol. Une comparaison des deux séries de valeurs permet de constater que 80% des α -TE des régimes alimentaires sont apportés par le *RRR*- α -tocophérol. Ce pourcentage variera en fonction du type de régime alimentaire, et donc, sera fonction de la région géographique étudiée.

Chez les carnivores domestiques

Doses recommandées

Les doses de vitamine E recommandées chez le chien sont de 50 UI/kg de MS chez le chien, et 30 UI/kg de MS chez le chat, quelque soit l'âge. Pour des régimes contenant des huiles de poissons, il est conseillé d'ajouter

10 UI de vitamine E/g d'huile de poisson/kg de nourriture. Ces valeurs sont établies pour des régimes dont la densité énergétique est de 3500 Kcal d'énergie métabolisable (EM)/kg de MS. Elles correspondent donc à 14 UI/1000 kcal d'EM chez le chien, et 7,5 UI/1000 kcal d'EM chez le chat (Hand *et al.*, 2000). Les doses recommandées sont exprimées en UI et elles ne tiennent donc pas compte du fait que seules les formes *2R* sont retenues au niveau plasmatique.

Le niveau d'ingestion maximal tolérable

Le niveau d'ingestion maximal tolérable est de 1000 UI/kg de ration chez le chien. Cependant, il n'existe aucune preuve qu'une dose supérieure à cette norme soit toxique pour le chien, il se pourrait même qu'elle ait des effets bénéfiques (Hand *et al.*, 2000).

Les ingestions

Les teneurs en vitamine E des aliments destinés aux carnivores domestiques sont variables d'une marque à l'autre, et bien souvent d'un produit à l'autre. Les teneurs de quelques aliments destinés aux chiens et aux chats sont reprises dans les tableaux IV et V. Toutes les informations nécessaires ont été fournies par les fabricants dans les livrets techniques ou directement lues sur les étiquettes. Les guides techniques des firmes de *pet-food* reprennent le plus souvent une teneur en « vitamine E », sans précision aucune sur la forme de vitamine E présente, et expriment cette teneur en mg/kg d'aliment. Aucune information complémentaire n'est divulguée par ces firmes. Etant donné que la forme de vitamine E présente dans l'aliment n'est pas connue, il est difficile de convertir les mg en UI, afin d'estimer si la teneur rencontre les recommandations faites pour le chien. Ce calcul n'a pu être réalisé que pour les aliments 2, 7 et 16 chez le chien (tableau IV) et les aliments 2, 7 et 12 chez le chat (tableau V), qui contiennent du *all-rac*- α -tocophérol acétate. Chez le chien, les teneurs rencontrées dans les aliments 2, 7 et 16 (respectivement 21, 115 et 32 UI/1000 kcal d'EM) sont donc largement au-dessus des doses recommandées. Il en va de même chez le chat pour les aliments 2, 7 et 12. Par ailleurs, les fabricants ne précisent pas non plus si les teneurs inscrites sont celles présentes

Tableau V : Teneurs en vitamine E de différents aliments pour chats

Aliment	Humidité %	EM (Kcal/kg d'alt) ^a	EM (Kcal/kg de MS) ^b	Teneurs en vitamine E			
				mg/kg d'aliment	mg/kg de MS	mg/1000 Kcal d'EM	UI/1000 Kcal d'EM ^c
Maintenance							
1	5,5	4100	4340	550	582	130	
2	7	3500	3763	500	538	143	143
3	8	4037	4388	200	217	50	
4	8	3754	4081	115	125	31	
5	8,7	3728	4084	280	307	75	
Senior							
6	8	3860	4200	550	598	140	
7	7	4000	4301	600	645	150	150
8	8	3809	4140	275	299	72	
9	9	4185	4599	490	538	117	
Croissance							
10	5,5	4250	4500	550	582	130	
11	8	4500	4891	150	163	33	33
12	8	4121	4480	200	217	49	
13	8	4012	4361	135	147	34	
14	8	4445	4832	330	359	74	

Maintenance

- 1 Hill's Science Plan Feline Adult, sec. Aliment contenant, selon le fabricant, une " formule supérieure enrichie en antioxydants ".
- 2 Royal Canin Vet Cat Mature. La forme de vitamine E présente dans l'aliment est le all-rac- α -tocophérol.
- 3 Eukanuba Adult Maintenance, poulet et foie
- 4 Pro Plan Chicken & Rice Formula for Adult Cats. Teneurs en vitamine E relatives à l' α -tocophérol.
- 5 Specific FXD

Senior

- 6 Hill's Science Plan Feline Senior with Chicken, sec. Aliment contenant, selon le fabricant, une " formule supérieure enrichie en antioxydants "
- 7 Royal Canin Vet Cat Senior. La forme de vitamine E présente dans l'aliment est le all-rac- α -tocophérol.
- 8 Eukanuba Senior, poulet et foie. Teneurs en vitamine E relatives à l' α -tocophérol.
- 9 Specific FGD

Croissance

- 10 Hill's Science Plan Kitten with Chicken, sec. Aliment contenant, selon le fabricant, une " formule supérieure enrichie en antioxydants ".
- 11 Royal Canin Vet Cat Growth. La forme de vitamine E présente dans l'aliment est le all-rac- α -tocophérol.
- 12 Eukanuba Kitten, poulet et foie.
- 13 Pro Plan Rich in Chicken & Rice Kitten. Teneurs en vitamine E relatives à l' α -tocophérol.
- 14 Specific FPD

^a Energie Métabolisable exprimée en Kcal par kg d'aliment

^b Energie Métabolisable exprimée en Kcal par kg de MS

^c Teneur en vitamine E exprimée en UI par 1000 Kcal d'énergie métabolisable et 1 mg de all-rac- α -tocophérol acétate est égal à 1 UI

au moment où le consommateur achète le produit et donc constitue un niveau minimum garanti à la date de péremption ou si les teneurs sont celles présentes lors de la préparation du produit. Si tel est le cas, il serait également utile de savoir à quel stade de préparation ces teneurs se rapportent. L'élaboration et le stockage des aliments industriels entraînent en effet des pertes non négligeables en vitamine E. Dans le cas des aliments 2, 7 et 16 chez le chien et des aliments 2, 7 et 12 chez le chat, le niveau de vitamine E indiqué sur le produit constitue un niveau minimum garanti à la date de péremption du produit. La dose incorporée au moment de la fabrication est donc supérieure à celle indiquée sur l'étiquette. Il faut constater que dans une même catégorie d'aliments, lorsqu'on regarde les teneurs en vitamine E exprimées en mg/1000 kcal d'EM, celles-ci varient d'un facteur 3 à 9 d'un produit à

l'autre. Si on compare les catégories entre elles, on constate que les firmes de *petfood* ont tendance, chez le chien, à laisser des teneurs semblables au sein de leurs différentes catégories d'aliments ; tandis que chez le chat, une légère augmentation des teneurs en vitamine E peut être constatée pour les aliments senior. Cependant, cette interprétation est un peu hâtive, dans la mesure où elle part du principe que toutes les firmes utilisent la même forme de vitamine E, ce qui permet de comparer entre elles les valeurs exprimées en mg/1000 kcal d'EM. En effet, étant donné que chaque forme de vitamine E est caractérisée par un facteur de conversion mg/UI qui lui est propre, il faudrait comparer les valeurs exprimées en UI/1000 kcal d'EM. Enfin, il faut signaler que d'une façon générale, les firmes ont eu tendance, ces dernières années, à augmenter les teneurs en vitamine E de leurs aliments.

L'aliment 1 chez le chien, par exemple, est passé d'une teneur de 70 mg/1000 kcal d'EM en 1998 à 160 mg/1000 kcal d'EM en 2002.

INDUSTRIE ALIMENTAIRE

Les différents processus de fabrication et de stockage peuvent influencer la teneur en vitamine E des aliments. Des études ont été menées pour déterminer les pertes vitaminiques lors des processus de préparation et de stockage des aliments pour chiens et chats, secs et humides (tableau VI). Au niveau des aliments humides, la vitamine C est tout à fait instable et est dégradée à 100 % lors des processus de préparation des aliments. Le β -carotène, précurseur de la vitamine A, composé sensible à l'humidité et à la chaleur, montre des pertes importantes pendant la préparation également. Les vitamines liposolubles,

Tableau VI: Pertes en vitamine A, vitamine E, vitamine C et β -carotène lors de la préparation et du stockage des aliments pour chiens et chats, selon Hand et collaborateurs (2000)

Aliment	Pertes lors de la préparation				Pertes lors du stockage			
	Vitamine A	Vitamine E	Vitamine C	β -carotène	Vitamine A	Vitamine E	Vitamine C	β -carotène
Humide chat	0,0	0,0	100,0	43,7	0,0	9,2	-	-
Humide chien	10,0	4,3	100,0	57,7	0,0	10,7	-	-
Sec chat	26,3	20,6	0,0	19,7	0,0	31,6	12,4	-
Sec chien	9,5	15,4	11,1	34,2	0,0	29,1	14,3	-

telles que la vitamine A et la vitamine E, bénéficient souvent d'un enrobage de protection qui les rend plus résistantes aux processus de production. De plus, les pertes pendant le stockage sont faibles, à cause de l'environnement protecteur des boîtes. Au niveau des aliments secs, la vitamine C est plus résistante aux processus de production (extrusion) et présente relativement peu de pertes. C'est également le cas pour le β -carotène. Les vitamines A et E montrent des taux de pertes plus importants pendant le processus de production des aliments secs, mais pendant la phase de stockage, la vitamine A reste stable, à l'inverse de la vitamine E (Hand *et al.*, 2000).

Le but de l'incorporation de la vitamine E dans les aliments pour chien et chat par les firmes de *petfood* est double. D'une part, la vitamine E vise à lutter contre le rancissement oxydatif qui se produit pendant la phase de stockage et d'autre part, elle contribue à améliorer les défenses de l'animal face au stress oxydatif. Ce dernier point est problématique, puisque, pour obtenir une légère augmentation

de la concentration plasmatique en vitamine E chez le chien, il est nécessaire d'augmenter considérablement les apports.

CONCLUSIONS

Le métabolisme de la vitamine E est très complexe. Bien étudié chez l'homme et chez le rat, il est cependant encore peu connu chez les carnivores domestiques. Pourtant, l'incorporation de suppléments de vitamine E dans les aliments pour chien et chat est une technique largement répandue dont le but avoué est d'augmenter les défenses de l'animal face au stress oxydatif. Technique marketing ou intérêt réel, le débat reste ouvert.

Vitamin E: current knowledges in domestic carnivores. II. Metabolism, requirements and allowances

SUMMARY

This paper aims to present the metabolism of vitamin E and the allowances and requirements in men and domestic carnivores. The mechanisms of absorption, distribution, storage and excretion of vitamin E are explained. The metabolism particularities of this vitamin due to the existence of the α -Tocopherol Transfer Protein are developed. The concentrations in lipoproteins and plasma are presented along with their variation factors. Vitamin E units, estimation of requirements and dietary allowances and tolerable upper intake level in men and domestic carnivores are also reviewed. Finally, the use of vitamin E in the petfood industry is discussed.

BIBLIOGRAPHIE

- ARITA M., SATO Y., MIYATA A., TANABE T., TAKAHASHI E., KAYDEN H.J., ARAI H., INOUE K. Human α -tocopherol transfer protein: cDNA cloning, expression and chromosomal localization. *Biochem. J.*, 1995, **306**, 437-443.
- ARITA M., NOMURA K., ARAI H., INOUE K. α -tocopherol transfer protein stimulates the secretion of α -tocopherol from a cultured liver cell line through a brefeldin A-insensitive pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, **94**, 12437-12441.
- BEN HAMIDA C., DOERFLINGER N., BELAL S., LINDER C., REUTENAUER L., DIB C., GYAPAY G., VIGNAL A., LE PASLIER D., COHEN D., PANDOLFO M., MOKINI V., NOVELLI G., HENTATI F., BEN HAMIDA M., MANDEL J.-L., KOENIG M. Localization of Friedreich ataxia phenotype with selective vitamin E deficiency to chromosome 8q by homozygosity mapping. *Nat. Genet.*, 1993, **5**, 195-200.
- BENDICH A., MACHLIN L.J. Safety of oral intake of vitamin E. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1988, **48**, 612-619.
- BIERI J.G., EVARTS R.P. Gamma tocopherol: metabolism, biological activity and significance in human vitamin E nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1974, **27**, 980-986.
- BIERI J.G., MCKENNA M.C. Expressing dietary values for fat-soluble vitamins: changes in concepts and terminology. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1981, **34**, 289-295.

- BJORNEBOE A., BJORNBOE G.-E. A., BODD E., HAGEN B.F., KVESETH N., DREVON C.A. Transport and distribution of α -tocopherol in lymph, serum and liver cells in rats. *Biochim. Biophys. Acta*, 1986, **889**, 310-315.
- BUNYAN J., McHALE D., GREEN J., MARCINKIEWICZ S. Biological potencies of ϵ - and ξ_1 -tocopherol and 5-methyltocol. *Br. J. Nutr.*, 1961, **15**, 253-257.
- BURTON G.W., INGOLD K.U. Vitamin E: applications of the principles of physical organic chemistry to the exploration of its structure and function. *Acc. Chem. Res.*, 1986, **19**, 194-201.
- BURTON G.W., INGOLD K.U., FOSTER D.O., CHENG S.C., WEBB A., HUGHES L., LUSZTYK E. Comparison of free α -tocopherol and α -tocopheryl acetate as sources of vitamin E in rats and humans. *Lipids*, 1988, **23**, 834-840.
- BURTON G.W., TRABER M.G., ACUFF R.V., WALTERS D.N., KAYDEN H., HUGHES L., INGOLD K.U. Human plasma and tissue α -tocopherol concentrations in response to supplementation with deuterated natural and synthetic vitamin E. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1998, **67**, 669-684.
- CATIGNANI G.L., BIERI J.G. Rat liver α -tocopherol binding protein. *Biochim. Biophys. Acta*, 1977, **497**, 349-357.
- CHIKU S., HAMAMURA K., NAKAMURA T. Novel urinary metabolite of d- δ -tocopherol in rats. *J. Lipid Res.*, 1984, **25**, 40-48.
- COPP R.P., WISNIEWSKI T., HENTATI F., LARNAOUT A., HAMIDA M.B., KAYDEN H.J. Localization of α -tocopherol transfer protein in the brains of patients with ataxia with vitamin E deficiency and other oxidative stress related neurodegenerative disorders. *Brain Res.*, 1999, **822**, 80-87.
- DECKELBAUM R.J., RAMAKRISHNAN R., EISENBERG S., OLIVECRONA T., BENGTTSSON-OLIVECRONA G. Triacylglycerol and phospholipid hydrolysis in human plasma lipoproteins: role of lipoprotein and hepatic lipase. *Biochemistry*, 1992, **31**, 8544-8551.
- DELAUNOIS A., NEIRINCK K., CLINQUART A., ISTASSE L., BIENFAIT J.-M. Effects of two incorporation rates of guar gum on digestibility, plasma insulin, and metabolites in resting dogs. In: Southgate D.A.T., Waldron K., Johnson I.T., Fenwick G.R. (Eds.), *Dietary fiber: chemical and biological aspects*. AFRC Institute of Food Research: Norwich, 1990, 185-188.
- DIEZ M., HORNICK J.-L., BALDWIN P., VAN EENAEME C., ISTASSE L. The influence of sugar-beet fibre, guar gum and inulin on nutrients digestibility, water consumption and plasma metabolites in healthy beagles dogs. *Res. Vet. J.*, 1997, **64**, 91-96.
- EBIHARA K., SCHNEEMAN B.O. Interaction of bile acids, phospholipids, cholesterol and triglyceride with dietary fibers in the small intestine of rats. *J. Nutr.*, 1989, **119**, 1100-1106.
- ESTERBAUER H., DIEBER-ROTHENEDER M., STRIEGL G., WAEG G. Role of vitamin E in preventing the oxidation of low-density lipoprotein. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1991, **53**, 314S-321S.
- ESTERBAUER H., GEBICKI J., PUHL H., JURGENS G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic. Biol. Med.*, 1992, **13**, 341-390.
- FARRELL P.M., BIERI J.G. Megavitamin E supplementation in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1975, **28**, 1381-1386.
- GALLO-TORRES H.E. Obligatory role of bile for the intestinal absorption of vitamin E. *Lipids*, 1970, **5**, 379-384.
- GOTTO A.M., POWNALL H.J., HAVEL R.J. Introduction to the plasma lipoproteins. *Methods Enzymol.*, 1986, **128**, 3-41.
- HAND M.S., THATCHER C.D., REMILLARD R.L., ROUDEBUSH P. Small animal clinical nutrition 4th edition. Mark Morris Institute: Marceline, 2000, 1192 p.
- HASHIM S.A., SCHUTTRINGER G.R. Rapid determination of tocopherol in macro- and microquantities of plasma. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1966, **19**, 137-145.
- HAYASHI T., KANETOSHI A., NAKAMURA M., TAMURA M., SHIRAHAMA H. Reduction of α -tocopherolquinone to α -tocopherolhydroquinone in rat hepatocytes. *Biochem. Pharmacol.*, 1992, **44**, 489-493.
- HEBERT J.R., HURLEY T.G., HSIEH J., ROGERS E., STODDARD A.M., SORENSEN G., NICOLosi R.J. Determinants of plasma vitamins and lipids: the Working Well Study. *Am. J. Epidemiol.*, 1994, **140**, 132-147.
- HERRERA E., BARBAS C. Vitamin E: action, metabolism and perspectives. *J. Physiol. Biochem.*, 2001, **57**, 43-56.
- HINCHCLIFF K.W., REINHART G.A., DISILVESTRO R., REYNOLDS A., BLOSTEIN-FUJII A., SWENSON R.A. Oxidant stress in sled dogs subjected to repetitive endurance exercise. *Am. J. Vet. Res.* 2000, **61**, 512-517.
- HOLLANDER D., RIM E., MURALIDHARA K.S. Mechanism and site of small intestinal absorption of α -tocopherol in the rat. *Gastroenterology*, 1975, **68**, 1492-1499.
- HOSOMI A., ARITA M., SATO Y., KIYOSE C., UEDA T., IGARASHI O., ARAI H., INOUE K. Affinity for α -tocopherol transfer protein as a determinant of the biological activities of vitamin E analogs. *FEBS Lett.*, 1997, **409**, 105-108.
- HOSOMI A., GOTO K., KONDO H., IWATSUBO T., YOKOTA T., OGAWA M., ARITA M., AOKI J., ARAI H., INOUE K. Localization of α -tocopherol transfer protein in rat brain. *Neurosci. Lett.*, 1998, **256**, 159-162.
- IKEDA I., IMASATO Y., SASAKI E., SUGANO M. Lymphatic transport of α -, γ - and δ -tocotrienols and α -tocopherol in rats. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 1996, **66**, 217-221.
- ISTASSE L., DE HAAN V., BECKERS J.F., VAN EENAEME C., BIENFAIT J.M. Effects of cellulose, pectin and guar gum on plasma insulin and metabolites in resting dogs. *Proc. Nutr. Soc.*, 1990, **49**, 147A.
- JEWELL D.E., TOOL P.W., WEDEKIND K.J., ZICKER S.C. Effect of increasing dietary antioxidants on concentrations of vitamin E and total alkenals in serum of dogs and cats. *Vet. Ther.*, 2000, **1**, 264-272.
- JEWELL D.E., YU S., JOSHI D.K. Effects of serum vitamin E levels on skin vitamin E levels in dogs and cats. *Vet. Ther.*, 2002, **3**, 235-243.

- KAPPUS H., DIPLOCK A.T. Tolerance and safety of vitamin E: a toxicological position report. *Free Radic. Biol. Med.*, 1992, **13**, 55-74.
- KAYDEN H.J., TRABER M.G. Absorption, lipoprotein transport, and regulation of plasma concentrations of vitamin E humans. *J. Lipid Res.*, 1993, **34**, 343-358.
- KELLEHER J., LOSOWSKY M.S. The absorption of α -tocopherol in man. *Br. J. Nutr.*, 1970, **24**, 1033-1047.
- LANGKILDE A.M., ANDERSSON H., BOSAEUS I. Sugar-beet fibre increases cholesterol and reduces bile acid excretion from the small bowel. *Br. J. Nutr.*, 1993, **70**, 757-766.
- LEONARD S.W., TERASAWA Y., FARESE Jr R.V., TRABER M.G. Incorporation of deuterated *RRR*- or *all-rac*- α -tocopherol in plasma and tissues of α -tocopherol transfer protein-null mice. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002, **75**, 555-560.
- LETH T., SONDERGAARD H. Biological activity of vitamin E compounds and natural materials by the resorption-gestation test, and chemical determination of the vitamin E activity in foods and feeds. *J. Nutr.*, 1977, **107**, 2236-2243.
- LETH T., SONDERGAARD H. Biological activity of *all-rac*- α -tocopherol and *RRR*- α -tocopherol determined by three different rat bioassays. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 1983, **53**, 297-311.
- LEVRAT-VERNY M.-A., BEHR S., MUSTAD V., REMESY C., DEMIGNE C. Low levels of viscous hydrocolloids lower plasma cholesterol in rats primarily by impairing cholesterol absorption. *J. Nutr.*, 2000, **130**, 243-248.
- LIEBLER D.C. The role of metabolism in the antioxidant function of vitamin E. *Crit. Rev. Toxicol.*, 1993, **23**, 147-169.
- LODGE J.K., RIDLINGTON J., LEONARD S., VAULE H., TRABER M.G. α - and γ -tocotrienols are metabolized to carboxyethyl- hydroxychroman derivatives and excreted in human urine. *Lipids*, 2001, **36**, 43-48.
- MACMAHON M.T., NEALE G. The absorption of α -tocopherol in control subjects and in patients with intestinal malabsorption. *Clin. Sci.*, 1970, **38**, 197-210.
- MATHIAS P.M., HARRIES J.T., MULLER D.P.R. Optimization and validation of assays to estimate pancreatic esterase activity using well-characterized micellar solutions of cholesteryl oleate and tocopheryl acetate. *J. Lipid Res.*, 1981, **22**, 177-184.
- MCLELLAN G.J., ELKS R., LYBAERT P., WATTE C., MOORE D.L., BEDFORD P.G.C. Vitamin E deficiency in dogs with retinal pigment epithelial dystrophy. *Vet. Rec.*, 2002, **151**, 663-667.
- MOWRI H.-O., NAKAGAWA Y., INOUE K., NOJIMA S. Enhancement of the transfer of α -tocopherol between liposomes and mitochondria by rat-liver protein(s). *Eur. J. Biochem.*, 1981, **117**, 537-542.
- MULLER D.P.R., HARRIES J.T., LLOYD J.K. The relative importance of the factors involved in the absorption of vitamin E in children. *Gut*, 1974, **15**, 966-971.
- MULLER D.P.R., MANNING J.A., HARRIES J.T. Preliminary studies of a rate-limiting enzymatic step in absorption of vitamin E esters. *Arch. Dis. Child.*, 1975, **50**, 333.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Recommended dietary allowances. 10th edition. National Academy Press: Washington, 1989, 302 p.
- O'BYRNE D., GRUNDY S., PACKER L., DEVARAJ S., BALDENIUS K., HOPPE P.P., KRAEMER K., JIALAL I., TRABER M.G. Studies of LDL oxidation following α -, γ -, or δ -tocotrienyl acetate supplementation of hypercholesterolemic humans. *Free Radic. Biol. Med.*, 2000, **29**, 834-845.
- OUACHI K., ARITA M., KAYDEN H., HENTATI F., BEN HAMIDA M., SOKOL R., ARAI H., INOUE K., MANDEL J.-L., KOENIG M. Ataxia with isolated vitamin E deficiency is caused by mutations in the α -tocopherol transfer protein. *Nat. Genet.*, 1995, **9**, 141-145.
- PARHOFER K.G., BARRETT P.H.R., BIER D.M., SCHONFELD G. Determination of kinetic parameters of apolipoprotein B metabolism using amino acids labeled with stable isotopes. *J. Lipid Res.*, 1991, **32**, 1311-1323.
- PARKS E.J., DARE D., FRAZIER K.B., HELLERSTEIN M.K., NEESE R.A., HUGHES E., TRABER M.G. Dependence of plasma α -tocopherol flux on very low-density triglyceride clearance in humans. *Free Radic. Biol. Med.*, 2000, **29**, 1151-1159.
- PILLAI S.R., TRABER M.G., STEISS J.E., KAYDEN H.J. Depletion of adipose tissue and peripheral nerve α -tocopherol in adult dogs. *Lipids*, 1993, **28**, 1095-1099.
- PORSGAARD T., HOY C.-E. Absorption by rats of tocopherols present in edible vegetable oils. *Lipids*, 2000, **35**, 1073-1078.
- ROCK C.L., THORNQUIST M.D., KRISTAL A.R., PATTERSON R.E., COOPER D.A., NEUHOUSER M.L., NEUMARK-SZTAINER D., CHESKIN L.J. Demographic, dietary and lifestyle factors differentially explain variability in serum carotenoids and fat-soluble vitamins : baseline results from the sentinel site of the Olestra Post-Marketing Surveillance Study. *J. Nutr.*, 1999, **129**, 855-864.
- ROMANCHIK J.E., MOREL D.W., HARRISON E.H. Distributions of carotenoids and α -tocopherol among lipoproteins do not change when human plasma is incubated in vitro. *J. Nutr.*, 1995, **125**, 2610-2617.
- ROODENBURG A.J.C., LEENEN R., VAN HET HOF K.H., WESTSTRATE J.A., TIJBURG L.B.M. Amount of fat in the diet affects bioavailability of lutein esters but not of α -carotene, β -carotene, and vitamin E in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, **71**, 1187-1193.
- SATO Y., HAGIWARA K., ARAI H., INOUE K. Purification and characterization of the α -tocopherol transfer protein from rat liver. *FEBS Lett.*, 1991, **288**, 41-45.
- SCHAEFER E.J., WOO R., KIBATA M., BJORNSON L., SCHREIBMAN P.H. Mobilization of triglyceride but not cholesterol or tocopherol from human adipocytes during weight reduction. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1983, **37**, 749-754.
- SCHULTZ M., LEIST M., PETRZIKA M., GASSMANN B., BRIGELIUS-FLOHE R. Novel urinary metabolite of α -tocopherol, 2, 5, 7, 8-tetramethyl-2(2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman, as an indicator of an adequate vitamin E supply. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1995, **62**, 1527S-1534S.

- SCHULTZ M., LEIST M., ELSNER A., BRIGELIUS-FLOHE R. Alpha-carboxyethyl-6-hydroxychroman as urinary metabolite of vitamin E. *Methods Enzymol.*, 1997, **282**, 297-310.
- SIMON E.J., EISENGART A., SUNDHEIM L., MILHORAT A.T. The metabolism of vitamin E. II. Purification and characterization of urinary metabolites of alpha-tocopherol. *J. Biol. Chem.*, 1956a, **221**, 807-817.
- SIMON E.J., GROSS C.S., MILHORAT A.T. The metabolism of vitamin E. I. The absorption and excretion of d-alpha-tocopheryl-5-methyl-C14-succinate. *J. Biol. Chem.*, 1956b, **221**, 797-805.
- SOKOL R.J., HEUBI J.E., BUTLER-SIMON N., McCLUNG H.J., LILLY J.R., SILVERMAN A. Treatment of vitamin E deficiency during chronic childhood cholestasis with oral d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol-1000 succinate. *Gastroenterology*, 1987, **93**, 975-985.
- STANDING COMMITTEE ON THE SCIENTIFIC EVALUATION OF DIETARY REFERENCE INTAKES. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. National Academy Press: Washington, 2000, 529 p.
- SWANSON J.E., BEN R.N., BURTON G.W., PARKER R.S. Urinary excretion of 2,7,8-trimethyl-2-(beta-carboxyethyl)-6-hydroxychroman is a major route of elimination of gamma-tocopherol in humans. *J. Lipid Res.*, 1999, **40**, 665-671.
- TRABER M.G., KAYDEN H.J. Vitamin E is delivered to cells via the high affinity receptor for low-density lipoprotein. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1984, **40**, 747-751.
- TRABER M.G., OLIVECRONA T., KAYDEN H.J. Bovine milk lipoprotein lipase transfers tocopherol to human fibroblasts during triglyceride hydrolysis in vitro. *J. Clin. Invest.*, 1985, **75**, 1729-1734.
- TRABER M.G., KAYDEN H.J., GREEN J.B., GREEN M.H. Absorption of water-miscible forms of vitamin E in a patient with cholestasis and in thoracic duct-cannulated rats. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1986, **44**, 914-923.
- TRABER M.G., KAYDEN H.J. Tocopherol distribution and intracellular localization in human adipose tissue. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1987, **46**, 488-495.
- TRABER M.G., INGOLD K.U., BURTON G.W., KAYDEN H.J. Absorption and transport of deuterium-substituted 2R, 4'R, 8'R-alpha-tocopherol in human lipoproteins. *Lipids*, 1988, **23**, 791-797.
- TRABER M.G., KAYDEN H.J. Preferential incorporation of alpha-tocopherol vs gamma-tocopherol in human lipoproteins. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1989, **49**, 517-526.
- TRABER M.G., BURTON G.W., INGOLD K.U., KAYDEN H.J. RRR- and SRR-alpha-tocopherols are secreted without discrimination in human chylomicrons, but RRR-alpha-tocopherol is preferentially secreted in very low density lipoproteins. *J. Lipid Res.*, 1990a, **31**, 675-685.
- TRABER M.G., RUDEL L.L., BURTON G.W., HUGHES L., INGOLD K.U., KAYDEN H.J. Nascent VLDL from liver perfusions of cynomolgus monkeys are preferentially enriched in RRR- compared with SRR-alpha-tocopherol: studies using deuterated tocopherols. *J. Lipid Res.*, 1990b, **31**, 687-694.
- TRABER M.G., SOKOL R.J., BURTON G.W., INGOLD K.U., PAPAS A.M., HUFFAKER J.E., KAYDEN H.J. Impaired ability of patients with familial isolated vitamin E deficiency to incorporate alpha-tocopherol into lipoproteins secreted by the liver. *J. Clin. Invest.*, 1990c, **85**, 397-407.
- TRABER M.G., BURTON G.W., HUGHES L., INGOLD K.U., HIDAKA H., MALLOY M., KANE J., HYAMS J., KAYDEN H.J. Discrimination between forms of vitamin E by humans with and without genetic abnormalities of lipoprotein metabolism. *J. Lipid Res.*, 1992a, **33**, 1171-1182.
- TRABER M.G., LANE J.C., LAGMAY N.R., KAYDEN H.J. Studies on the transfer of tocopherol between lipoproteins. *Lipids*, 1992b, **27**, 657-663.
- TRABER M.G., RAMAKRISHNAN R., KAYDEN H.J. Human plasma vitamin E kinetics demonstrate rapid recycling of plasma RRR-alpha-tocopherol. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, **91**, 10005-10008.
- TRABER M.G., SIES H. Vitamin E in humans: demand and delivery. *Annu. Rev. Nutr.*, 1996, **16**, 321-347.
- WEISER H., VECCHI M. Stereoisomers of alpha-tocopheryl acetate characterization of the samples by physico-chemical methods and determination of biological activities in the rat resorption-gestation test. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 1981, **51**, 100-113.
- WHITE E., KRISTAL A.R., SHIKANY J.M., WILSON A.C., CHEN C., MARES-PERLMAN J.A., MASAKI K.H., CAAN B.J. Correlates of serum alpha- and gamma-tocopherol in the Women's Health Initiative. *Ann. Epidemiol.*, 2001, **11**, 136-144.
- WILLETT W.C., STAMPFER M.J., UNDERWOOD B.A., TAYLOR J.O., HENNEKENS C.H. Vitamins A, E, and carotene: effects of supplementation on their plasma levels. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1983, **38**, 559-566.
- XU M.J., PLEZIA P.M., ALBERTS D.S., EMERSON S.S., PENG Y.M., SAYERS S.M., LIU Y., RITENBAUGH C., GENSLER H.L. Reduction in plasma or skin alpha-tocopherol concentration with long-term oral administration of beta-carotene in humans and mice. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1992, **84**, 1559-1565.
- YOSHIDA H., YUSIN M., REN I., KUHLENKAMP J., HIRANO T., STOLZ A., KAPLOWITZ N. Identification, purification, and immunochemical characterization of a tocopherol-binding protein in rat liver cytosol. *J. Lipid Res.*, 1992, **33**, 343-350.
- ZIMMER S., STOCKER A., SARBOLOUKI M.N., SPYCHER S.E., SASSOON J., AZZI A. A novel human tocopherol-associated protein: cloning, *in vitro* expression, and characterization. *J. Biol. Chem.*, 2000, **275**, 25672-25680.