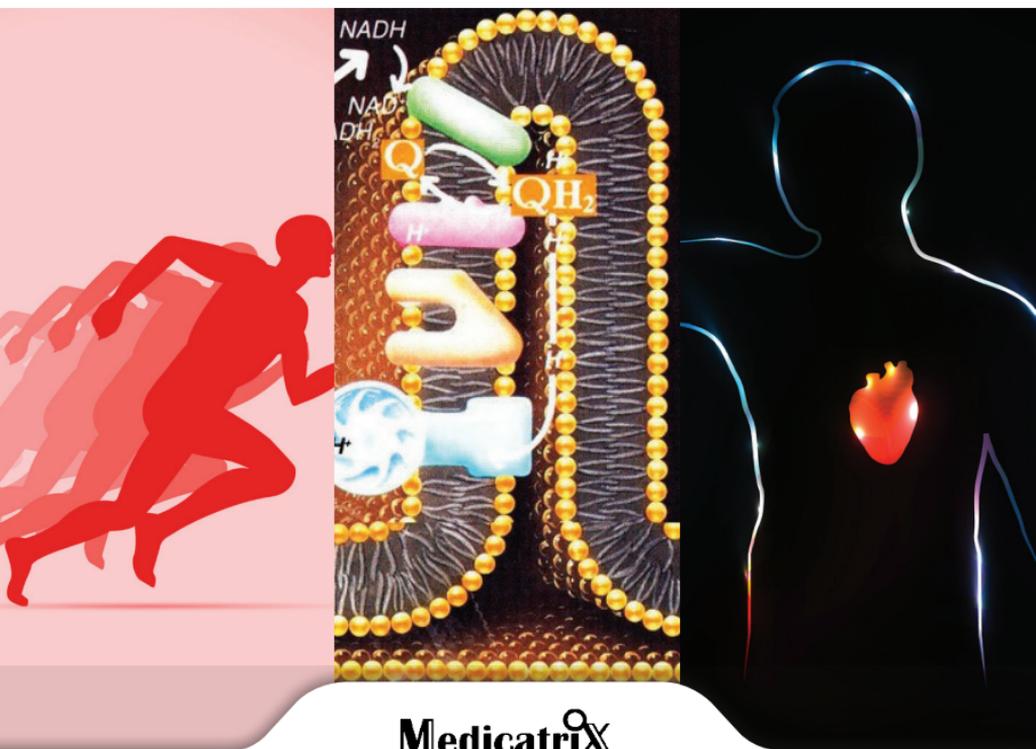


Gian Paolo **LITTARRU**

# Ubiquinol

Perspectives nouvelles  
de la forme la plus active  
de la coenzyme Q<sub>10</sub>



**MedicatriX**

Gian Paolo Littarru

# Ubiquinol

---

Perspectives nouvelles  
de la forme la plus active  
de la coenzyme Q<sub>10</sub>

**Medicatrix**

**DANGER**



**PHOTOCOPYING  
KILLS THE BOOK**

Ce pictogramme mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du PHOTOCOPIAGE.

Nous rappelons à nos lecteurs français que le Code de la propriété intellectuelle du 1<sup>er</sup> juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droits. Or, cette pratique s'est généralisée dans les établissements d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation, en France, du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris) et en Belgique, de Repobel (rue du Prince Royal 87 B-1050 Bruxelles).



Toute reproduction, adaptation, représentation ou traduction, même partielle,  
du présent ouvrage, sous la forme de textes imprimés, de microfilms, de  
photographies,  
de photocopies ou de tout autre moyen chimique, informatique, électronique ou  
mécanique  
ne peut être réalisée sans l'autorisation écrite de l'éditeur.

Tous droits réservés pour tous pays  
y compris les états de l'ex-URSS et la Chine.

Imprimé en France (Imprimerie Laballery)

© Medicatrix (marco pietteur)

ISBN 978-2-87211-154-1

Dépôt légal novembre 2014/5053/T1

39, avenue du Centenaire — B-4053 Embourg (Belgium)

Tél. : + 32 (0) 4 365 27 29 – Fax : + 32 (0) 4 341 29 21

Courriel : [infos@mpeditions.be](mailto:infos@mpeditions.be)



éditions  
**Medicatrix**

**D<sup>r</sup> J.-P. CURTAY**

- Jus de grenade fermenté, 4<sup>e</sup> édition
- Gefermenteerd Granaatappelsap

**D<sup>r</sup> P. DAVID – D<sup>r</sup> F. LOUIS**

- Régénérons notre Équilibre Acido-basique
- Herstel van ons zuur-basen evenwicht

**D<sup>r</sup> V. de KERCHOVE**

- Combattre cystites et vaginites...

**P<sup>r</sup> H. JOYEUX**

- Stress et Cancer du Sein

**D<sup>r</sup> C. ROCHE**

- Solution santé Nutriconact

**D<sup>r</sup> J. GHANAM – M. BENLEMLIH**

- Les polyphenols de l'huile d'olive

**A. SIMONON**

- Confort féminin de 7 à 77ans

**S. CASCIO**

- Germe de Blé Fermenté

**D<sup>r</sup> G. MOUTON**

- Introduction à la Médecine Fonctionnelle

**D<sup>r</sup> L.M. JACOB**

- Programme Nutritionnel

**J.J. SYLVANNEAUX**

- Diététique originelle et Plaisirs sauvages

---

**POUR ÊTRE TENUS INFORMÉS DE NOS  
NOUVELLES PUBLICATIONS,  
ENVOYEZ VOS COORDONNÉES À :**  
marco pietteur éditeur, 39, avenue du Centenaire,  
B-4053 Embourg, Belgique.  
Tél.: + 32 (0) 4 349 03 03 – Fax: + 32 (0) 4 341 29 21 –  
Courriel: [infos@mpéditions.be](mailto:infos@mpéditions.be)  
[www.testezéditions.be](http://www.testezéditions.be) – [www.resurgence.be](http://www.resurgence.be)



## A propos de l'auteur

---

Gian Paolo Littarru est diplômé docteur en médecine de l'Université catholique de Rome, faculté de médecine, en 1967. De 1969 à 1972, il réalise son post-doctorat à l'Institut de recherche biomédicale de l'Université du Texas, à Austin, sous la direction du Prof. Karl Folkers. Il est professeur de biochimie cellulaire à l'Université catholique de Rome jusqu'en 1986, date à laquelle il rejoint l'Université polytechnique des Marches, à Ancône, où il enseigne la chimie médicale et la biochimie clinique aux étudiants en médecine jusqu'à sa retraite. En 1997, il fonde l'International CoQ Association, dont il assume la présidence jusqu'en 2013. Le principal sujet de recherche du professeur Littarru a toujours été la coenzyme Q. Déjà en 1968, il s'intéresse à cette molécule : il est le premier à étudier la spécificité structurelle de la coenzyme Q dans la chaîne respiratoire des mitochondries de différentes espèces animales. Il étend rapidement ses recherches aux humains. Au début des années 70, en collaboration avec des chirurgiens cardiaques et des neurologues, il procède à la séparation des mitochondries et à la détermination du statut de la CoQ<sub>10</sub> lors de nombreuses biopsies cardiaques et musculaires. Cette recherche biomédicale est ensuite étendue aux propriétés antioxydantes de la CoQ<sub>10</sub>.

En tant que président de l'International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association, l'auteur encourage la coopération dans ce domaine de recherche entre plusieurs groupes médicaux dans le monde, contribuant ainsi à l'élargissement rapide des connaissances biochimiques et cliniques sur la molécule connue sous le nom de « coenzyme Q<sub>10</sub> » et d'« ubiquinol », sa forme la plus active.



# 1<sup>re</sup> PARTIE

•••

## La biologie de la CoQ<sub>10</sub>



# Introduction

---

L'objectif de ce livre est de présenter quelques notions biochimiques de base et les implications médicales de la coenzyme Q, notamment celles de sa forme réduite, l'ubiquinol.

La découverte de la molécule  $\text{CoQ}_{10}$  est le fruit d'un programme intensif de recherche développé par le Prof. D. E. Green, à l'Université du Wisconsin, dans le but de comprendre le fonctionnement des mitochondries. C'était en 1957. Il est bien vite devenu évident que la coenzyme Q était essentielle à la production d'ATP dans les mitochondries, c'est-à-dire le mécanisme le plus efficace qui permet de libérer l'énergie chimique contenue dans nos aliments. Quelques années plus tard, le Prof. P. Mitchell a reçu le Prix Nobel pour ses recherches sur le rôle essentiel de la coenzyme Q dans la phosphorylation oxydative. Pour bien comprendre le rôle essentiel joué par la coenzyme Q, il est nécessaire de décrire le contexte cellulaire dans lequel se trouve la coenzyme Q. C'est pourquoi les mécanismes permettant aux mitochondries d'exploiter l'énergie contenue au départ dans les sources d'énergie biologiques seront décrits dans les chapitres suivants de ce livre.

L'intuition du Prof. Karl Folkers qui, en 1958 isole à nouveau la coenzyme  $\text{Q}_{10}$ , la coenzyme Q humaine, à partir d'un cœur humain et décrypte sa structure lui permet de prédire l'importance clinique de la  $\text{CoQ}_{10}$ . Au même moment, le Prof. Yuichi Yamamura, un pionnier de la recherche sur la  $\text{CoQ}_{10}$  en cardiologie, met sur pied le premier essai clinique sur la  $\text{CoQ}_{10}$  chez des patients présentant une maladie cardiovasculaire. Ces intuitions ouvrent la voie à un nouveau domaine de recherche biomédicale très varié et permettent d'élargir la base des connaissances ainsi que de mieux comprendre la biochimie fondamentale de la coenzyme Q.

Il apparaît rapidement que certaines des propriétés in vitro et in vivo de la coenzyme Q sont le résultat de son action antioxydante et que celles-ci sont principalement liées à la forme réduite de la coenzyme Q<sub>10</sub>, l'ubiquinol. Aujourd'hui, nous connaissons mieux les propriétés de la coenzyme Q<sub>10</sub> et tout porte à croire que les effets de la CoQ<sub>10</sub> pourraient être également liés à ses capacités de modulation des autres fonctions des mitochondries et d'induction de l'expression génique.

Ces dernières années, l'intérêt pour le stress oxydatif et ses implications en biologie et en médecine n'a cessé de croître. On a reconnu l'implication des radicaux libres dans de nombreux processus pathophysiologiques et différentes maladies. Le rôle antioxydant joué par la CoQ<sub>10</sub> mérite donc toute notre attention.

Après avoir débattu du rôle bioénergétique classique de la coenzyme Q, je tâcherai de décrire cet immense champ de bataille où s'opposent les dommages oxydatifs et la défense antioxydante. Les principes généraux seront expliqués. Ensuite, je ferai un gros plan sur certains processus pathophysiologiques liés aux dommages causés par les radicaux libres, où les résultats des expériences attribuent clairement un rôle défensif et antioxydant à la coenzyme Q.

Je voudrais conclure en citant les mots d'un ami décédé, le Dr Per Langsjoen, qui nous a laissé en héritage les précieux résultats de ses travaux de recherche clinique et son humble enthousiasme dans son approche de ces nouveaux horizons : « Je préférerais parler de la promesse clinique que représente la CoQ<sub>10</sub> utilisée comme facteur essentiel dans la bioénergie cellulaire et dans l'inhibition des radicaux libres. J'aimerais également parler des "tranchées cliniques" qui sont mon habitat naturel. »

De ce point de vue, la réalité accablante n'est pas la quantité de nos connaissances, mais plutôt le peu que nous

savons des nombreux problèmes cliniques graves (malgré qu'un nombre croissant de ces affections puissent être identifiées avec précision). Les études menées dans ce domaine, qui vont bien au-delà de la CoQ<sub>10</sub>, représentent une dimension totalement nouvelle des connaissances que l'homme a des mystères de la santé et du mauvais état de santé, et il pourrait bien d'agir là de la plus grande avancée depuis la découverte des bactéries. Rien qu'en cardiologie, on peut se permettre de rêver d'un temps où les maladies cardiaques et vasculaires ne seront plus la première cause de décès. En médecine, l'avancée rapide des connaissances est généralement si vaste dans son implication que le domaine tout entier peut, avec le temps, être réévalué positivement sur la base de ces nouveaux principes. »



Fig. 1 – Dr. Frederick Crane

Un composé jaune est tout d'abord isolé en 1957 à partir des mitochondries d'un cœur de bovin dans les laboratoires de l'Enzyme Institute de l'Université du Wisconsin, dirigé par le docteur D. Green. Les quatre post-doctorants à l'origine

de cette isolation ou découverte sont F. L. Crane, Y. Hatefi, R. L. Lester and C. Widmer<sup>1</sup>.

Le Dr Karl Folkers reçoit du Dr Crane quelques milligrammes de la substance cristalline qu'il apporte aux laboratoires de recherche de Merck, à Rahway dans le New Jersey. Avec ses associés chez Merck, Folkers ré-isole et détermine la structure de ce composé.

### Structures of Ubiquinone and Ubiquinol

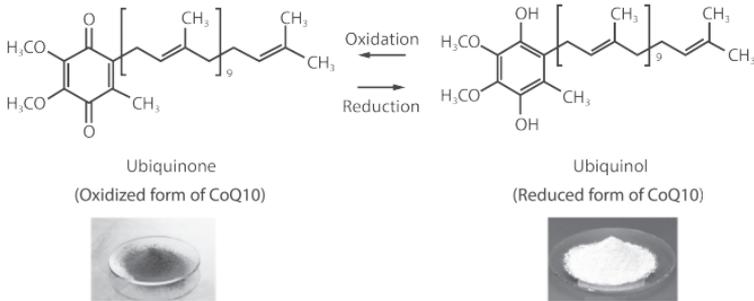


Fig. 2 – Structures de l'ubiquinone et de l'ubiquinol.

Le composé est nommé « coenzyme Q<sub>10</sub> » (CoQ<sub>10</sub>), car il a une activité coenzymatique dans les systèmes enzymatiques des mitochondries. En général, les coenzymes sont des substances nécessaires à l'activité d'une enzyme. La CoQ<sub>10</sub> va bien vite être reconnue comme une coenzyme essentielle dans la bioénergie de la respiration. D'un point de vue chimique, il s'agit d'un lipide. La lettre « Q » traduit son appartenance au groupe des quinones et le chiffre « 10 » définit le nombre d'unités d'isoprénoïdes que compte sa chaîne latérale.

Le Dr R. A. Morton, qui a également isolé et étudié le composé pendant ces mêmes années, le désigne sous le nom d'ubiquinone en raison de sa présence diffuse et omniprésente dans les organismes vivants.<sup>2</sup> La terminaison ou le suf-

fixe « -one » traduit le statut oxydé de la molécule. La forme réduite est appelée « ubiquinol ».

La coenzyme  $Q_{10}$  est la coenzyme présente chez l'homme et de nombreux mammifères tandis que d'autres espèces animales possèdent la coenzyme Q pourvue d'une chaîne latérale plus courte possédant moins de 10 isoprénoïdes. De manière générale, nous désignerons donc ce composé sous le terme de « coenzyme Q » ou « ubiquinone ». Le terme « coenzyme  $Q_{10}$  » ou «  $CoQ_{10}$  » sera utilisé lorsque l'on se réfère à la coenzyme Q humaine qui est également disponible sous la forme de complément alimentaire.

Ces dernières années, Kaneka a également été en mesure de produire de l'ubiquinol et de le rendre disponible sous la forme de complément alimentaire grâce au développement d'une procédure particulière qui le stabilise dans sa forme réduite.

●

## Références

1. Crane P.L., Hatefi Y., Lester R.L. and Widmer C. Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta* 25: 220-221, 1957.
2. Morton R.A., Wilson G.M., Lowe J.S., and Leat W.M.F. Ubiquinone. *Chemical Industry*, 1649, 1957.

●●●



## Les transformations d'énergie dans les organismes vivants

---

La coenzyme Q a été découverte dans la membrane intérieure des mitochondries, un organite sous-cellulaire où, grâce à l'oxygène, l'énergie chimique de certaines molécules organiques fonctionnant en tant que substrat d'énergie est transformée en adénosine triphosphate (ATP). L'ATP est la forme de l'énergie chimique utilisable par nos cellules.

Les membranes des mitochondries peuvent être comparées à des centrales énergétiques complexes dans lesquelles les molécules sont transformées en autres molécules et, au fil du processus, libèrent une partie de leur énergie. Nous nous trouvons dans un processus continu de conversion de l'énergie biologique. La thermodynamique, l'étude de la conversion des énergies, tente d'expliquer pourquoi certaines réactions peuvent se produire spontanément. Les événements spontanés impliquent une nette augmentation du désordre dans l'univers. La chaleur représente l'énergie dans sa forme la plus désordonnée, un mouvement aléatoire des molécules. La flamme d'une cuisinière augmente le mouvement des molécules d'eau contenue dans une casserole mise à chauffer. Lorsqu'une cellule libère de la chaleur, elle augmente l'intensité du mouvement des molécules environnantes. La combustion d'un bois ou d'un puits de pétrole entraîne une énorme et inutile dissipation de chaleur, mais la combustion d'essence permet également de faire rouler des voitures et de faire voler des avions. Ce n'est que dans certaines conditions que la chaleur peut, mais uniquement en partie, être transformée en travail. Il s'agit là de la partie exploitée de l'énergie produite dans le monde de la biochimie.

Dans les systèmes biologiques, une partie de l'énergie impliquée dans les transformations complexes est « transduite » dans des formes d'énergie autres que la chaleur. Cette transduction d'énergie est associée, au niveau des mi-

tochondries, à une série sophistiquée d'enzymes et de complexes enzymatiques: il s'agit principalement de protéines qui accélèrent les réactions chimiques alimentant en énergie l'organisme vivant.

L'aspect fondamental de ce mécanisme est que les réactions apparemment destinées à produire du désordre sont associées à d'autres réactions qui produisent ordre, complexité et vie. L'énergie n'est ni créée ni détruite: la libération de la chaleur et la production de l'ordre nécessitent l'apport d'énergie pour que la vie continue. Quant à la source de cette énergie, il s'agit du rayonnement électromagnétique du soleil pour les plantes et, pour les animaux, de l'énergie chimique contenue dans les liaisons covalentes des molécules organiques qui constituent leur nourriture. Au cœur de ces deux mécanismes complexes se trouve la molécule structurée quinone, à savoir la plastoquinone chez les plantes et la coenzyme Q chez les animaux.

## Combustibles chimiques et énergie

L'énergie dont notre corps a besoin provient de nos combustibles biologiques: les sucres, les graisses et, dans une moindre mesure, les protéines. Les cellules animales peuvent toutes produire une certaine quantité d'ATP grâce à un processus qui repose sur une dégradation partielle contrôlée du glucose ne nécessitant pas d'oxygène. C'est ce que l'on appelle la glycolyse anaérobie. Dans ce processus, seule est libérée une faible fraction de l'énergie libre totale potentiellement disponible à partir de l'oxydation du sucre. Une bien plus grande quantité d'énergie est rendue disponible dans les mitochondries, par le biais d'un processus qui consomme de l'oxygène. L'oxygène est un agent oxydant puissant et d'importantes quantités d'énergie sont libérées pendant les oxydations. La combustion du bois, de l'essence ou d'autres combustibles sont des exemples de puissantes oxydations.

Retirer les électrons signifie « oxyder ». Ainsi, un élément ou une molécule qui acquiert des électrons en prenant des électrons d'une autre molécule est un agent oxydant ; celui qui libère des électrons est un agent réducteur. Nous décrivons les « **réactions redox** ». Les combustions sont de fortes oxydations d'énergie réalisées par de puissants oxydants (des atomes hautement électronégatifs) où intervient une remarquable émission de lumière et de chaleur. Dans le monde biologique, l'oxygène est l'oxydant prédominant et les réactions de combustion se produisent de manière extrêmement contrôlée, sans flammes visibles.

Une autre caractéristique importante de l'oxydation biologique est qu'elle intervient par le biais d'un mécanisme complexe impliquant une molécule qui conserve une quantité considérable d'énergie libérée par la combustion. Cette molécule, qui est capable de convertir l'énergie en différentes formes de travail, est l'adénosine triphosphate (ATP).

Les mitochondries peuvent être considérées comme étant les centrales électriques de la cellule. L'énergie est maîtrisée au travers de réactions qui se produisent dans les étapes séquentielles extrêmement organisées de la **phosphorylation oxydative** située dans la membrane intérieure des mitochondries, qui forme des crêtes, une forme en zigzag continu à l'intérieur d'une membrane extérieure. La phosphorylation oxydative est le processus au cours duquel la majeure partie de l'énergie métabolique est libérée et transformée en une forme d'énergie qui peut être utilisée universellement pour de nombreux besoins cellulaires : l'énergie de l'ATP.

## La phosphorylation oxydative dans la mitochondrie : notre principale source d'énergie

La chaîne de transport des électrons dans les mitochondries (ou la chaîne respiratoire) peut être comparée à un

torrent dévalant une montagne, où les électrons se précipiteraient vers l'oxygène. Dans les parties les plus abruptes de la pente, une quantité d'énergie suffisante permet de faire tourner une turbine. Il s'agit de moteurs sophistiqués qui produisent de l'ATP, l'énergie moléculaire qui alimente le mouvement biologique (depuis le simple clignement des yeux jusqu'à l'exercice intense).

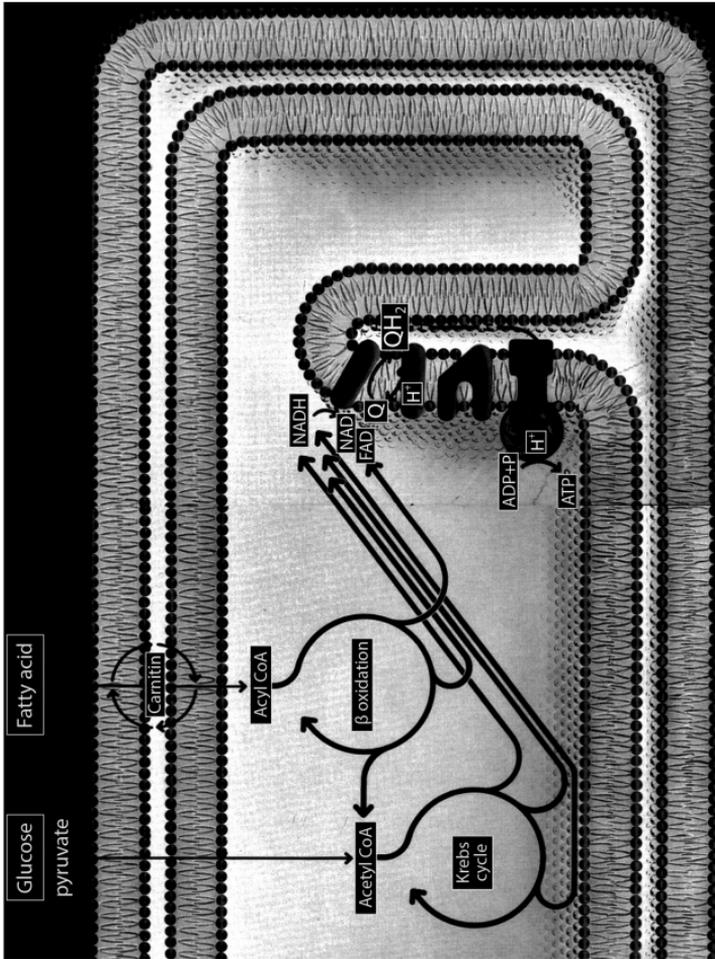


Fig. 3 – Membrane extérieure et intérieure d'une mitochondrie

Dans la chaîne respiratoire, les atomes d'hydrogène sont transportés en tant que tels jusqu'à un certain point avant d'être ensuite dégradés en protons et en électrons. Les électrons passent par une série de transporteurs d'électrons le long de la chaîne jusqu'à ce qu'ils atteignent l'oxygène qui, en acquérant deux électrons, devient négativement chargée ( $O^{=}$ ). Enfin, les protons neutralisent ces charges négatives et de l' $H_2O$  est formé. Les nombreuses protéines impliquées dans le transport, catalysé par les enzymes, des protons et des électrons vers l'oxygène sont organisées en complexes respiratoires membranaires, et la coenzyme Q joue un rôle essentiel dans trois de ces complexes. Elle accepte les protons et les électrons des composants en amont et devient donc une forme réduite (ubiquinol). Elle les remet ensuite aux composants en aval et revient à la forme oxydée (ubiquinone).

Deux composants mobiles se diffusent rapidement le long du plan de la membrane: la coenzyme  $Q_{10}$  et le cytochrome C. Le transfert d'électrons se fait par collisions aléatoires entre les donneurs de diffusion et les accepteurs le long des complexes enzymatiques.

L'oxydation des coenzymes réduites libère de l'énergie qui est utilisée pour alimenter un mécanisme de pompe à protons qui concentre du  $H^+$  dans l'espace intermembranaire.

L'un des principaux mécanismes moléculaires essentiels au flux de protons implique la coenzyme Q (appelée  $CoQ_{10}$  chez l'homme) qui, en étant mobile dans l'environnement des hydrocarbures de la membrane intérieure des mitochondries, devient protonée (ubiquinol, la forme riche en protons) d'un côté de la membrane et déprotonée (ubiquinone) de l'autre côté, ce qui entraîne une accumulation de protons dans l'espace intermembranaire.<sup>1</sup> Cette translocation de protons génère un potentiel de membrane ( $\Delta V$ , aussi généralement indiqué par  $\Delta\psi$ ) qui détermine une force protomotrice. La

fig. 4 décrit la synthétase de l'ATP comme étant semblable à une turbine, mue par le reflux de protons et convertissant une forme d'énergie en une autre.

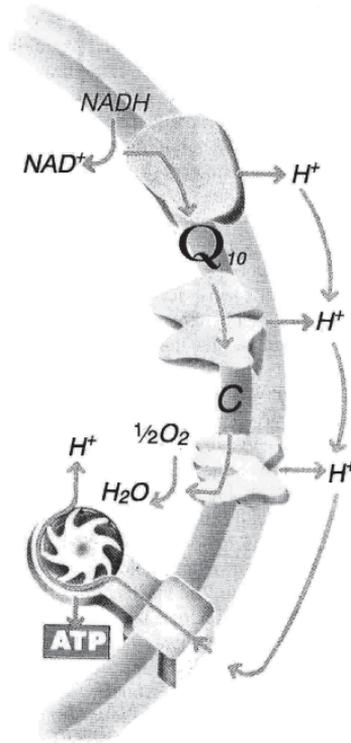


Fig. 4 – La production d'énergie dans les mitochondries est semblable à une turbine mue par un flux de protons.

## Localisation et fonction de la coenzyme Q dans la chaîne respiratoire

La coenzyme Q<sub>10</sub> est une molécule qui transporte de l'hydrogène (ou des électrons + des protons, c'est-à-dire e<sup>-</sup> + H<sup>+</sup>) en circulant soit sous une forme oxydée comme l'ubiquinone, soit sous une forme non oxydée, riche en protons,

comme l'ubiquinol. En tant que tel, l'ubiquinol est un centre donneur [ $e^- + H^+$ ], alors que l'ubiquinone est un centre accepteur [ $e^- + H^+$ ] dans les protéines catalytiques de la chaîne respiratoire dans la membrane des crêtes mitochondriales. Bien que la coenzyme  $Q_{10}$  soit une molécule relativement grande, elle est extrêmement mobile dans l'environnement riche en hydrocarbures de la bicouche phospholipidique, dans laquelle les centres catalytiques de la chaîne respiratoire sont situés.<sup>2</sup>

En outre, la concentration en coenzyme  $Q_{10}$  totale est essentielle pour la vélocité de la chaîne respiratoire, de même que le rapport ubiquinol/ $Q_{10}$ .<sup>3</sup>

Ce dernier concept nous aide à comprendre le lien qui existe entre la fonction proton motrice bioénergique classique de la  $CoQ_{10}$  et son rôle antioxydant. D'une part, toute situation de stress oxydatif accru menant à une plus grande implication de la coenzyme  $Q_{10}$  en tant qu'agent antioxydant pourrait, d'une certaine manière, diminuer la disponibilité essentielle de la coenzyme  $Q_{10}$  elle-même pour la phosphorylation oxydative. D'autre part, on comprend mieux également le mécanisme d'action éventuel de la  $CoQ_{10}$  fournie de manière exogène qui, en déjouant une carence, pourrait rétablir un flux d'énergie plus élevé et une meilleure transduction de l'énergie.



## Références

1. Mitchell P. Possible molecular mechanisms of the protonmotive function of cytochrome systems. *J. Theoret. Biol.* 62: 327-367, 1976.
2. Genova M.L., Bianchi C. and Lenaz G. Supercomplex organization of the mitochondrial respiratory chain and the role of the Coenzyme Q pool: pathophysiological implications. *BioFactors* 25: 5-20, 2005.
3. Estornell E., Fato R., Castelluccio C., Cavazzoni M., Parenti Castelli G., Lenaz G. Saturation kinetics of coenzyme Q in NADH and succinate oxidation in beef heart mitochondria. *FEBS Lett.* 311: 107-109, 1992.



## Les sources endogènes et nutritionnelles de la coenzyme Q<sub>10</sub>

La coenzyme Q<sub>10</sub> est largement présente dans la nature, dans de nombreux végétaux et tissus animaux faisant partie de notre régime alimentaire habituel. La coenzyme Q<sub>10</sub> est également activement synthétisée par nos cellules. C'est pour cette raison qu'elle n'est pas une vitamine selon la définition classique. Ainsi, le taux de CoQ<sub>10</sub> présent dans nos tissus repose tant sur une biosynthèse endogène que sur un apport exogène. La demande métabolique et le taux de renouvellement de la CoQ<sub>10</sub> doivent également être pris en compte lorsque l'on tente d'établir un « statut nutritionnel » de la CoQ<sub>10</sub>.

### Apport alimentaire

La teneur en CoQ<sub>9</sub> et CoQ<sub>10</sub> de différents types d'aliments a été évaluée dans un article rédigé par Kamei et al. La CoQ<sub>9</sub> est généralement présente dans les céréales alors que la CoQ<sub>10</sub> se trouve dans une variété de produits tels que la viande, le lait, les fruits et les légumes. Les sources alimentaires contenant de la CoQ<sub>10</sub> offrent tant la forme ubiquinol que la forme ubiquinone.<sup>1</sup> Par exemple, les deux formes de CoQ<sub>10</sub> sont présentes dans les graines de soja (plus de 6 µg/g) avec une concentration en ubiquinol plus élevée qu'en ubiquinone. La CoQ<sub>10</sub> est également présente dans les noix, les amandes, les huiles, les fruits riches en huile ainsi que dans les légumes verts, notamment les épinards, qui sont particulièrement riches en CoQ<sub>10</sub>. Certaines espèces de poisson ont également des taux tout aussi élevés en CoQ<sub>10</sub>. À poids égal, la sardine compte deux fois plus de CoQ<sub>10</sub> que le bœuf ; 1,6 kg de sardines contient 100 mg de CoQ<sub>10</sub>. Le lait et le fromage sont, quant à eux, moins riches en CoQ<sub>10</sub>. Il est difficile d'évaluer l'importance relative de la biosynthèse endogène et de l'apport exogène, ce dernier jouant également un rôle significatif. Les données

fournies par Kishi et al. ont montré que, chez les patients sous nutrition parentérale totale (NPT), les taux plasmatiques de CoQ<sub>10</sub> subissent une réduction remarquable (50 %) en une semaine à peine. Cette observation peut être liée à l'absence de consommation de CoQ<sub>10</sub> et/ou à ses précurseurs présents dans le régime alimentaire ou encore à des facteurs de stress ayant entraîné la nécessité d'une NPT pour le patient. Dans notre laboratoire, nous avons régulièrement constaté des taux plasmatiques de CoQ<sub>10</sub> proches de voire inférieurs à 0,1 µg/ml chez les patients souffrant de traumatismes. Il est difficile d'évaluer dans quelle mesure ces données étaient liées à la nutrition parentérale totale ou à la gravité des affections cliniques de ces patients en état de choc. 0,1 µg/ml représente une très faible valeur, étant donné que les taux plasmatiques normaux se situent autour de 0,79 ± 0,2 µg/ml.

## Biosynthèse de la CoQ<sub>10</sub>

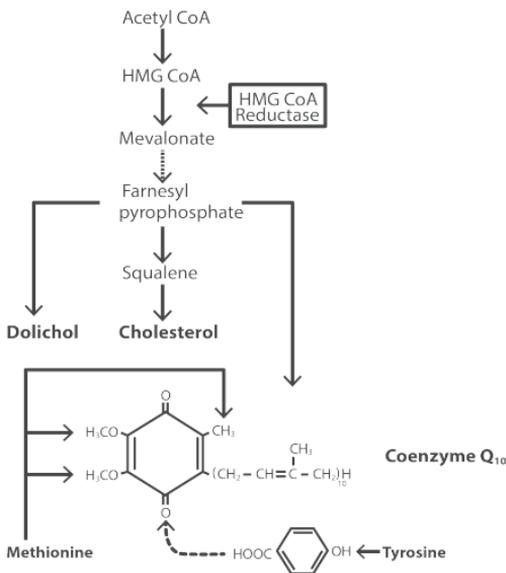


Fig. 5 – Représentation schématique de la voie biosynthétique conduisant au cholestérol, au dolichol et à la coenzyme Q

La CoQ<sub>10</sub> est synthétisée dans notre corps et la voie biosynthétique est commune, jusqu'à un certain point, à la biosynthèse du cholestérol. En réalité, le cholestérol et la coenzyme Q sont des produits finaux de cette importante voie biosynthétique contrôlée par une enzyme clé, la coenzyme hydroxyméthylglutaryl réductase (HMG-CoA réductase). Le cholestérol et la CoQ<sub>10</sub> partagent ainsi, jusqu'à un certain point, la même voie biosynthétique.

## CoQ<sub>10</sub> et inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines)

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, appelés « statines », sont un puissant traitement dans la stratégie anti-cholestérol. Le traitement hypocholestérolémiant joue un rôle essentiel et largement reconnu dans la prophylaxie secondaire des maladies coronariennes, comme le montre par exemple l'étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study).<sup>2</sup> Et puisque la CoQ<sub>10</sub> et le cholestérol partagent la même voie biosynthétique, il est raisonnable d'en déduire qu'un traitement par statines pourrait également réduire les taux de CoQ<sub>10</sub>. En 1993, les résultats d'une première étude en double aveugle avaient montré que la simvastatine et la pravastatine entraînaient toutes deux une diminution des concentrations plasmatiques de CoQ<sub>10</sub> semblable à celles du cholestérol.<sup>3</sup> D'autres études ont confirmé ces données.<sup>4</sup> Dans l'ensemble, les statines sont des médicaments puissants et efficaces, habituellement sans danger, dont la fréquence des effets indésirables est apparemment faible même si, dans certains cas, ceux-ci se sont avérés très graves. En août 2001, il a été clairement établi qu'il existait une relation entre l'utilisation de cérvastatine et la rhabdomyolyse (destruction des cellules musculaires) avec, pour conséquence, le décès de certains patients. Les effets indésirables des statines sont une faiblesse musculaire, des douleurs et des taux plasmatiques élevés de CK et/ou des transaminases; ces symptômes pour-

raient être liés, tout au moins en partie, à un certain degré de déficit en CoQ<sub>10</sub>. Nous pouvons raisonnablement supposer que, dans certaines situations où d'autres causes réduisant la CoQ<sub>10</sub> sont présentes, un traitement par inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase pourrait gravement compromettre les taux de CoQ<sub>10</sub> dans le plasma et, éventuellement, dans les tissus.

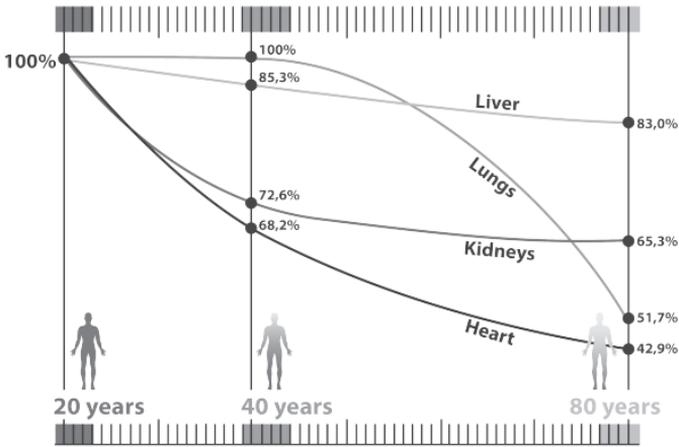


Fig. 6 – Diminution de l'ubiquinol en fonction de l'âge

On observe un déclin physiologique de la CoQ<sub>10</sub> en fonction de l'âge<sup>5, 6</sup>, ce qui rendrait les personnes âgées plus vulnérables à une diminution de la CoQ<sub>10</sub> induite par les statines. Folkers et al. ont observé, chez un nombre limité de patients traités par CoQ<sub>10</sub> pour une insuffisance cardiaque congestive, une soudaine détérioration de la fonction cardiaque lorsque les statines ont été ajoutées au traitement. Cette aggravation a pu être contrôlée en augmentant l'administration quotidienne de CoQ<sub>10</sub>. Outre les effets de réduction de la CoQ<sub>10</sub> dans le plasma, des études menées chez les animaux ont mis en évidence une déplétion tissulaire pendant un traitement par statines. Une diminution de la coenzyme Q<sub>10</sub> dans les tissus pendant un traitement par statines peut

avoir des effets indésirables sur la production d'ATP, comme cela a été prouvé chez les chiens et les cochons d'Inde. Il n'existe que peu d'études sur l'effet d'un traitement par statines, chez les humains, sur les concentrations en CoQ<sub>10</sub> dans les muscles. Dans l'une des premières études effectuées par Laaksonen *et al.*, les diminutions des concentrations sériques d'ubiquinone pendant un traitement par simvastatine n'ont pas entraîné une réduction des taux de CoQ<sub>10</sub> dans le tissu musculaire.<sup>7</sup> Les patients recevaient 20mg de simvastatine par jour pendant 4 semaines. Dans une publication plus récente, ces mêmes chercheurs ont rapporté les résultats d'une étude visant à évaluer l'effet d'un traitement par fortes doses de statines sur le cholestérol, le métabolisme de l'ubiquinone et la fonction des mitochondries dans les muscles squelettiques humains. La concentration d'ubiquinone dans les muscles était en effet significativement réduite dans le groupe traité par simvastatine et, dans les muscles de plusieurs patients, on notait une détérioration importante des fonctions des mitochondries.<sup>8</sup>

## Apport complémentaire en CoQ<sub>10</sub> / ubiquinol et myopathie induite par les statines

Sur la base de ces observations, il semble logique d'imaginer qu'un apport complémentaire en CoQ<sub>10</sub> pourrait constituer un outil thérapeutique approprié pour prévenir et/ou contrecarrer les effets indésirables d'un traitement par statines.

Jusqu'à présent, seules quelques études suggèrent une amélioration rapide, grâce à un apport complémentaire en CoQ<sub>10</sub>, d'une myalgie et d'une fatigue induites par des statines.

Dans un article rédigé par Caso *et al.*, publié dans l'*American Journal of Cardiology*<sup>12</sup>, trente-deux patients traités par statines conformément aux recommandations actuelles du NCEP-ATP III (Adult Treatment Panel III/National Cholesterol Education) et manifestant des symptômes myopathiques ont été inclus dans une étude en double aveugle. Les patients avaient reçu différentes statines, mais leur point commun était qu'ils avaient tous développé des symptômes myopathiques définis comme étant la présence d'une douleur musculaire seule ou accompagnée d'autres symptômes, tels que la faiblesse musculaire et la fatigue. Les patients ont été randomisés et dix-huit d'entre eux ont rejoint le groupe CoQ<sub>10</sub> où ils ont reçu 100 mg de CoQ<sub>10</sub> par jour pendant un mois alors que les autres patients ont été traités par 400 UI de vitamine E par jour pendant 30 jours. L'effet de l'apport complémentaire en CoQ<sub>10</sub> sur la douleur musculaire a été étudié avant et après l'intervention à l'aide du « Questionnaire abrégé sur la douleur », un outil couramment utilisé pour évaluer la douleur et son influence sur la vie de tous les jours. Les chiffres parlaient d'eux-mêmes : la sévérité de la douleur avait diminué de 40 % et l'influence de la douleur sur les activités de la vie quotidienne avait diminué de 38 %. Aucune modification dans la sévérité de la douleur ou dans l'influence de la douleur sur les activités quotidiennes n'a été observée dans le groupe traité par vitamine E. Ces résultats renforcent l'hypothèse d'un éventuel rôle étiologique de la déplétion en CoQ<sub>10</sub> dans la pathogenèse des symptômes myopathiques chez les patients traités par statines. Les auteurs concluent également que l'apport complémentaire en CoQ<sub>10</sub> peut offrir la possibilité d'arrêter le traitement par ces médicaments.

Zlatohlavek *et al.* ont également réalisé une étude, bien que non contrôlée par placebo, sur l'effet de l'ubiquinol sur la réduction au minimum des effets indésirables musculaires chez un groupe de patients traités par différentes statines et à différentes doses.<sup>16</sup> Dans ce groupe de 28 patients pré-

sentant une myopathie induite par des statines, de l'ubiquinol leur a été administré pendant 6 mois selon une dose de 60 mg/jour. Les concentrations plasmatiques de CoQ<sub>10</sub> ont augmenté de pratiquement 200 %, en raison de la bonne biodisponibilité de l'ubiquinol, la douleur a diminué de 54 % en moyenne et les faiblesses musculaires de 44 %.

Il arrive parfois que, pendant un traitement par statines, des problèmes cardiaques surgissent.

Silver et ses collègues ont documenté l'insuffisance systématique de la fonction ventriculaire diastolique chez des patients stables, non hospitalisés, chez lesquels un traitement par atorvastatine avait été instauré pour une hyperlipidémie. Les auteurs postulent que les marqueurs diastoliques sensibles pourraient constituer des biomarqueurs précoces de l'insuffisance de la fonction ventriculaire gauche et ils ont constaté que ces anomalies étaient réversibles chez les patients chez lesquels on avait ajouté 300 mg par jour de CoQ<sub>10</sub> à leur traitement par atorvastatine.<sup>9</sup>

Langsjoen a fait état d'une étude sur un groupe de 50 patients ayant reçu un traitement par statines pendant une durée moyenne de 28 mois et il a mis en évidence un ou plusieurs effets indésirables liés aux statines.<sup>9</sup> Tous les patients avaient reçu un apport complémentaire en coenzyme Q<sub>10</sub> et ont fait l'objet d'un suivi de 22,4 mois en moyenne. Une amélioration importante a été notée dans la diminution de la fatigue, de la myalgie, de la dyspnée, de la perte de mémoire et de la neuropathie périphérique. Aucun signe d'événement indésirable n'a été relevé lors de l'arrêt des statines. Parmi les 84 % de patients suivis pendant plus d'une année, aucun cas d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral n'est apparu. Cette étude est toutefois sérieusement limitée, étant donné que deux interventions simultanées ont été réalisées : l'arrêt des statines et l'apport complémentaire en CoQ<sub>10</sub>.

Pour résoudre ce problème, on pourrait mettre sur pied une étude incluant un nombre suffisant de patients traités par statines, parmi lesquels ceux qui montrent des effets indésirables seraient randomisés et traités par un placebo ou de la CoQ<sub>10</sub>. Mieux encore, un vaste groupe de patients pourraient débiter les statines et la CoQ<sub>10</sub>, et les effets des statines et la survenue d'effets indésirables seraient surveillés. Bien qu'il ait été démontré que le traitement par statines avait des avantages, la réponse à long terme dans les maladies ischémiques peut avoir été affaiblie en raison de l'effet de déplétion de la CoQ<sub>10</sub>.

Le problème a été revu dans son intégralité par Marcoff et Thompson. Ils ont conclu que les preuves sont insuffisantes pour démontrer le rôle étiologique du déficit en CoQ<sub>10</sub> dans la myopathie associée aux statines et que des études cliniques de grande envergure et bien conçues sont nécessaires pour trouver une réponse.<sup>13</sup>

Récemment, un groupe de recherche qualifié de l'Hartford Hospital, dans le Connecticut, également conduit par le Prof. Thompson, s'est penché sur les mécanismes de la myalgie induite par les statines.<sup>14</sup> Environ 800 patients sous traitement par statines (la moitié d'entre eux souffrant de myalgie, l'autre moitié non) ont vu leur génotype identifié pour évaluer 31 gènes candidats selon la littérature pour être associés à la myalgie communément associée aux statines. Parmi les gènes testés, la plus forte association entre la variante génétique et la myalgie a été identifiée pour la COQ<sub>2</sub>, un gène codant pour une enzyme clé dans la biosynthèse de la CoQ<sub>10</sub>. D'un point de vue pratique, cela signifie que les patients ne sont pas tous sensibles de la même manière aux effets indésirables des statines. Cela pourrait nous aider à mieux comprendre quels sont les patients qui subissent un déficit en CoQ<sub>10</sub> pendant un traitement par statines et quels sont ceux qui pourraient bénéficier d'un traitement par CoQ<sub>10</sub>.

Dans le chapitre consacré à la cardiologie, nous nous référons aux résultats récents obtenus en traitant par ubiquinol des patients qui présentent des effets indésirables liés aux statines.

## Références

1. Kubo H., Fujii K., *et al.*, *Journal of Food Composition and Analysis*, 21, 199-210, (2008).
2. The Scandinavian Simvastatin Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 344: 1383-1389, 1994
3. Ghirlanda G., Oradei A., Manto A., Lippa S., Uccioli L. Caputo S., Greco A.V., Littarru G.P. Evidence of plasma CoQ<sub>10</sub>-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Pharmacol.* 3: 226-229, 1993
4. Mortensen S.A., Leth A., Agner E., Rohde M. Dose-related decrease of serum coenzyme Q<sub>10</sub> during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Molec. Asp. Med.* 18: s137-s144, 1997
5. Kalen A., Appelkvist E.L., Dallner G. Age related changes in the lipid composition of rat and human tissue. *Lipids* 24: 579-584, 1989
6. Soderberg M., Edlund C., Kristensson K., Dallner G. Lipid composition of different regions of the human brain during aging. *J. Neurochem.* 54: 415-423, 1990
7. Laaksonen R., Jokelainen K., Sahi T., Tikkanen M.J., Himberg J.J. Decreases in serum ubiquinone concentrations do not result in reduced levels in muscle tissue during short-term simvastatin treatment in humans. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 57: 62-66, 1995
8. Paiva H., Thelen K.M., Van Coster R., Smet J., De Paepe B., Mattila K.M., Laakso J., Lehtimäki T., von Bergmann K., Lutjohann D., Laaksonen R. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. *Clin. Pharmacol. Ther.* 78: 60-8, 2005
9. Silver M.A., Langsjoen P.H., Szabo S., Patil H., Zelinger A. 2004. Effect of atorvastatin on left ventricular diastolic function and ability of coenzyme Q<sub>10</sub> to reverse that dysfunction. *American Journal of Cardiology* 94: 1306-1310.

10. Colquhoun D.M., Jackson R., Walters M., Hicks B.J., Goldsmith J., Young P., Strakosch C., Kostner K.M. Effects of simvastatin on blood lipids, vitamin E, coenzyme Q<sub>10</sub> levels and left ventricular function in humans. *European J. Clin. Investig.* 35: 251-258, 2005
11. Langsjoen PH, Langsjoen JO, Langsjoen AM, Lucas LA. Treatment of statin adverse effects with supplemental Coenzyme Q<sub>10</sub> and statin drug discontinuation. *Biofactors.* 2005;25(1-4):147-52.
12. Caso G., Kelly P., McNurlan MA., Lawson WE. Effect of Coenzyme Q<sub>10</sub> on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol.* 99: 1409-12, 2007
13. Marcoff L., and Thompson P.D. The role of coenzyme Q<sub>10</sub> in statin-associated myopathy: a systematic review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49: 2231-2237, 2007
14. Ruaño G, Windemuth A, Wu AH, Kane JP, Malloy MJ, Pullinger CR, Kocherla M, Bogaard K, Gordon BR, Holford TR, Gupta A, Seip RL, Thompson PD. Mechanisms of statin-induced myalgia assessed by physiogenomic associations. *Atherosclerosis.* 2011 Oct; 218(2):451-6.
15. Muraki A, Miyashita K, Mitsuishi M, Tamaki M, Tanaka K, Itoh H. Coenzyme Q<sub>10</sub> reverses mitochondrial dysfunction in atorvastatin-treated mice and increases exercise endurance. *J Appl Physiol.* 2012 May 31. [Epub ahead of print]
16. Zlatohlavek L(1), Vrablik M, Grauova B, Motykova E, Ceska R. The effect of coenzyme Q<sub>10</sub> in statin myopathy. *Neuro Endocrinol Lett.* 2012;33 Suppl 2:98-101.



## Concentrations plasmatiques de la coenzyme Q<sub>10</sub>

---

La coenzyme Q<sub>10</sub> est également présente dans le sang humain, où elle est transportée par les lipoprotéines plasmatiques, principalement les LDL. Les concentrations de la coenzyme Q<sub>10</sub> dans le sang ont des implications métaboliques et diagnostiques certaines.

Nous savons que la CoQ<sub>10</sub> est présente dans chaque composante du sang, car cela fait l'objet de nombreuses études.<sup>1</sup> Les globules blancs et les plaquettes renferment de la CoQ<sub>10</sub>, ce qui n'est pas surprenant puisqu'ils possèdent des mitochondries. Sa présence revêt une signification métabolique dans la bioénergétique de ces cellules. L'une des toutes premières observations liées à la présence de la CoQ<sub>10</sub> également dans les globules rouges était qu'elle jouait probablement un rôle protecteur en tant d'antioxydant. Le fait d'apporter aux globules rouges un complément exogène en CoQ<sub>10</sub> permet à ces cellules de devenir plus résistantes à l'auto-oxydation thermique, et leur activité ATPase est mieux préservée. La CoQ<sub>10</sub> plasmatique est dosée de manière routinière dans certains laboratoires, tant dans des conditions basales qu'après apport complémentaire par voie orale, afin de vérifier que l'objectif thérapeutique a été atteint et d'établir les relations dose-réponse.

Les concentrations plasmatiques en CoQ<sub>10</sub> ne correspondent pas nécessairement à la CoQ<sub>10</sub> dans les tissus et au statut CoQ<sub>10</sub> du corps.<sup>2</sup> Ces concentrations sont importantes pour deux raisons. Elles reflètent probablement la demande métabolique des tissus et jouent un rôle antioxydant intrinsèque en protégeant le LDL cholestérol des modifications oxydatives. L'oxydation des LDL modifie le cholestérol inerte en un rôle athérogénique, favorisant dès lors les plaques de graisse dans les artères. (Ce rôle sera abordé plus en détail dans un autre chapitre de ce livre). Les faibles taux de CoQ<sub>10</sub>

dans le plasma sont une observation constante en cas d'hyperthyroïdie. En fait, dans la maladie thyroïdienne, et aussi en cas d'induction pharmacologique, les concentrations plasmatiques de CoQ<sub>10</sub> reflètent de manière non équivoque l'état clinique du patient. Par le biais d'expériences sur des cochons d'Inde, on a vérifié que l'hyperthyroïdie et l'exercice physique étaient deux situations qui stimulaient la biosynthèse tissulaire de la CoQ<sub>10</sub>, probablement au travers d'une augmentation plus générale dans la demande métabolique, conduisant également à une recapture accélérée de la CoQ<sub>10</sub> par les tissus. La CoQ<sub>10</sub> est principalement associée au plasma plutôt qu'aux composantes cellulaires du sang. Près de 60 % de la CoQ<sub>10</sub> semblent être associés aux LDL, 26 % aux HDL et 14 % aux autres lipoprotéines.<sup>1</sup> Pratiquement toute la CoQ<sub>10</sub> transportée dans le sang est liée aux cholestérols. Je pense que la teneur en CoQ<sub>10</sub> devrait être exprimée tant en concentration absolue (µg/ml ou µM) qu'en rapport CoQ<sub>10</sub>/Chol (nmolesCoQ<sub>10</sub>/mmolesChol).

La CoQ<sub>10</sub> est principalement transportée par les LDL, dont environ 95 % sous sa forme réduite, à savoir l'ubiquinol. Ces valeurs « normalisées » pourraient mieux refléter le statut CoQ<sub>10</sub> du plasma et être utiles pour mettre en lumière certaines différences. En fait, les patients hypercholestérolémiques présentent des taux de LDL plus élevés, et généralement des taux plus élevés de CoQ<sub>10</sub> aussi. C'est pourquoi un taux apparemment normal de CoQ<sub>10</sub> peut en réalité être faible si ces patients avaient un taux de LDL élevé.<sup>4,5,6,7</sup>

## Concentration plasmatique de la coenzyme Q<sub>10</sub> en tant que facteur prédicteur indépendant de la mortalité dans l'insuffisance cardiaque chronique

Il y a quelques années, le groupe du Dr Florkowski, basé à Christchurch en Nouvelle-Zélande, a publié une étude au

cours de laquelle les taux plasmatiques de CoQ<sub>10</sub> ont été mis en corrélation avec la mortalité dans un groupe de patients présentant une insuffisance cardiaque chronique (ICC) symptomatique.<sup>8</sup> Les patients ont fait l'objet d'un suivi médian de 2,69 ans (fourchette de 0,12 à 5,75), un contrôle étant effectué au moins tous les 3 mois. Des taux de CoQ<sub>10</sub> et des rapports CoQ<sub>10</sub>-lipides plus faibles étaient des facteurs prédictifs d'une survie moins bonne. L'analyse multifactorielle tenant compte des effets des prédicteurs standard, notamment l'âge à l'admission, le sexe, un précédent infarctus du myocarde, la fonction rénale et le NT-proBNP (un indicateur de l'insuffisance cardiaque), a montré que la CoQ<sub>10</sub> était un facteur prédictif de la survie indépendant. Le rapport CoQ<sub>10</sub>/cholestérol total représentait également un prédicteur significatif de la survie. La force d'association entre une (faible) CoQ<sub>10</sub> et la mortalité était plus importante que celle observée pour le NT-proBNP, un marqueur reconnu de l'insuffisance cardiaque. Selon les auteurs, il est dès lors plausible qu'un déficit en CoQ<sub>10</sub> puisse être un mécanisme pathogène important associé à une évolution davantage négative de l'ICC, ce qui renforce encore la nécessité d'études interventionnelles contrôlées sur l'apport complémentaire en CoQ<sub>10</sub>.



## Références

1. Tomasetti M., Alleva R., Solenghi M.D., Littarru G.P. Distribution of antioxidants among blood components and lipoproteins: significance of lipids/CoQ<sub>10</sub> ratio as a possible marker of increased risk for atherosclerosis. *Biofactors* 9:231-240, 1999.
2. Littarru G.P., Lippa S., Oradei A., Fiorini R.M., Mazzanti L. Metabolic and diagnostic implications of blood CoQ<sub>10</sub> levels. In: *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Vol. 6. Folkers K., Yamagami T., Littarru G.P. Eds Elsevier, Amsterdam: 167-178, 1991.
3. Miles M. V, Horn P. S, Morrison J. A, Tang P. H, DeGrauw T, Pesce A.J. Plasma coenzyme Q<sub>10</sub> reference intervals, but not redox status, are affected by gender and race in self-reported healthy adults. *Clin Chim Acta*. 332: 123-32, 2003.

4. Palan P.R, Magneson A.T, Castillo M, Dunne J, Mikhail M.S. Effects of menstrual cycle and oral contraceptive use on serum levels of lipid-soluble antioxidants.. *Am J Obstet Gynecol.* 194: 35-38, 2006.
5. Miles M.V, Horn P.S, Tang P.H, Morrison J.A, Miles L, DeGrauw T, Pesce A.J. Age-related changes in plasma coenzyme Q<sub>10</sub> concentrations and redox state in apparently healthy children and adults. *Clin Chim Acta.* 347: 139-44. 2004.
6. Menke T, Niklowitz P, Schluter B, Weber M, Buschatz D, Trowitzsch E, Andler W. Plasma levels and redox status of coenzyme Q<sub>10</sub> in infants and children. *Biofactors.* 20:173-81, 2004.
7. Niklowitz P, Menke T, Analysis of coenzyme Q<sub>10</sub> in plasma, erythrocytes and platelets: comparison of the antioxidant level in blood cells and their environment in healthy children and after oral supplementation in adults. *Clin Chim Acta.* 342: 219-26, 2004.
8. Molyneux S., Florkowski C., George P., Pilbrow A., Frampton C., Lever M., Richards A.: Coenzyme Q<sub>10</sub>. An independent predictor of mortality in chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 52: 1435-1441, 2008.



## Radicaux libres, dommages oxydatifs et défense antioxydante

---

Les électrons occupent des parties de l'espace appelées « orbitales ». Chaque orbitale peut contenir un ou deux électrons : un électron non apparié est un électron qui se trouve seul sur une orbitale. **Un radical libre est généralement défini comme étant toute espèce capable d'être indépendante et contenant un ou plusieurs électrons non appariés.** Le présence d'un ou de plusieurs électrons non appariés est indiquée de manière conventionnelle par un point qui désigne dès lors le caractère du radical, par ex. R• (R point ou R radical). Un radical peut donner un électron à une autre molécule ou peut lui prendre un électron et donc transférer son caractère radicalaire. Lorsqu'un radical s'associe à un non-radical, un nouveau radical est formé.

La caractéristique qui apparaît est qu'**un radical génère un autre radical**, ce qui conduit à une réaction en chaîne. Un cas particulier de **propagation de la chaîne radicalaire**, qui est particulièrement importante in vivo, est celle qui se produit par le biais de ce que l'on appelle l'« abstraction d'hydrogène ». L'atome d'hydrogène est composé d'un seul proton et d'un seul électron. Ainsi, un radical qui retire un atome d'hydrogène d'une molécule laisse un électron célibataire sur l'atome auquel l'hydrogène était précédemment lié.

- **Retrait d'électrons**

Je tiens à rappeler aux lecteurs que le fait de retirer un électron signifie « oxyder », et une molécule qui perd un électron est dès lors « oxydée ». Ce phénomène se produit par l'irradiation or par l'oxydation par un autre radical.

- **Don d'électrons**

Donner un électron signifie « réduire ».

La formation de radicaux libres dans l'environnement biologique nous conduit à envisager la profonde implication de l'oxygène dans la réaction radicalaire et les dommages oxydatifs. Dans les systèmes cellulaires, les mécanismes les plus efficaces de l'extraction d'énergie des combustibles biologiques se basent sur la combustion des sucres et des graisses grâce à la puissance hautement oxydative de l'oxygène moléculaire. Ces processus sont rigoureusement contrôlés et ils reposent sur le système sophistiqué de la chaîne respiratoire des mitochondries.

Dans la production d'ATP par les mitochondries, l'oxygène lui-même est réduit de telle manière que deux électrons (et deux protons) sont acceptés par chaque atome d'oxygène, aboutissant ainsi à la formation d'une molécule d'eau : c'est ce que l'on appelle alors la « réduction tétravalente de l'oxygène », étant donné que quatre électrons sont captés par l'oxygène moléculaire. Un faible pourcentage d'électrons s'échappe de la chaîne respiratoire principale et aboutit à la réaction « monoélectronique et univalente de l'oxygène moléculaire », qui génère de l'**anion superoxyde** ( $O_2^-$ ).

À partir de cette espèce de radical, d'autres radicaux, plus réactifs, sont générés. Les radicaux libres ne sont pas toujours mauvais : en fait, de nombreux mécanismes d'adaptation dans les cellules reposent sur un réseau de signalisation complexe déclenché par les radicaux. Dans certains cas, les radicaux libres produits par des lignées cellulaires particulières constituent la base d'un système de défense efficace contre les bactéries, tels que les mécanismes bactéricides des neutrophiles, un type de globules blancs. Il faut garder à l'esprit que ces munitions ne tuent pas seulement l'ennemi, mais qu'elles peuvent aussi provoquer des dommages dans les tissus environnants. Il existe, dans notre corps, un équilibre subtil entre le taux de radicaux libres et l'ampleur de la défense antioxydative : un déséquilibre favorisant les radicaux

libres est appelé « stress oxydatif ». Un taux élevé de radicaux libres pourrait être fonction d'une production accélérée par le corps, d'une exposition à des taux élevés de radicaux libres provenant de l'environnement ou d'un régime alimentaire ne comportant pas un apport suffisant en antioxydants sans prise adéquate d'antioxydants.

## Peroxydation lipidique et dommages aux membranes

Comme expliqué précédemment, un radical tente de compléter son orbitale électronique à moitié remplie avec des électrons prélevés dans des structures ayant une densité élevée en électrons avec lesquelles il pourraient entrer en collision. Lorsque cela se produit dans une membrane biologique, un nouveau radical est formé, il se propage et amplifie la réaction radicalaire à l'intérieur de la membrane. Lorsque la tension en oxygène est suffisamment élevée, un radical peroxyde est formé : il s'agit de certaines caractéristiques de ce que l'on appelle la peroxydation lipidique. Il faut imaginer une situation dynamique où la propagation de la réaction en chaîne de radicaux est continuellement opposée par les antioxydants liposolubles membranaires, la coenzyme Q et la vitamine E. Les hyperoxydes sont retirés par des systèmes enzymatiques tels que la glutathion-peroxydase. Les mécanismes antioxydants seront abordés dans les pages suivantes.

La peroxydation lipidique des membranes cellulaires entraîne une perte de fluidité de la membrane cellulaire, des modifications de la perméabilité de la membrane cellulaire et des tissus ainsi qu'une perturbation générale de l'interaction lipides-protéines. Toutes ces altérations provoquent des répercussions nocives sur les enzymes membranaires, les canaux ioniques, les protéines de transport et les récepteurs.

Les radicaux libres attaquent également les protéines et les acides nucléiques. Nous ne mentionnerons que cet élément, mais dans les pages suivantes, nous développerons l'effet protecteur de la coenzyme Q<sub>10</sub>, notamment de l'ubiquinol, sur l'oxydation de l'ADN.



## Références

1. Halliwell B., Gutteridge LM.C., Cross C.E. Free radicals, antioxidants and human disease: where are we now? J. Lab. Clin. Med. 119: 598-620,1992.



# Mise à jour sur les antioxydants à l'attention des professionnels de la santé

---

## Mécanismes antioxydants

Notre organisme se protège contre les dommages oxydatifs induits par les radicaux en activant plusieurs stratégies de défense antioxydantes dont l'objectif est de contrecarrer l'attaque oxydative à son début, c'est-à-dire lors de la formation de radicaux d'amorçage ainsi que pendant l'initiation et le processus de propagation en chaîne. En outre, une partie de la défense antioxydante consiste en la possibilité de retirer les structures endommagées et de les réparer. Enfin, l'adaptation peut également être comptée parmi les mécanismes antioxydants.<sup>1</sup>

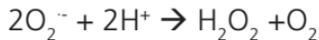
## Mécanismes préventifs

Lorsque la concentration adéquate en métaux est disponible, la présence d'acides gras ou d'hydroperoxydes de phospholipides peut entraîner la génération d'un radical hydroxyle extrêmement réactif, ce qui amorcerait une réaction en chaîne. Une première ligne de défense antioxydante repose sur les mécanismes qui réduisent  $H_2O_2$  et d'autres peroxydes et séquestrent les ions métalliques responsables de leur décomposition. Les peroxydases sont des enzymes qui catalysent la réduction des hydroperoxydes en utilisant des substrats différents comme agents réducteurs. Deux peroxydases bien connues sont la catalase, qui réduit  $H_2O_2$  en utilisant une autre molécule de  $H_2O_2$  comme agent réducteur, et la glutathion-péroxydase, qui utilise deux molécules de glutathion comme donneurs d'hydrogène.

Comme expliqué ci-dessus, étant donné que des métaux de transition sont nécessaires pour la formation du radical hydroxyle, une séquestration effective des métaux, principalement du fer, représente un mécanisme antioxydant valable dans la catégorie des mécanismes préventifs.

Les **caroténoïdes**, tels que la **bêta-carotène** et le lycopène, constituent également une importante ligne de défense antioxydante dans l'environnement lipidique : en épurant l'oxygène singulet, ils empêchent la formation de peroxydes lipidiques. L'anion superoxyde ( $O_2^-$ ), qui n'est pourtant pas particulièrement réactif, est, dans certains cas, responsable d'une attaque directe sur les molécules cibles. Sa contribution est encore plus pertinente en ce qui concerne le stress oxydatif médié par le fer.  $O_2^-$  peut réduire  $Fe^{+++}$  en  $Fe^{++}$ , le « fer dangereux », et peut aussi le libérer de la ferritine où il est stocké. La superoxyde dismutase (SOD) peut être considérée comme faisant partie des antioxydants préventifs, car elle retire  $O_2^-$ .

La dismutation est une réaction où la même espèce agit en tant qu'agent oxydant et réducteur. Dans le cas de l'anion superoxyde, une molécule est réduite en  $H_2O_2$  par l'autre qui est oxydée en  $O_2$ . L'ensemble de la réaction a également besoin de deux protons :



Dans les cellules eucaryotes, deux superoxydes dismutases intracellulaires existent : Cu, ZnSOD, les SOD et MnSOD intracellulaires principales, situés principalement dans la matrice des mitochondries. En 1982, une troisième SOD a été découverte par Marklund et ses collaborateurs. Ils l'ont appelée « dismutase superoxyde extracellulaire » (ecSOD), car elle est la principale SOD dans les fluides extracellulaires.<sup>2,3</sup> La perte, le taux réduit ou la dysfonction de l'une des trois SOD a été associé à des maladies transmises par les radicaux libres. Ce concept sera davantage illustré dans le chapitre consacré à la  $CoQ_{10}$  et à la ecSOD.

## Mécanismes de rupture de chaîne

La deuxième ligne de défense contre l'attaque oxydative repose sur les molécules qui réagissent avec les radicaux libres et, dans une certaine mesure, neutralisent la nature du radical en le transformant en non-radical. On les appelle généralement les « antiradicalaires ». Cette action interrompt la réaction de propagation en chaîne. La SOD est quelques fois reprise dans la catégorie des antiradicalaires, car elle abolit (par la dismutation) la nature du radical de l'anion superoxyde. La plupart des antiradicalaires ont un poids moléculaire relativement faible; certains sont hydrophiles et d'autres lipophiles, dotant ainsi les différents environnements cellulaires d'une défense antioxydante appropriée. Parmi les hydrosolubles, nous citerons l'**albumine**, l'**acide ascorbique**, l'**acide urique**, la **bilirubine** et les **thiols**.

Parmi les lipophiles, la **vitamine E** et l'**ubiquinol** sont les plus étudiés. L'efficacité antioxydante réelle de toutes ces molécules est liée à leur concentration, leur réactivité intrinsèque et leur mobilité dans le micro-environnement dans lequel elles évoluent. Tous ces facteurs contribuent à leur capacité à intercepter et à inhiber des radicaux. Ils agissent généralement comme donneurs d'hydrogène en ce qui concerne les radicaux. En d'autres termes, les radicaux peuvent très facilement agir comme abstrauteurs d'hydrogène lorsqu'ils entrent en collision avec un antiradicalaire, qui devient alors à son tour un radical. La forme du radical de l'antiradicalaire est généralement plus stable que le radical libre dont il est issu, ce qui interrompt la propagation en chaîne. Plus important encore, il peut être reconverti en une forme antioxydante réduite, par les agents réducteurs adéquats, comme cela sera décrit pour la vitamine E. Si l'on observe la peroxydation lipidique, ce sont les tocophérols qui jouent le mécanisme classique de rupture de chaîne, notamment l'**alpha-tocophérol** (vitamine E), qui donne l'hydrogène de son groupe phénolique au radical peroxy en le réduisant alors en hydroperoxyde. Lorsque ce phénomène

se produit, la forme active de la vitamine E est consommée, et ce que l'on appelle le radical tocophéryle est formé dans la foulée. Ce dernier peut être reconverti en la forme active de la vitamine E par l'ubiquinol. **L'ubiquinol agit donc en tant qu'antioxydant de rupture de chaîne et il régénère également la vitamine E en sa forme active.** L'association ubiquinol/vitamine E constitue un puissant duo antioxydant dans l'environnement lipidique.

## Mécanismes de réparation

Une troisième ligne de défense se compose des mécanismes qui éliminent les molécules endommagées par l'attaque oxydative et remplacent les structures altérées par de nouvelles. Dans l'environnement riche en lipides de la membrane, par exemple, il existe des phospholipases spécifiques qui éliminent les acides gras oxydés des phospholipides. Dans ce système réparateur, les hydroperoxydes deviennent plus sensibles aux peroxydases, et les lysophospholipides (un phospholipide duquel a été détaché l'acide gras) sont réacylés. Les protéines ayant subi un dommage oxydatif sont reconnues et dégradées par des protéases. D'importants mécanismes de réparation de l'ADN existent également et sont brièvement exposés dans le chapitre concernant les dommages oxydatifs de l'ADN.

## Mécanismes d'adaptation

Les radicaux libres formés dans l'environnement cellulaire et les espèces réactives de l'oxygène fonctionnent aussi comme un signal capable d'induire la synthèse et le transport de l'antioxydant adéquat vers son site d'action. L'entraînement physique, par exemple, est un stimulus qui induit la synthèse de la catalase, d'autres peroxydases et la coenzyme Q. La membrane des animaux entraînés peut mieux supporter l'attaque peroxydative.



## Références

1. Niki E. Antioxidant defenses in eukariotic cells: an overview. Poli G., Albano E. and Dianzani M.U. editors, in Free Radicals: from basic science to medicine, 365-373, Birkhauser Verlag, Basel 1993.
2. Marklund SL, Holme E, Hellner L. Superoxide dismutase in extracellular fluids. Clin Chim Acta. 126:41-51, 1982.
3. Fattman C, Schaefer L.M, Oury T.D. Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine. Free Radical Biology & Medicine 35: 236-256, 2003.





## Les propriétés antioxydantes de la coenzyme Q<sub>10</sub>

---

En plus du rôle vital, reconnu par tous, de la coenzyme Q dans la transduction de l'énergie et la phosphorylation oxydative, de nombreux éléments tendent à convaincre que la coenzyme Q fonctionne comme un antioxydant liposoluble dans les membranes biologiques. Cette constatation a été mise en évidence par de nombreux modèles expérimentaux, tant *in vivo* qu'*in vitro*.<sup>1-13</sup>

L'ubiquinol agit en ralentissant la réaction de propagation en chaîne selon le mécanisme général de transfert d'hydrogène aux radicaux, comme expliqué dans la section consacrée aux antioxydants liposolubles de rupture de chaîne.

L'autre mécanisme bien connu par lequel l'ubiquinol exerce ses propriétés antioxydantes est le premier qui a été étudié par Packer, Kagan *et al.* Ces auteurs ont démontré que l'ubiquinol, la forme réduite de la coenzyme Q, recrée de l'alpha-tocophérol, la forme active de la vitamine E en réduisant le radical tocophéryle.<sup>11</sup>

Ernster a souligné le fait que la coenzyme Q est le seul antioxydant liposoluble que les cellules animales puissent biosynthétiser « *de novo* » et pour lequel il existe des mécanismes enzymatiques adéquats permettant de recréer la forme réduite.<sup>10</sup> Il y a plusieurs années, notre groupe avait démontré que l'ubiquinol exerce également ses propriétés antioxydantes en inactivant la ferrimyoglobine, une espèce capable de déclencher une attaque oxydative au niveau des muscles et du cœur.<sup>12</sup>

Un domaine qui illustre parfaitement l'importance des propriétés antioxydantes de l'ubiquinol est celui des lipoprotéines plasmatiques. Nous en parlerons à la page 55.



## Références

1. Dallner G and Stocker R. Coenzyme Q. In: Encyclopedia of dietary supplements. New York: Marcel Dekker; 121 – 131, 2005.
2. Mellors A., Tappel A.L.: The inhibition of mitochondrial peroxidation by ubiquinone and ubiquinol. *J. Biol. Chem.* 241: 4353-4356, 1966.
3. Takeshige K., Takayanagi K., Minakami S. Reduced Coenzyme Q<sub>10</sub> as antioxidant of lipid peroxidation in bovine heart mitochondria. In: *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.* Vol. 2. Folkers K., Yamamura Y. Eds Elsevier, Amsterdam: 15-26, 1980.
4. Solaini G., Ronca G., Bertelli A. Inhibitory effects of several anthracyclines on mitochondrial respiration and Coenzyme Q<sub>10</sub> protection. *Drugs Exp Clin Res.* 11:533-537, 1985.
5. Battino M., Ferri E., Gattavecchia E., Sassi S., Lenaz G. Coenzyme Q<sub>10</sub> as a possible membrane protecting agent against irradiation damages. In: *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.* Vol. 6. Folkers K., Yamagami T., Littarru G.P. Eds Elsevier, Amsterdam: 181-190, 1991.
6. Landi L., Pasquali P., Bassi P., Cabrini L. Effect of oxygen free radicals on ubiquinone in aqueous solution and phospholipid vesicles. *Biochim. Biophys. Acta* 902: 200-206, 1987.
7. Littarru G.P., Wilkins G.M., Tanfani F., Staffolani R., Mazzanti L., Swoboda B.: CoQ<sub>10</sub> protective effects on linoleic acid micellae thermal auto-oxidation. In: *Highlights in Ubiquinone Research.* Lenaz G., Bamabei O., Rabbi A., Battino G., Eds Taylor & Francis, 254-257, 1990.
8. Ernster L., Beyer R.E. Antioxidant functions of Coenzyme Q. Some biochemical and pathophysiological implications. In: *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.* Vol. 6. Folkers K., Yamagami T., Littarru G.P. Eds Elsevier, Amsterdam: pp. 45-58, 1991.
9. Littarru G.P., De Sole P., Lippa S., Oradei A. Study of quenching of chemiluminescence in human leucocytes. In: *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.* Vol. 4. Folkers K., Yamamura Y. Eds Elsevier, Amsterdam: 201- 208, 1984.
10. Ernster L., Forsmark-Andrée P. Ubiquinol: an endogenous antioxidant in aerobic organisms. *Clin. Investig.* 71: s60-s65, 1993.
11. Kagan V., Serbinova E., Packer L. Antioxidant effects of ubiquinones in microsomes and mitochondriaphys. *Res. Commun.* 169: 851-857, 1990.
12. Mordente A., Santini S.A., Martorana G.E., Miggiano G.A.P., Littarru G.P. Antioxidant action of Coenzyme Q: protective effect on enzyme

inactivation by free radical generating systems. In: Free Radicals and Antioxidants in Nutrition, Corongiu F., Banni S., Dessl M.A., Rice-Evans C Editors, Richelieu Press, London, 51-61,1993.

13. Merati G., Pasquali P., Vergani C., Landi L.: Antioxidant activity of ubiquinone-3 in human low density lipoprotein. Free Rad. Res. Comm. 16: 11-17, 1992.





## Dommages oxydatifs à l'ADN

L'ADN est constamment exposé à des espèces réactives de l'oxygène (ERO) générées de manière endogène qui vont produire des modifications oxydatives.<sup>1</sup> Les agents chimiques et physiques exogènes attaquent également la molécule d'ADN, ouvrant ainsi la voie à d'autres dommages oxydatifs possibles. Nos cellules possèdent des systèmes de réparation efficaces de l'ADN, mais si ceux-ci ne sont pas suffisants, des mutations peuvent se produire et elles constituent une étape importante dans la carcinogenèse. La défense réparatrice est supposée intervenir dans un environnement « normal » au sein duquel les ERO sont efficacement contrecarrées par les antioxydants, tant enzymatiques que non enzymatiques. Lorsque l'exposition aux agents oxydants est trop forte ou que les défenses antioxydantes sont insuffisantes, l'impresionnante attaque oxydative peut induire une concentration plus élevée d'ADN non réparé.

### Évaluer l'importance de l'oxydation de l'ADN

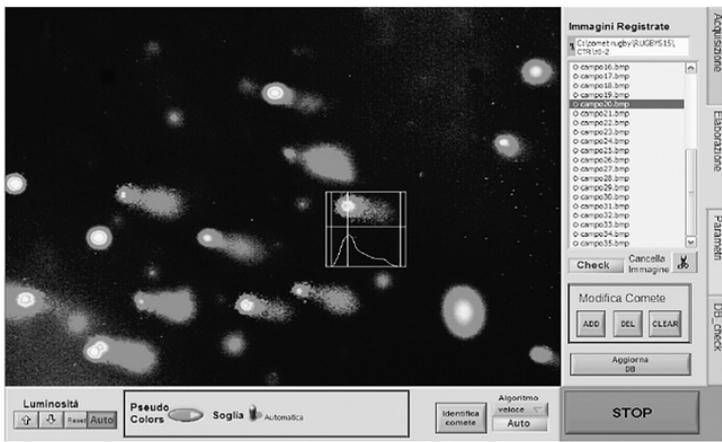


Fig. 7 – Image de la comète au microscope

Les méthodes HPLC sont fréquemment utilisées pour quantifier les produits de l'oxydation de l'ADN. Une autre approche est l'électrophorèse sur gel d'une cellule unique (SCGE, single cell gel electrophoresis), également connue sous le nom de « test des comètes ». Pendant l'électrophorèse dans la même condition alcaline, des fragments d'ADN induits par les agents altérant l'ADN migrent vers le côté de l'anode de la chambre, révélant ainsi, après coloration adéquate, l'image caractéristique d'une comète où la queue représente l'ADN endommagé s'éloignant de la tête constituée d'ADN mieux préservé.

Les données sur la comète peuvent être rassemblées soit par évaluation visuelle, soit par analyse de l'image par ordinateur.

## Coenzyme Q<sub>10</sub> et dommages à l'ADN

Le rôle antioxydant de la CoQ<sub>10</sub> a été principalement étudié dans l'environnement lipidique, en portant une attention particulière à sa capacité de s'opposer à la peroxydation des lipides, mais la CoQ<sub>10</sub> est également capable de prévenir l'oxydation des protéines et de l'ADN. Lors de nos premières études sur ce sujet, nous avons démontré que la CoQ<sub>10</sub> protège l'ADN de l'oxydation provoquée par H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dans un modèle *in vitro* utilisant des lymphocytes périphériques humains isolés (des cellules préincubées avec des liposomes chargés en ubiquinone et en ubiquinol).<sup>2</sup> Les études menées par la suite ont révélé que les lymphocytes humains issus de volontaires ayant reçu *in vivo* de la CoQ<sub>10</sub> étaient également protégés contre les dommages oxydatifs à l'ADN et que la protection était proportionnelle à la concentration de CoQ<sub>10</sub> dans le plasma et les cellules.<sup>3</sup> Dans la même étude, il a également été mis en évidence que l'activité des enzymes réparateurs de l'ADN était positivement influencée par l'apport complémentaire en CoQ<sub>10</sub>.

Plus récemment, notre groupe a mené une étude visant à vérifier si l'administration orale de CoQ<sub>10</sub> pouvait permettre de réduire les dommages oxydatifs à l'ADN chez les patients pédiatriques touchés par le syndrome de Down (SD).<sup>4,5</sup>

Les principales caractéristiques de cette pathologie sont le retard mental, une démence semblable à la maladie d'Alzheimer et un vieillissement prématuré. On sait également que le stress oxydatif joue un rôle majeur dans cette maladie en raison de facteurs à la fois génétiques et épigénétiques, ce qui suggère que le déséquilibre oxydatif contribue à la manifestation clinique du SD. Les implications des dommages oxydatifs à l'ADN dans le syndrome de Down ont été notamment liées à la neurodégénérescence associée au syndrome. Les effets du stress oxydatif dans le syndrome de Down sont documentés dans les étapes de la vie très précoces, même au stade embryonnaire.

Les lymphocytes sanguins périphériques des patients atteints du SD présentent une augmentation significative des dommages à l'ADN qui a pu être quantifiée par le test des comètes. Dans une étude réalisée dans notre laboratoire, 30 patients atteints du syndrome de Down ont été inclus et randomisés vers le groupe d'intervention (16 patients) ou vers le groupe placebo (14 patients). Les principaux critères d'évaluation étaient les variations dans les indices des comètes des dommages à l'ADN (longueur de la queue, intensité de la queue et moment de la queue). Les patients avaient reçu 4 mg/kg/jour de CoQ<sub>10</sub> ou une quantité équivalente de placebo constitué par des gélules molles identiques contenant le véhicule phospholipide de la CoQ<sub>10</sub>.

Le taux basal de CoQ<sub>10</sub> était semblable chez les patients atteints du SD et chez les enfants sains, mais un taux significativement plus faible de CoQ<sub>10</sub> a été constaté dans les lymphocytes et les plaquettes des enfants atteints du SD. Lorsque le patient était considéré comme une unité d'obser-

vation, aucune différence significative n'a été observée dans les dommages à l'ADN entre les patients traités par CoQ<sub>10</sub> et les patients recevant le placebo. Lorsque la cellule était traitée comme une unité d'observation, l'analyse des données montrait effectivement un effet protecteur du traitement par CoQ<sub>10</sub> en relation avec la longueur de la queue et la migration de la queue de la comète, alors que l'intensité de la queue et le moment de la queue n'étaient pas affectés. Une approche statistique comparant toutes les cellules des patients traités par CoQ<sub>10</sub> et toutes les cellules des patients ayant reçu le placebo a mis en évidence un effet significatif de la CoQ<sub>10</sub> dans la réduction des dommages à l'ADN. Ces observations semblent indiquer que le traitement par CoQ<sub>10</sub>, dans notre modèle expérimental, n'a pas été en mesure d'inverser les dommages à l'ADN dans les cellules fortement endommagées. Il a toutefois été capable de réduire au minimum les dommages à l'ADN dans la population principale des cellules légèrement endommagées et a pu ainsi probablement retarder la transition vers un stage plus avancé de dommages à l'ADN. En réalité, le traitement par CoQ<sub>10</sub> a efficacement réduit de 12 à 16 % le pourcentage de cellules présentant de faibles taux de dommages à l'ADN, ce qui leur a permis d'être classées dans la catégorie des cellules non endommagées. Cette observation pourrait permettre d'envisager une application éventuelle dans les traitements préventifs visant à retarder les dommages à l'ADN et l'évolution de ces dommages en plusieurs affections pathologiques.



## Références

1. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J.* 2003 Jul;17(10):1195-214.
2. Tomasetti M, Littarru GP, Stocker R, Alleva R. Coenzyme Q<sub>10</sub> enrichment decreases oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Free Radic Biol Med.* 1999 27:1027-1032.

3. Tomasetti M, Alleva R, Borghi B, Collins AR. In vivo supplementation with coenzyme Q<sub>10</sub> enhances the recovery of human lymphocytes from oxidative DNA damage. *FASEB J.* 2001 15:1425-1427.
4. Tiano L, Littarru GP, Principi F, Orlandi M, Santoro L, Carnevali P, Gabrielli O. Assessment of DNA damage in Down Syndrome patients by means of a new, optimised single cell gel electrophoresis technique. *Biofactors* 2005 25:187-195.
5. Tiano L. and Busciglio J. Mitochondrial dysfunction and Down's syndrome: is there a role for Coenzyme Q<sub>10</sub>? *Biofactors* 2011 37,5, 386-392



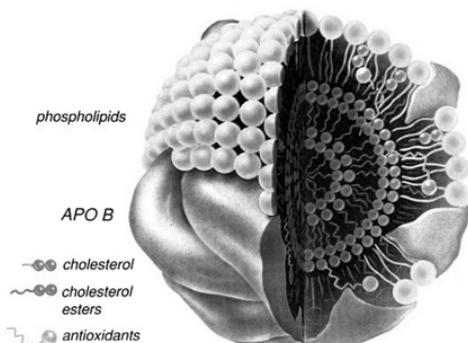


# Lipoprotéines plasmatiques, dommages oxydatifs et athérosclérose

## Structure et fonction des lipoprotéines plasmatiques

Les graisses sont, par définition, insolubles dans l'eau, alors que, pour de nombreuses raisons métaboliques, il existe un échange lipidique entre différents organes. Cet échange intervient, bien entendu, grâce au flux sanguin, l'un des moyens de transport spécifiques utilisés par notre organisme. Les substances liposolubles (par exemple, la CoQ<sub>10</sub>) sont transportées dans l'environnement aqueux du sang par les lipoprotéines. Il existe différentes sortes de lipoprotéines et elles se distinguent par leur quantité relative de lipides et de protéines. Les lipides sont plus légers que les protéines ; dès lors, la densité diminue au fur et à mesure que le pourcentage de lipides augmente. Les LDL (lipoprotéines de faible densité) et les VLDL (lipoprotéines de très faible densité) ont une teneur relativement plus élevée en matériaux lipidiques que les HDL (lipoprotéines de forte densité). Les LDL seront abordées aux pages suivantes comme étant le principal athérogène.

Fig 8 – Représentation schématique de la structure des lipoprotéines de faible densité (LDL). Les LDL ont une forme sphéroïdale et ont un rayon de 25 à 30 nm. La couche extérieure est composée de phospholipides et de cholestérol libre, alors que les triglycérides et les esters de cholestérol se trouvent dans la partie intérieure. Les apoprotéines restent à la surface, même s'ils pénètrent dans une certaine mesure dans la couche intérieure.



Les lipoprotéines sont schématiquement illustrées à la fig. 8. La particule de LDL est dotée d'une structure sphéroïdale dont la partie extérieure est extrêmement compatible avec l'eau et la partie intérieure est lipophile, c'est-à-dire qu'elle s'accommode du cholestérol et d'autres graisses. En réalité, la couche de surface est composée de phospholipides, qui sont amphipathiques: ils ont une structure chimique composée d'une tête pouvant interagir avec l'environnement aqueux du plasma et une queue qui présente une très forte affinité pour les lipides.

## Oxydation des lipoprotéines et protection par l'ubiquinol

Lorsque leur isolation a été rendue possible, il est rapidement devenu évident que les lipoprotéines, en particulier les LDL, sont facilement oxydées et que les produits de l'oxydation des LDL sont cytotoxiques.<sup>1,2</sup> Les LDL sont souvent riches en acides gras polyinsaturés, tels que l'acide linoléique et l'acide arachidonique, qui peuvent être aisément peroxydés. Un complément alimentaire en acide oléique, qui est monoinsaturé, réduit significativement la peroxydabilité des LDL.<sup>3</sup>

Les LDL contiennent une quantité bien définie d'antioxydants, et leur modification oxydative est le résultat d'un équilibre délicat entre l'attaque oxydative et l'efficacité des mécanismes antioxydants. Il était communément admis, jusqu'il y a quelques années, que l'acide ascorbique et l'alpha-tocophérol étaient les premiers antioxydants à intervenir et à être consommés, tout en exerçant leur action antioxydante, suivis par le lycopène et la carotène. Au début des années 1990, le professeur Roland Stocker et son équipe ont découvert que **l'ubiquinol est l'antioxydant le plus réactif dans les LDL et qu'il est également capable de régénérer la forme active de la vitamine E.**<sup>4</sup> En outre, il est bien

vite devenu clair que l'apport oral en  $\text{CoQ}_{10}$ , même pendant quelques jours, rend les LDL plus résistantes à l'oxydation. Au cours des années suivantes, différents chercheurs (dont notre équipe) ont confirmé ces données. Ce phénomène est présenté à la fig. 9. Se protéger des LDL représente l'un des effets protecteurs de l'ubiquinol sur nos artères. Des taux élevés de LDL, associés au tabagisme et à l'hypertension, constituent les principaux facteurs de risque contribuant aux maladies cardiovasculaires.

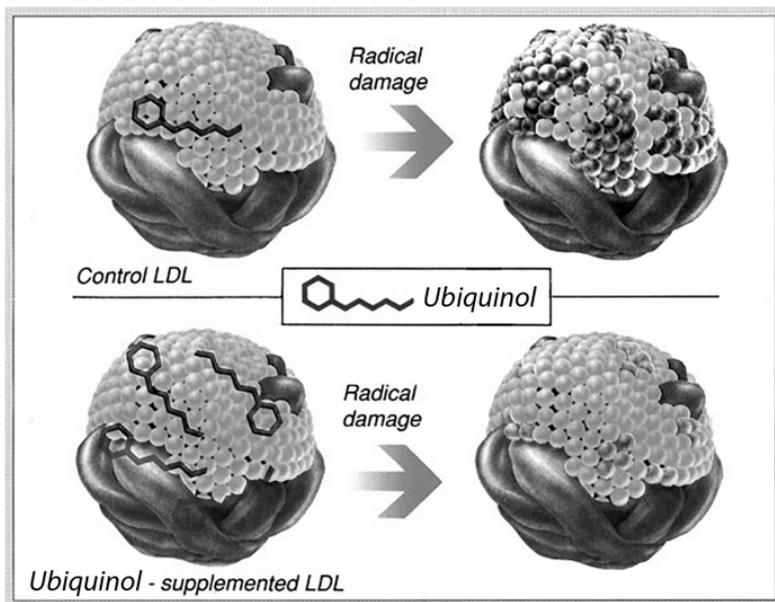


Fig. 9 – L'ubiquinol rend les LDL plus résistantes à l'oxydation

Les résultats des expériences ont indiqué que des LDL oxydativement modifiées deviennent athérogènes.<sup>2</sup> On a découvert que les cellules endothéliales interviennent dans l'attaque oxydative contre les LDL comme décrit ci-dessus. Cette attaque affecte aussi profondément la portion de la protéine. Suite à ces changements, les LDL ne sont plus « reconnues » par les récepteurs normaux et elles sont plus

facilement visées par les récepteurs éboueurs des macrophages. Une représentation schématique de ces événements est donnée à la fig. 10. Les LDL quittent le flux sanguin, pénètrent dans le revêtement des cellules endothéliales et atteignent l'espace sous-endothélial, où elles subissent une attaque oxydative de la part des cellules endothéliales. Les LDL oxydativement modifiées sont capables de déclencher d'autres événements, notamment l'activation des plaquettes, et d'exercer une attraction chimiotactique sur les monocytes circulants qui migrent vers l'espace sous-endothélial où elles deviennent des macrophages. Ces cellules sont capables de reprendre plus rapidement les LDL oxydativement modifiées, et cette reprise implique un récepteur particulier appelé le « récepteur éboueur ». Ces événements entraînent l'accumulation de lipides, principalement du cholestérol et des esters de cholestérol, dans les macrophages, qui vont devenir des cellules spumeuses apoptotiques chargées de lipides. Les cellules spumeuses peuvent être considérées comme le point de départ des lésions athéromateuses.

Le Dr Kontush a confirmé que la vulnérabilité des LDL est directement liée à leur teneur en acides gras polyinsaturés et a clairement démontré qu'elle est, par contre, inversement corrélée à la teneur en ubiquinol.<sup>5</sup> Notre équipe a montré que la majeure partie de l'ubiquinol présent dans le sang est transportée par les LDL. En fait, des taux plasmatiques élevés en ubiquinol sont synonymes de taux élevés en ubiquinol dans les LDL, et un travail de grande envergure a été réalisé par notre équipe pour démontrer la forte corrélation qui existe, dans les LDL, entre la teneur en ubiquinol et la résistance à l'attaque oxydative.

Montrer que l'ubiquinol protège les LDL de l'oxydation suggère fortement que sa présence est importante pour contrecarrer l'athérosclérose ; or, il ne s'agit pas d'une preuve directe de son effet anti-athérogène. En réalité, cette preuve a été obtenue grâce à deux modèles animaux.

Un véritable effet anti-athérosclérotique de la CoQ<sub>10</sub> a été démontré par Stocker et al. chez la souris E-knockout pour l'apolipoprotéine (ApoE<sup>-/-</sup>).<sup>6</sup> 0,5 % de CoQ<sub>10</sub> seul a permis de réduire significativement l'athérosclérose dans la racine et la crosse de l'aorte, mais non dans l'aorte thoracique descendante, alors que la vitamine E (0,2 %) seule s'est révélée anti-athérogène dans la racine de l'aorte uniquement.

R. B. Singh a également rapporté les résultats d'une étude similaire menée sur un modèle d'athérosclérose expérimentale chez le lapin.<sup>7</sup>

Le traitement par la coenzyme Q a permis d'obtenir des plaques de beaucoup plus petite taille dans les artères. La fréquence des plaques aortiques, l'ulcération des plaques aortiques, l'ulcération des plaques coronaires, la thrombose des plaques aortiques, la thrombose des plaques coronaires ou l'hémorragie étaient significativement plus faibles dans le groupe CoQ que dans le groupe placebo, ce qui indique que le traitement par CoQ<sub>10</sub> peut améliorer la qualité de la plaque athérosclérotique.

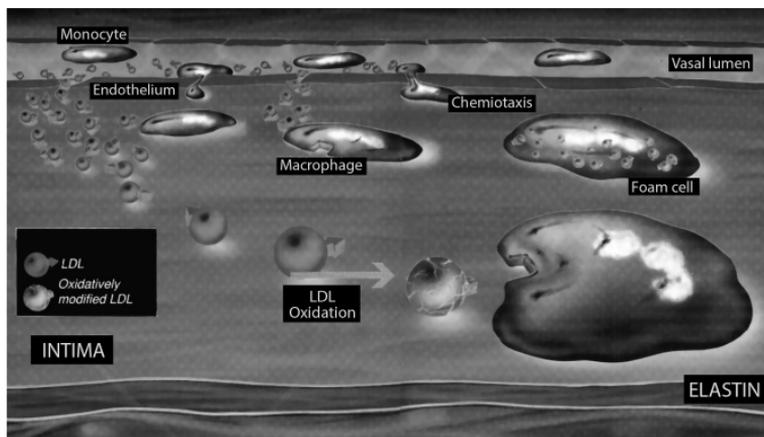


Fig. 10 – Formation des cellules spumeuses

## Pertinence du statut réducteur de la CoQ<sub>10</sub>

L'utilisation de détecteurs électrochimiques ultra-sensibles permet de quantifier le pourcentage de CoQ<sub>10</sub> dans les formes oxydée et réduite, et le plasma se révèle être un matériau parfaitement adapté pour cet exercice. Le statut redox est généralement exprimé en ubiquinol/CoQ<sub>10</sub> totale (%) ou ubiquinone/CoQ<sub>10</sub> totale. Dans du sang fraîchement prélevé, la CoQ<sub>10</sub> est pratiquement totalement réduite, autrement dit, près de 95 % de la coenzyme est de l'ubiquinol. Une diminution du rapport ubiquinone/CoQ<sub>10</sub> total est un marqueur sensible d'une amélioration du statut antioxydant. Il y a quelques années, nous avons démontré que l'oxydation spontanée de l'ubiquinol dans le plasma et dans les LDL isolées était considérablement plus faible dans le plasma et les LDL enrichis en CoQ<sub>10</sub>. Cela signifie qu'une concentration plus forte en CoQ<sub>10</sub> a également protégé l'ubiquinol de l'oxydation.<sup>8</sup> Dans le même article, nous avons également montré la très forte corrélation qui existe entre le taux d'ubiquinol dans les LDL et la résistance des LDL à la peroxydation lipidique. C'est également à cette époque qu'une corrélation inverse a été découverte entre la concentration en ubiquinol et les taux d'hydroperoxyde, tant dans le plasma sérial que dans le sperme.<sup>9</sup> En utilisant une analyse de régression multiple, nous avons découvert qu'il existe une forte relation entre la numération des spermatozoïdes, leur mobilité et la concentration en ubiquinol-10. Une corrélation inverse entre le rapport ubiquinol/ubiquinone et le pourcentage de cellules du sperme présentant une morphologie anormale a également été découverte. Plus récemment, ces concepts ont été validés in vivo. L'une de nos plus récentes études a démontré que l'apport complémentaire en huile d'olive enrichie en CoQ<sub>10</sub> permet d'obtenir un rapport ox/CoQ<sub>10</sub> totale plus faible, indiquant une amélioration du statut redox.<sup>10</sup> Un phénomène identique avec des doses relativement élevées a été décrit il y a quelques années dans une étude conduite par Miles *et al.*, où l'ubiquinol était administré à des enfants atteints de trisomie 21.

## Pertinence de la concentration d'ubiquinol dans le plasma

Il est bien connu que les Indiens ou les personnes originaires d'Asie du Sud vivant dans différents pays sont particulièrement sensibles aux maladies coronariennes. Hughes *et al.*<sup>11</sup> ont déterminé le statut antioxydant, dont la CoQ<sub>10</sub> et divers paramètres lipidiques, dans un échantillon randomisé d'Indiens et de Chinois issus de la population générale de Singapour. Bien qu'aucune différence significative n'ait été relevée dans les concentrations plasmatiques du cholestérol total, des triglycérides et du LDL cholestérol entre les deux groupes ethniques, on a remarqué que les concentrations d'ubiquinol et de CoQ<sub>10</sub> totale dans le plasma étaient significativement plus faibles chez les hommes indiens que chez les hommes chinois; les rapports d'ubiquinol et de CoQ<sub>10</sub> totale par rapport aux triglycérides, au cholestérol total et aux LDL étaient également plus faibles dans le sous-groupe indien. Aucune différence significative n'a été observée dans les autres taux d'antioxydants. On peut donc raisonnablement en conclure que les valeurs uniformément plus faibles d'ubiquinol chez les hommes indiens peuvent contribuer à une sensibilité plus élevée de ce groupe ethnique aux maladies coronariennes.



## Références

1. Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., Jurgens G.: The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Rad. Biol. Med.* 13: 341-390, 1992.
2. Rice-Evans C., Bruckdorfer KR.: *Free Radicals, Lipoproteins and Cardiovascular Dysfunction.* Molecular Aspects of Medicine 13:1-111, Pergamon Press, 1992.
3. Parthasarathy S., Khoo J.C., Miller E., Bennett J., Witztum J.L., Steinberg D.: Low density lipoprotein rich in oleic acid is protected against oxidative modification: implications for dietary prevention of atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 87: 3894-3898, 1990.

4. Stocker R., Bowry W.V., Frei B.: Ubiquinol10 protects human low density lipoproteins more efficiently against lipid peroxidation than does tocopherol. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 88: 1646-1650, 1991.
5. Kontush A, Reich A, Baum K, Spranger T, Finckh B, Kohlschutter A, Beisiegel U. Plasma ubiquinol-10 is decreased in patients with hyperlipidaemia. *Atherosclerosis* 129: 119-126, 1997
6. Mohr D., Bowry V.W., Stocker R. Dietary supplementation with Coenzyme Q<sub>10</sub> results in increased levels of ubiquinol-10 within circulating lipoproteins and increased resistance of human low-density lipoprotein to the initiation of lipid peroxidation. *Biochim. Biophys. Acta* 1126: 247-254, 1992.
7. Singh R.B. *et Al*. Effect of Coenzyme Q<sub>10</sub> on experimental atherosclerosis and chemical composition and quality of atheroma in rabbits. *Atherosclerosis* 2000 Feb. 148 (2) 275-282
8. Tomasetti M, Alleva R, Solenghi M.D., Littarru G.P. Distribution of antioxidants among blood components and lipoproteins: significance of lipids/CoQ<sub>10</sub> ratio as a possible marker of increased risk for atherosclerosis. *BioFactors*. 9:231-240, 1999.
9. Alleva R., A. Scaramucci, F. Mantero, S. Bompadre, L. Leoni & G. P. Littarru. The protective role of ubiquinol-10 against formation of lipid hydroperoxides in human seminal fluid. *Mol. Aspects Med.* 18 (1997). s221-s228.
10. Brugè F, Bacchetti T, Principi F, Scarpa ES, Littarru GP, Tiano L. Olive oil supplemented with Coenzyme Q(10): effect on plasma and lipoprotein oxidative status. *Biofactors*. 2012 May-Jun;38(3):249-56.
11. Hughes K, Lee BL, Feng X, Lee J, Ong CN. Coenzyme Q<sub>10</sub> and differences in coronary heart disease risk in Asian Indians and Chinese. *Free Radic Biol Med*. 2002 Jan 15;32(2):132-8



## L'ubiquinol en tant que complément alimentaire

---

Comme que exposé en détail dans les chapitres précédents, la CoQ<sub>10</sub> est le terme générique désignant tant la forme oxydée que la forme réduite de la coenzyme, cette dernière étant également dénommée « ubiquinol-10 » (CoQ<sub>10</sub>H<sub>2</sub>) ou simplement « ubiquinol ».

Dans la chaîne respiratoire des mitochondries, la CoQ<sub>10</sub> est continuellement réduite pour être ensuite réoxydée par les enzymes adéquates. De même, dans les systèmes extracellulaires, tels que le plasma sanguin ou le plasma du sperme, la CoQ<sub>10</sub> est présente sous les deux formes. C'est pourquoi il existe, également, dans l'environnement extramitochondrial, plusieurs systèmes enzymatiques capables de régénérer l'ubiquinol à partir de l'ubiquinone, les CoQ<sub>10</sub> réductases extra-mitochondriales. Quant à l'effet antioxydant, l'ubiquinol est la forme active de la CoQ<sub>10</sub>. Cet antioxydant liposoluble puissant est synthétisé de manière endogène ; il est aussi introduit, en petites quantités, grâce à la nourriture. La forme la plus fréquente de CoQ<sub>10</sub> sous forme de complément est la forme oxydée. Ces dernières années, l'ubiquinol a été rendu plus accessible grâce à la technologie Kaneka.<sup>1,2,3</sup> Notre corps est capable de réduire Q<sub>10</sub> en ubiquinol, mais, comme nous l'expliquerons plus tard, l'administration de l'ubiquinol est plus efficace dans certaines situations. Lorsque nous parlons de la supériorité de l'ubiquinol, nous devons garder à l'esprit les concepts de capacité de réduction et de biodisponibilité.

La CoQ<sub>10</sub> doit tout d'abord être convertie en ubiquinol pour pouvoir être absorbée. Cette conversion est possible grâce à l'action de certaines enzymes appelées réductases. Cette opération crée une charge

pour notre corps, étant donné que chaque réduction nécessite l'oxydation d'autres molécules. De plus, il existe des preuves (du moins, dans certains modèles animaux) attestant que la capacité de réduction diminue avec l'âge. Il a d'ailleurs été démontré que l'ubiquinol est mieux absorbé que la CoQ<sub>10</sub>.

## Diminution de la capacité de réduction de la CoQ<sub>10</sub> avec l'âge

La DT-diaphorase (NQO1) est une enzyme bien connue, importante pour la détoxification de plusieurs composés possédant des anneaux de benzène. Il s'agit également de l'un des principaux systèmes enzymatiques extra-mitochondriaux capables de réduire la CoQ<sub>10</sub> en ubiquinol. Les équivalents réducteurs pour cette réaction proviennent du NADPH+H<sup>+</sup>. L'activité spécifique de la NQO1 diminue fortement avec l'âge dans le foie des souris et des rats. Il a été démontré également que l'activité de la thiorédoxine réductase diminuait nettement dans les reins des rats âgés. Par ailleurs, on s'est aperçu que les taux de NADPH, un donneur d'électrons essentiel à l'enzyme NQO1, diminuaient également fortement avec l'âge.<sup>5-9</sup>

## Amélioration de la biodisponibilité de l'ubiquinol

Des expériences ont démontré que la biodisponibilité de l'ubiquinol-10, lorsqu'il est administré oralement, est supérieure à la biodisponibilité correspondante de la CoQ<sub>10</sub> oxydée. Plusieurs facteurs dans la formulation influencent la biodisponibilité de la CoQ<sub>10</sub>, et nous pouvons dès lors établir une comparaison si, pour une certaine formulation, le transporteur est le même et que l'unique changement est la forme oxydée ou réduite de la CoQ<sub>10</sub>. Cette obser-

vation est possible si, par exemple, on compare la Kaneka CoQ<sub>10</sub> sous sa forme oxydée, comme décrit dans l'article d'Ikematsu *et al.*, avec le Kaneka ubiquinol, comme décrit par Hosoe *et al.*<sup>2</sup> Nous pouvons voir que les taux plasmatiques obtenus avec l'ubiquinol sont proches des taux correspondants après administration d'une dose quasi trois fois supérieure à celle de Q<sub>10</sub>.

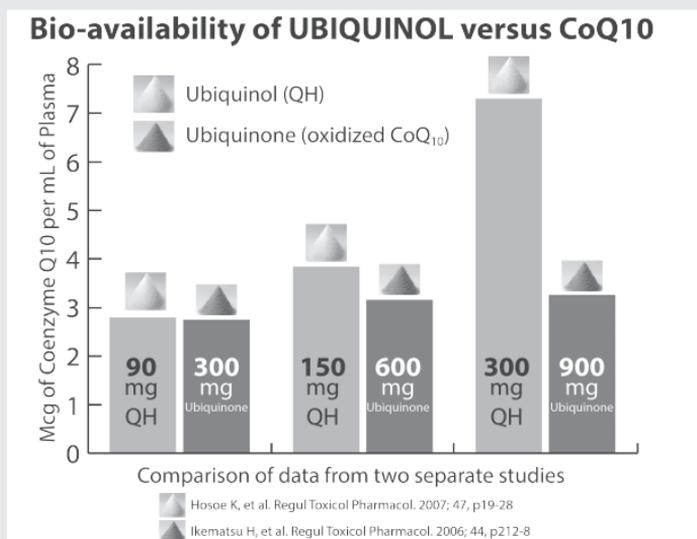


Fig. 11 – Biodisponibilité de l'UBIQUINOL par rapport à la CoQ<sub>10</sub>

Une conclusion similaire peut aussi être tirée d'autres formulations. Notre groupe de recherche a pu démontrer ce concept grâce aux multiples études menées sur les formulations oxydée et classique de la CoQ<sub>10</sub> et sur la formulation correspondante contenant de l'ubiquinol. Par exemple, le taux moyen atteint avec 300 mg/jour de CoQ<sub>10</sub> oxydée dans un groupe de patients présentant une maladie coronarienne était de 3,2 µg/ml, et de 4 µg lorsque les patients ont également suivi un programme d'entraînement physique. La même formulation et la même posologie ont permis d'obtenir des taux d'environ

4 µg/ml dans un groupe de volontaires sains. Lorsque ce groupe a été traité par 300 mg de la formulation correspondante d'ubiquinol, un taux moyen proche de 6 µg/ml a été atteint.<sup>4</sup> Comme nous le mentionnerons plus tard, un groupe de patients cardiaques précédemment traités par ubiquinone a reçu les mêmes doses d'ubiquinol, et on a observé des taux plasmatiques plus élevés ainsi qu'une issue clinique plus favorable.

## Références

1. H. Ikematsu, K. Nakamura, S.I. Harashima, K. Fujii and N. Fukutomi, Safety assessment of coenzyme Q<sub>10</sub> (Kaneka Q<sub>10</sub>) in healthy subjects: A double-blind, randomized, placebo-control trial, *Regul Toxicol Pharmacol* 44 (2006), 212-218
2. K. Hosoe, M. Kitano, H. Kishida, H. Kubo, K. Fujii and M. Kitahara, Study on safety and bioavailability of ubiquinol (Kaneka QH™) after single and 4-week multiple oral administration to healthy volunteers, *Regul Toxicol Pharmacol* 47 (2007), 19-28.
3. Littarru GP, Lambrechts P. Coenzyme Q<sub>10</sub>: multiple benefits in one ingredient. *OCL* 2011 ; 18(2) : 76-82.
4. Third Symposium Nutrition Oxygen Biology and Medicine - Nutrition, Exercise, Energy and Metabolic Syndrome April 8-10, 2009, Paris, France. Bioavailability of QH absorb, a novel formulation of reduced Coenzyme Q<sub>10</sub>. L. Tiano, F. Brugè, F. Principi and G.P. Littarru. Department of Biochemistry, Biology and Genetics, Polytechnic University of Marche, Ancona, Italy.
5. Lopez-Lluch, G., Rios, M., Lane, M., Navas, P., de Cabo, R., 2005. Mouse liver plasma membrane redox system activity is altered by aging and modulated by calorie restriction. *AGE* 27, 153-160.
6. Shih PH, Yen GC. Differential expressions of antioxidant status in aging rats: the role of transcriptional factor Nrf2 and MAPK signaling pathway. *BioGerontology*. 2007 Apr;8(2):71-80.
7. Santa Maria C, Machado A. Effects of development and ageing on pulmonary NADPH-cytochrome c reductase, glutathione peroxidase, glutathione reductase and thioredoxin reductase activities in male and female rats. *Mech Ageing Dev*. 1986-1987 Jan;37(3):183-95.
8. Parihar MS, Kunz EA, Brewer GJ. Age-related decreases in NAD(P)H and glutathione cause redox declines before ATP loss during glutamate treatment of hippocampal neurons. *J Neurosci Res*. 2008 Aug 1;86(10):2339-52.
9. Yan J, Fujii K, Yao J, Kishida H, Hosoe K, Sawashita J, Takeda T, Mori M, Higuchi K. Reduced coenzyme Q<sub>10</sub> supplementation decelerates senescence in SAMP1 mice. *Exp Gerontol*. 2006 Feb;41(2):130-40.

## 2<sup>e</sup> PARTIE

...

Les bénéfices pour la santé d'un apport  
complémentaire en ubiquinol



## La coenzyme Q<sub>10</sub> et l'ubiquinol dans la maladie cardiovasculaire

---

La CoQ<sub>10</sub> a été découverte dans le cœur. En effet, le muscle cardiaque présente une très forte concentration de ce facteur essentiel. Nos études, menées au début des années 1970 alors que je travaillais avec le Dr Folkers à Austin, ont été réalisées sur plus de cent biopsies du cœur obtenues pendant une opération chirurgicale. On a observé un certain degré de déficit en CoQ<sub>10</sub> dans le muscle cardiaque des patients atteints d'insuffisance cardiaque, et ce déficit était plus important chez les personnes les plus atteintes et celles dont le pronostic était le plus grave.<sup>1</sup> Ces résultats ont été confirmés plus tard lorsque la technique HPLC a été disponible. Le déficit en CoQ<sub>10</sub> n'était pas la cause de la maladie, mais nous pouvons raisonnablement supposer qu'il a effectivement contribué à l'aggravation progressive et typique de cette maladie, lorsque le cœur réclame désespérément de l'énergie. En se basant sur ces observations, une approche de traitement complémentaire de l'insuffisance cardiaque chronique (ICC) par CoQ<sub>10</sub> a été adoptée. Au cours des années qui ont suivi, on a observé un léger effet, mais pourtant significatif, de la CoQ<sub>10</sub> sur l'hypertension. Concernant celle-ci, nous ne pouvions que spéculer sur l'implication éventuelle des propriétés antioxydantes de la CoQ<sub>10</sub>. Ces dernières années, nous avons étoffé nos connaissances sur l'effet pluridimensionnel que jouent la CoQ<sub>10</sub> et l'ubiquinol dans les maladies cardiovasculaires: ces effets sont probablement dus à leur rôle bien connu sur les bioénergies mitochondriales, à la protection antioxydante et à la neutralisation de la dysfonction endothéliale. Ces concepts seront abordés dans les pages suivantes.

### Insuffisance cardiaque congestive

L'insuffisance cardiaque congestive (ICC) est l'une des principales indications pour l'utilisation de CoQ<sub>10</sub> comme traitement d'appoint.

L'ICC est une affection qui endommage gravement la capacité de pompage du cœur. Les cellules myocardiques ont perdu la contractilité nécessaire pour alimenter efficacement en sang les différentes parties du corps. Nous avons souligné précédemment le rôle central que joue la CoQ<sub>10</sub> dans la bioénergie cellulaire et démontré que l'optimisation du statut CoQ<sub>10</sub> des cellules cardiaques permettait d'améliorer leur capacité de fonctionnement. Bien que l'objectif de ce livre ne soit pas de faire une analyse critique de tous les articles publiés sur la CoQ<sub>10</sub> et l'ICC, je me propose toutefois de citer quelques études qui aideront à clarifier l'importance du rôle de la CoQ<sub>10</sub> dans cette maladie.

Les premières études menées sur la CoQ<sub>10</sub> en cardiologie ont été conduites par le Dr Karl Folkers. Le Dr Per Langsjoen, cardiologue au Texas, a également été l'un des pionniers dans ce domaine.

Le travail de Langsjoen et Folkers a été résumé dans un article publié en 1990 dans *l'American Journal of Cardiology*.<sup>2</sup> Les auteurs avaient débuté une étude en 1981 avec un essai pilote, en double aveugle avec permutation, sur un groupe de 19 patients atteints d'une myocardiopathie dilatée de classe III et IV selon la NYHA. Dans cette étude, l'administration de CoQ<sub>10</sub> a induit une augmentation des taux sériques de CoQ<sub>10</sub> avec une amélioration simultanée de la fonction myocardique et de l'état clinique. Au cours des 42 mois suivants, 126 patients touchés par la même maladie ont été inclus dans l'étude et suivis pendant 5 ans. 75% de ces patients étaient âgés de plus de 50 ans et la distribution des âges était comparable entre les deux sexes. La plupart des patients étaient atteints d'une myocardiopathie de classe III et IV selon la NYHA et avaient été stabilisés par le traitement conventionnel. Les patients ont entamé un traitement par 100 mg de CoQ<sub>10</sub> par jour. Au départ, les concentrations sanguines moyennes étaient de 0,85 µg/ml, soit beaucoup moins que les taux correspondants dans le groupe témoin

de 54 sujets sains, dont la moyenne était de 1,07 µg/ml. Ces valeurs ont augmenté, après un traitement par CoQ<sub>10</sub>, pour atteindre environ 2 mg/ml, valeurs qui ont été maintenues. La fraction d'éjection (FE) moyenne était de 41 % au début de l'étude, et elle a augmenté très fortement pour atteindre des valeurs stables de 59 % après 6 mois. Une analyse détaillée de patients isolés a montré que 71 % des patients ont présenté une amélioration significative de la FE après 3 mois de traitement et 16 % de plus dans les 6 mois. Globalement, on a observé une amélioration significative de la FE chez 87 % des patients. Un nombre total de 106 patients ont vu leur pathologie améliorée d'une ou deux classes selon la NYHA, avec un certain degré de corrélation avec l'amélioration de la FE.

Une contribution sur l'effet de la CoQ<sub>10</sub> dans le traitement de l'insuffisance cardiaque a été présentée par Hoffman-Bang, Swedberg *et al.*, qui ont mis sur pied une étude en double aveugle avec permutation chez 79 patients, parmi lesquels 60 présentaient une pathologie de classe III selon la NYHA.<sup>3</sup> L'analyse des données concernant la qualité de vie a révélé une amélioration considérable de la perception sensorielle et de la performance physique. Des différences significatives ont également été observées dans la FE mesurée après induction d'une augmentation de la précharge cardiaque, c'est-à-dire avec les jambes surélevées, et une charge de travail maximale mesurée par un test ergométrique.

Parmi les nombreuses études italiennes, il convient de mentionner une étude multicentrique en double aveugle, coordonnée par Trimarco et Condorelli.<sup>4</sup> 33 centres cliniques ont participé à l'étude incluant 641 patients, dont 319 ont été assignés au groupe de traitement par CoQ<sub>10</sub> (100-150 mg/jour) et 322 au groupe recevant le placebo (groupe témoin). Au total, 16 et 21 patients sont décédés, respectivement, dans les 12 mois, mais la différence n'a pas été significative. Toutefois, l'incidence de l'œdème pulmonaire aigu était

significativement plus faible dans le groupe traité par CoQ<sub>10</sub> que dans le groupe témoin. Les épisodes d'asthme cardiaque étaient également beaucoup moins fréquents dans le groupe traité par CoQ<sub>10</sub> et, enfin, les arythmies étaient significativement plus fréquentes dans le groupe témoin. Notons comme résultat très intéressant le fait que le pourcentage de patients nécessitant une ou plusieurs hospitalisations pendant l'étude avoisinait les 40 % pour le groupe témoin alors qu'il n'était que de 20 % pour le groupe traité par CoQ<sub>10</sub> ( $P < 0,01$ ). La variation de classe selon la NYHA a également été évaluée. Dans le groupe traité par CoQ<sub>10</sub>, on a observé une réduction significative de la classe NYHA, ce qui traduit une amélioration fonctionnelle. Cette réduction était déjà significative après 3 mois de traitement par CoQ<sub>10</sub> et elle a été constante pendant une période maximale de 12 mois. Dans le groupe recevant le placebo, on n'a relevé aucune réduction de la classe selon la NYHA. Enfin, les médecins participant à l'étude et les patients eux-mêmes ont été invités à donner leur évaluation clinique globale sur les effets du traitement en utilisant une note de 1 à 3.

Le score moyen donné par les patients et par les médecins pendant la durée de l'étude est resté inchangé pour le groupe placebo alors qu'il a progressivement augmenté pour le groupe traité par CoQ<sub>10</sub>.

Il est raisonnable de se demander s'il y a une production radicale accrue dans l'insuffisance cardiaque. Le cœur est sous le contrôle du système nerveux autonome, et le cœur défaillant subit une série de mécanismes réactifs qui impliquent une plus grande libération de catécholamines, ce qui conduit souvent à une aggravation de l'insuffisance elle-même. Par exemple, l'incidence accrue de l'arythmie chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque pourrait être raisonnablement liée, du moins en partie, à une stimulation accrue par les catécholamines.

En présence de cet excès de catécholamines, l'une des deux voies cataboliques possibles des catécholamines serait augmentée, c'est-à-dire qu'il y aurait oxydation des catécholamines en adrénochrome et en adrénolutine. Cette voie catabolique implique l'intervention d'anion superoxyde et, par conséquent, d'autres espèces réactives de l'oxygène. Les expériences menées dans différents domaines soulignent qu'il y a une consommation accrue de coenzyme Q dans des situations caractérisées par des taux élevés d'attaque oxydative. L'utilisation thérapeutique de CoQ<sub>10</sub> dans l'insuffisance cardiaque congestive, outre l'explication donnée au début de ce chapitre, pourrait également être liée aux éventuels effets bénéfiques des antioxydants dans ce syndrome clinique, probablement la forme antioxydante ubiquinol

Dans une étude contrôlée en double aveugle, menée auprès de patients israéliens de classe NYHA IV, un traitement conventionnel en plus de CoQ<sub>10</sub> a permis d'obtenir une amélioration significative de la dyspnée, de la classe NYHA, de la nycturie et de la fatigue.<sup>5</sup> Le résultat le plus significatif a été observé lors du « test de marche de six minutes ». En effet, les patients traités par CoQ<sub>10</sub> ont augmenté leur distance de marche de 269 à 382 mètres, alors que, dans le groupe recevant le placebo, on a observé une variation négative, de 254 à 177 mètres.

Un article récemment publié dans l'International Journal of Cardiology présente les résultats d'une étude prospective de 5 ans, menée par le Dr Urban Alehagen auprès de patients suédois âgés, traités par sélénium et coenzyme Q<sub>10</sub>.<sup>6</sup>

Le sélénium est un nutriment essentiel impliqué dans différents processus vitaux du corps, comme la défense antioxydante, le métabolisme oxydatif et la réponse immunitaire. On sait qu'il existe une connexion étroite entre la teneur en sélénium du sol, l'apport alimentaire en sélénium et la santé. Le meilleur exemple est la maladie de Keshan, une

cardiomyopathie endémique rencontrée dans les régions pauvres en sélénium de la Chine continentale. Outre cette situation particulière, on se pose la question de savoir si l'apport journalier en sélénium est suffisant dans de nombreux pays d'Europe occidentale. Salonen et al. ont observé que le risque de décès cardiovasculaire était 2,9 fois plus élevé chez les patients qui présentaient un taux de sélénium bas.<sup>7</sup> Par ailleurs, l'implication de la coenzyme Q<sub>10</sub> en cardiologie est connue depuis de nombreuses années, depuis les premières observations des faibles taux de CoQ<sub>10</sub> dans le myocarde et la corrélation établie avec l'ampleur du dysfonctionnement myocardique. Des résultats plus récents indiquent des taux de coenzyme Q<sub>10</sub> plus faibles dans le plasma des patients cardiaques dont la survie est moins bonne par rapport aux taux correspondants chez des patients qui ont survécu plus longtemps, comme expliqué précédemment.<sup>8</sup> On connaît donc déjà la pertinence de la CoQ<sub>10</sub> et du sélénium dans la prise en charge des maladies cardiaques.

L'article d'Alehagen met en lumière des faits biochimiques qui pourraient renforcer la relation entre la CoQ<sub>10</sub> et le sélénium. L'un de ces faits est étroitement lié au sujet de ce livre : le sélénium est essentiel à la fonction de la thiorédoxine réductase, une enzyme parmi d'autres qui, dans notre corps, réduit l'ubiquinone en ubiquinol, la forme active de la CoQ<sub>10</sub> dotée de propriétés antioxydantes.

Dans l'étude menée par Alehagen et son équipe, 443 personnes issues d'un milieu rural du sud-est de la Suède, âgées de 77 à 88 ans, ont été réparties en deux groupes : 221 d'entre elles ont pris le traitement actif alors que les 222 autres ont reçu le placebo. Le traitement actif consistait en CoQ<sub>10</sub>, 200 mg/jour, et 200 microgrammes/jour de levure de sélénium organique en comprimés. Les participants se sont soumis à un examen clinique, un ECG et une échocardiographie, et un échantillon de sang a été prélevé pour

l'analyse du BNP, un marqueur reconnu de la détérioration du muscle cardiaque.

Le suivi a duré environ 5 ans, et la mortalité toutes causes confondues a concerné 36 participants du groupe placebo par rapport à 28 participants dans le groupe de traitement actif, bien que cette différence ne soit pas significative. Pourtant, la mortalité cardiovasculaire s'est révélée sensiblement plus élevée dans le groupe placebo (28/222, 12,6 %) que dans le groupe de traitement actif (13/221, 5,9 %). Ces conclusions ont été évidentes lorsque l'on a réalisé une analyse unidimensionnelle et pris en compte, dans une analyse de régression multidimensionnelle, d'autres variables qui, à elles seules, ont entraîné l'augmentation de la mortalité, comme le sexe masculin, l'âge, la classe III selon la NYHA, le tabagisme, le diabète, etc. Selon l'analyse de régression multidimensionnelle, le traitement par CoQ<sub>10</sub> et sélénium a déterminé un RR (rapport de risque) de 0,46 (P=0,02). D'un point de vue pratique, la CoQ<sub>10</sub> associée au sélénium a réduit de plus de la moitié le risque de mortalité. Une différence significative dans les concentrations plasmatiques de NT-proBNP a été observée entre les deux groupes à 24 mois, et cette différence était encore plus prononcée à 48 mois : les concentrations plus faibles en proBNP dans le groupe de traitement actif mettent en évidence un meilleur statut du tissu myocardique. La fonction cardiaque systolique évaluée par échocardiographie enregistre également un score nettement meilleur dans le groupe ayant reçu un apport complémentaire par le traitement actif que dans le groupe placebo. Cette étude, bien qu'elle ait été menée auprès d'un nombre limité de participants appartenant à une tranche d'âge relativement étroite, montre un risque nettement réduit de mortalité cardiovasculaire lorsque les patients ont été placés sous traitement à long terme par CoQ<sub>10</sub> et sélénium par rapport au placebo, et cette réduction du risque était accompagnée d'une amélioration de la fonctionnalité cardiaque et des marqueurs de l'amélioration du muscle cardiaque.

Ces résultats encouragent les études sur les apports complémentaires auprès de populations plus vastes, présentant des groupes d'âges différents, en particulier dans des situations où il peut y avoir un déficit en sélénium et/ou CoQ<sub>10</sub>. Au cours des vingt dernières années, plusieurs méta-analyses ont été réalisées sur l'impact de la CoQ<sub>10</sub> dans l'ICC. La dernière en date, menée par Fotino *et al.*, a été publiée en 2013.<sup>9</sup> Cette revue reprenait les études contrôlées qui signalaient la FE et la classe NYHA comme résultats principaux. Un apport complémentaire en CoQ<sub>10</sub> a entraîné une modification nette moyenne groupée de 3,67 % (IC à 95 % : 1,60 %, 5,74 %) de la FE et de -0,30 (IC à 95 % : -0,66, 0,06) de la classe fonctionnelle NYHA. Ces modifications étaient significatives dans certaines sous-classes des études.

## Étude Q-Symbio

Dans cette étude en double aveugle et contrôlée par placebo, un groupe de chercheurs, chapeauté par le Pr. Svend Aage Mortensen, a étudié les effets de la CoQ<sub>10</sub> sur les symptômes des patients, la capacité fonctionnelle et le statut des biomarqueurs (NT-proBNP) ainsi que sur l'évolution à long terme en surveillant la morbidité et la mortalité. La publication de cet article dans le *Journal of the American College of Cardiology, Heart Failure*, vient d'être acceptée.<sup>12</sup>

Des patients atteints d'une insuffisance cardiaque (IC) de classe III ou IV selon la New York Heart Association (NYHA) et qui recevaient un traitement pharmacologique ont été répartis au hasard dans des groupes parallèles pour recevoir 100 mg de CoQ<sub>10</sub> trois fois par jour ou un placebo. Le critère d'évaluation principal à long terme était le délai jusqu'au premier ECIM (événement cardiovasculaire indésirable majeur), notamment une hospitalisation non planifiée due à une aggravation de l'IC, le décès cardiovasculaire, une transplantation cardiaque d'urgence et

**le soutien mécanique**, calculé à l'aide de l'analyse temps-premier événement.

Un total de 420 patients (CoQ<sub>10</sub> [N=202], placebo [N=218]) ont été inclus et suivis pendant 2 ans. Après 3 mois, on a observé une tendance vers une réduction du taux de NT-proBNP dans le groupe CoQ<sub>10</sub>. Après 2 ans, l'amélioration de la classe NYHA était significative dans le groupe CoQ<sub>10</sub>. Le critère d'évaluation principal a été atteint par 29 patients dans le groupe CoQ<sub>10</sub>, comparé à 55 patients dans le groupe placebo (14 % contre 25 %). La mortalité cardiovasculaire était nettement plus faible et le taux d'hospitalisation pour IC était plus bas chez les patients traités par CoQ<sub>10</sub>. La mortalité toutes causes confondues était également plus faible dans le groupe CoQ<sub>10</sub> : 18 patients, contre 36 patients dans le groupe placebo (9 % contre 17 %). On a noté moins d'effets indésirables dans le groupe CoQ<sub>10</sub> que dans le groupe placebo.

Les auteurs de l'étude ont conclu que « l'étude Q-SYMBIO est le premier essai en double aveugle sur l'IC chronique s'intéressant au rôle éventuel de l'apport complémentaire en CoQ<sub>10</sub> dans l'amélioration de la survie. Chez les patients traités par CoQ<sub>10</sub>, le taux d'hospitalisation pour une aggravation de l'IC était plus faible et le taux de décès cardiovasculaire plus bas, deux éléments qui peuvent traduire une amélioration significative de la fonction cardiaque. Le traitement par CoQ<sub>10</sub> était sûr, avec un taux réduit de mortalité toutes causes confondues. C'est pour cette raison que la CoQ<sub>10</sub> devrait être prise en compte dans le traitement d'entretien des patients atteints d'IC chronique. »

Il y a quelques années, la forme réduite de la coenzyme Q<sub>10</sub>, l'ubiquinol, a été rendue disponible, et plusieurs études ont démontré son effet supérieur par rapport à l'ubiquinone, de même que dans la pratique en cardiologie.

## L'ubiquinol dans la pratique clinique

Le Dr Peter Langsjoen a accumulé une grande expérience dans le traitement des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive avec la CoQ<sub>10</sub>. Ces dernières années, il a également commencé à utiliser l'ubiquinol. Selon le Dr Langsjoen, les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ne parviennent généralement pas à atteindre des concentrations plasmatiques thérapeutiques de CoQ<sub>10</sub> même avec de fortes doses d'ubiquinone, et l'amélioration clinique est limitée. Il postule que l'œdème intestinal présent chez ces patients gravement malades pourrait entraver l'absorption de la CoQ<sub>10</sub>. Il a décrit, au départ, sept de ces patients chez lesquels les concentrations plasmatiques de CoQ<sub>10</sub> et l'évolution clinique se sont sensiblement améliorées lorsqu'ils sont passés de l'ubiquinone à l'ubiquinol aux mêmes doses environ. Les auteurs ont émis l'hypothèse que le mécanisme d'absorption intestinale de la CoQ<sub>10</sub> est également compromis, étant donné la présence de l'œdème sévère et, pour une raison encore inconnue, l'ubiquinol est cependant mieux absorbé. Comme nous l'avons mentionné dans le chapitre précédent, il a été démontré que, du moins chez les personnes en bonne santé, l'ubiquinol avait une meilleure biodisponibilité que l'ubiquinone. Plus tard, 23 autres patients insuffisants cardiaques, déjà placés sous traitement médical maximal et sous ubiquinone, ont été basculés vers l'ubiquinol. Les concentrations plasmatiques de CoQ<sub>10</sub>, pour une dose moyenne de 384 mg/jours d'ubiquinone, étaient de 2,9 µg/ml. Lorsque les auteurs ont remplacé l'ubiquinone par l'ubiquinol (en moyenne 334 mg/jour), les concentrations plasmatiques de CoQ<sub>10</sub> ont augmenté jusqu'à 5,3 µg/ml. Cette amélioration du taux de CoQ<sub>10</sub> a été associée à l'amélioration de la fonction myocardique, tant systolique que diastolique, ainsi qu'à l'amélioration de la classe NYHA.<sup>10</sup> Dès 2009, les auteurs ont été convaincus que l'absorption de l'ubiquinol chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire était supérieure, et ils ont traité environ 300 autres patients.

Le Dr Langsjoen a également analysé prospectivement des patients qui se présentaient dans sa clinique de cardiologie avec des signes et des symptômes d'insuffisance cardiaque apparus environ six ans après un traitement par statines et chez lesquels aucune autre cause à l'origine de l'insuffisance cardiaque n'avait pu être identifiée.<sup>11</sup> Il a examiné en particulier 83 patients présentant une dysfonction diastolique isolée (présente chez 88 % des patients) et une dysfonction combinée des fonctions systolique et diastolique (chez les 12 autres pour cent). Tous les patients ont abandonné leur traitement par statines et ont commencé à prendre un apport complémentaire en ubiquinol à une dose moyenne de 260 mg/jour. Les concentrations plasmatiques de CoQ<sub>10</sub> ont augmenté pour atteindre une moyenne de 4,6 µg/ml. **Selon le Dr Langsjoen, une cardiomyopathie induite par les statines (CIS) est une cause fréquente de l'insuffisance cardiaque. En associant l'arrêt des statines et l'apport complémentaire en ubiquinol, la CIS était réversible, et la fonction cardiaque était revenue à la normale chez 33 des 67 patients (49 %), elle s'était améliorée chez 18 patients (26 %) et elle était restée inchangée ou s'était aggravée chez 14 patients (21 %).**





# Ubiquinol et fonction endothéliale

---

Au cours de ces vingt dernières années, de nombreuses recherches ont porté sur la dysfonction endothéliale. L'endothélium est la couche qui tapisse l'intérieur de nos artères. Cette composante essentielle de nos vaisseaux sanguins agit en libérant plusieurs facteurs vaso-actifs qui sont responsables du relâchement et de la contraction des artères, de l'inhibition de l'aggrégation plaquettaire (prévention des caillots) et de la prolifération des cellules musculaires lisses (également une cause d'athérome). Elle exerce également des propriétés anti-inflammatoires. Parmi les facteurs vaso-relaxants, l'un des plus étudiés est l'oxyde nitrique ( $\text{NO}\cdot$ ). La dysfonction endothéliale reflète un déséquilibre entre les facteurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs dérivés de l'endothélium. Une diminution de la disponibilité de  $\text{NO}\cdot$  entraîne soit une diminution de sa production par les cellules endothéliales, soit une augmentation de l'élimination de  $\text{NO}\cdot$ . On sait que le stress oxydatif est l'une des causes de l'inactivation de  $\text{NO}\cdot$  et que l'anion superoxyde est une espèce moléculaire qui en est responsable. La matrice intercellulaire, le matériau qui maintient les cellules endothéliales ensemble, est également dotée d'outils défensifs contre l'oxydation de  $\text{NO}\cdot$ . Ceux-ci sont principalement représentés par la superoxyde dismutase extracellulaire (ecSOD), une enzyme qui élimine l'anion superoxyde. L'étude de ce scénario moléculaire complexe implique des méthodes biochimiques sophistiquées qui ne sont habituellement pas réalisées. La fonction endothéliale peut être mesurée indirectement par l'évaluation de la réponse vasodilatatrice des artères périphériques aux stimuli qui augmentent la libération de  $\text{NO}\cdot$ . L'une des techniques consiste à mesurer la vasodilatation dépendante du flux sanguin (la FMD, Flow-Mediated Dilatation). En utilisant un garrot appliqué sur la partie supérieure du bras, on

arrête le flux sanguin pendant quelques minutes. Au retrait du garrot, la force de cisaillement produite par le rétablissement du flux sanguin stimule la production de NO $\cdot$  par les cellules endothéliales. À la libération de NO $\cdot$ , on observe une augmentation du diamètre de l'artère, qui peut être mesuré par échographie.

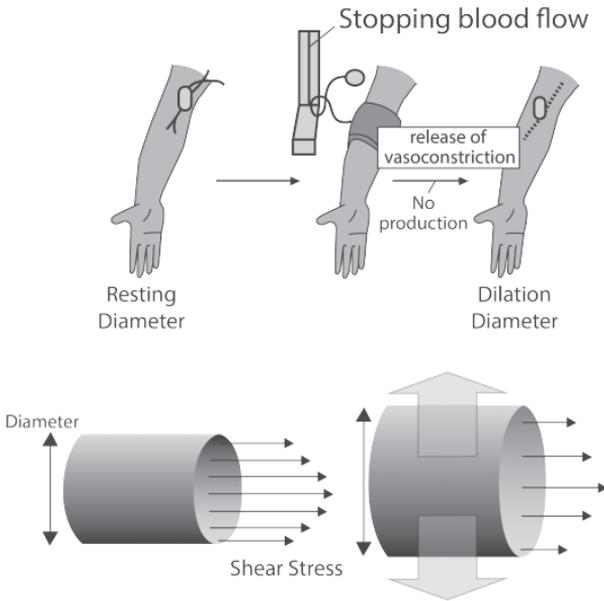


Fig. 12 – Mesure de la fonction endothéliale

Une diminution de l'artère en dessous de la dilatation attendue indique une dysfonction endothéliale, ce qui est annonciateur d'effets cliniques indésirables. **La CoQ $_{10}$  influence positivement la FMD, atténuant la dysfonction endothéliale.** La première observation a été faite par Gerald Watts et son équipe<sup>13</sup>, qui ont relevé un effet positif de la CoQ $_{10}$  dans l'amélioration de la FMD, et dès lors de la dysfonction endothéliale, chez un groupe de patients atteints du diabète de type II. À cette même époque, des travaux de grande envergure ont débuté à Ancône, en collaboration

avec le Dr Belardinelli, sur l'effet de la CoQ<sub>10</sub> et de l'exercice physiques chez les patients coronariens. Cette collaboration a abouti à la publication de deux articles parus tous deux dans l'European Heart Journal.<sup>14, 15</sup> Dans le premier article, on y relatait l'étude de l'effet de l'exercice physique seul, de la CoQ<sub>10</sub> avec ou sans exercice physique et du placebo. Nous savions déjà que l'exercice physique améliore la dysfonction endothéliale chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique: l'apport complémentaire en CoQ<sub>10</sub> était efficace dans la même mesure, et l'association CoQ<sub>10</sub> + exercice physique était encore plus impressionnante. Dans le deuxième article, nous confirmions l'effet positif de la CoQ<sub>10</sub> dans l'amélioration de la FMD chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique et faisons part de notre découverte selon laquelle la CoQ<sub>10</sub> augmente la quantité de SOD extracellulaires. Cet effet était particulièrement évident chez les patients présentant une FMD plus altérée.

**La fonction endothéliale est également influencée par le statut inflammatoire de ces cellules, et l'ubiquinol influe également sur ces processus.** Au cours du vieillissement, l'endothélium subit des métamorphoses spécifiques caractérisées par une réponse inflammatoire accrue et une activité de production de NO· compromise. Très récemment, nous avons pu étudier ces processus au niveau moléculaire à l'aide d'un modèle in vitro de vieillissement vasculaire, c'est-à-dire une culture de cellules endothéliales développées in vitro jusqu'à ce qu'elles atteignent la sénescence. **Cela nous a permis d'évaluer l'effet de l'ubiquinol dans la modulation de la réponse inflammatoire associée à la sénescence.**<sup>16</sup> Cette étude a été menée dans des conditions basales et en la présence d'un stimulus pro-inflammatoire aigu, à savoir l'exposition au lipopolysaccharide bactérien (LPS). Dans les cellules endothéliales sénescentes, on sait que la libération accrue de marqueurs inflammatoires est activée par la modulation de processus de signalisation intracellulaires spécifiques régulés par des micro-ARN (miR),

de petits ARN non codants. L'exposition à l'ubiquinol de jeunes cellules provoquées par le LPS a permis de réduire au silence le processus de signalisation associé à l'inflammation, de maîtriser efficacement la libération de l'interleukine-6, le principal facteur pro-inflammatoire responsable du SASP (le phénotype sécrétoire associé à la sénescence, Senescence Associated Secretory Phenotype). Dans les cellules plus âgées, la signalisation intracellulaire était également en berne, bien que cela ne traduise pas une diminution significative de la libération d'IL-6. Ces données sont probablement associées à un terrain excessivement inflammatoire dans les cellules plus âgées.

Tant la résistance des LDL à la peroxydation que la fonction endothéliale sont positivement influencées par la concentration plasmatique d'ubiquinol qui est influencée dans une grande mesure par la CoQ<sub>10</sub> exogène. On sait depuis longtemps qu'après une seule administration ou une administration prolongée de CoQ<sub>10</sub>, on peut trouver de petites augmentations de CoQ<sub>10</sub> dans le cœur, les muscles et d'autres organes alors que des quantités remarquablement élevées de CoQ<sub>10</sub> sont observées dans le foie et le plasma et que les concentrations élevées d'ubiquinol protègent certainement les artères. Vu sous cet angle, l'ubiquinol est une forme d'antioxydant pré-activée prête à offrir ses avantages sans qu'il ne soit nécessaire de le convertir à partir de l'ubiquinone.



## Références

1. Littarru G.P., Ho L., Folkers K. Deficiency of Coenzyme Q<sub>10</sub> in human heart disease. Part I and II Internat. J. Vit. Nutr. Res. 42 (2): 291; 42 (3): 413, 1972
2. Langsjoen H., Langsjoen P.H., Folkers K. Long-term efficacy and safety of Coenzyme Q<sub>10</sub> therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. Am. J. Cardiol. 65: 521-523, 1990

3. Hofman Bang C., Relmqvist N., Swedberg K., Åström M.: Coenzyme Q<sub>10</sub> as an adjunctive in treatment of congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 19: (Suppl. A) 774-776, 1992.
4. Morisco C., Trimarco B., Condorelli M. Effect of Coenzyme Q<sub>10</sub> therapy in patients with congestive heart failure: a long term multicenter randomized study. *Clin. Investig.* 71: s134-s136, 1993.
5. Berman M, Erman A, Ben-Gal T, Dvir D, Georghiou GP, Stamler A, Vered Y, Vidne BA, Aravot D. Coenzyme Q<sub>10</sub> in patients with end-stage heart failure awaiting cardiac transplantation: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Cardiol.* 2004 May;27(5):295-9.
6. Alehagen U, Johansson P, Björnstedt M, Rosen A, Dahlström U. Cardiovascular mortality and N-terminal-proBNP reduced after combined selenium and coenzyme Q<sub>10</sub> supplementation: a 5-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 1;167(5):1860-6
7. J.T. Salonen, G. Alfthan, J.K. Huttunen, J. Pikkariainen, P. Puska Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study *Lancet*, 2 (8291) (1982), pp. 175–179
8. Molyneux S., Florkowski C., George P., Pilbrow A., Frampton C., Lever M., Richards A.: Coenzyme Q<sub>10</sub>. An independent predictor of mortality in chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 52: 1435-1441, 2008.
9. Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA. Effect of coenzyme Q<sub>10</sub> supplementation on heart failure: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2013 Feb;97(2):268-75.
10. Langsjøen PH, Langsjøen AM. Supplemental ubiquinol in patients with advanced congestive heart failure. *Biofactors.* 2008;32(1-4):119-28.
11. Langsjøen PH, Langsjøen AM, Tillman EL, Langsjøen LA. HMG-COA reductase inhibitor-induced diastolic heart failure: statin cardiomyopathy. Abstract book of International CoQ<sub>10</sub> conference Seville, Nov 8-11, 2012, page34.
12. Mortensen S.A. *et al.*, The Effect Of Coenzyme Q<sub>10</sub> On Morbidity And Mortality In Chronic Heart Failure: Results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC Heart Failure* 2014, in press
13. Watts GF, Playford DA, Croft KD, Ward NC, Mori TA, Burke V. Coenzyme Q(10) improves endothelial dysfunction of the brachial artery in Type II diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2002 Mar;45(3):420-6.

14. Belardinelli R, Mucaj A, Lacalaprince F, Solenghi M, Seddaiu G, Principi F, Tiano L, Littarru GP. Coenzyme Q<sub>10</sub> and exercise training in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(22):2675-81.
15. Tiano L, Belardinelli R, Carnevali P, Principi F, Seddaiu G, Littarru GP. Effect of coenzyme Q<sub>10</sub> administration on endothelial function and extracellular superoxide dismutase in patients with ischaemic heart disease: a double-blind, randomized controlled study. *Eur Heart J*. 2007 Sep;28(18):2249-55. 1;167(5):1860-6.
16. Olivieri F. Anti-inflammatory effect of ubiquinol-10 on young and senescent endothelial cells via miR-146a modulation. Olivieri F, Lazzarini R, Babini L, Prattichizzo F, Ripponi MR, Tiano L, Di Nuzzo S, Graciotti L, Festa R, Brugnè F, Orlando P, Silvestri S, Capri M, Palma L, Magnani M, Franceschi C, Littarru GP, Procopio AD. *Free Radic Biol Med*. 2013 Oct;63:410-20. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.033. Epub 2013 May 30.



## Exercice physique, radicaux libres et CoQ<sub>10</sub>/ubiquinol

---

Il a été calculé qu'environ 3 % de l'oxygène consommé par notre organisme ne sont pas totalement réduits en eau et, qu'au contraire, ils subissent une réduction monoélectronique qui génère de l'anion superoxyde et d'autres espèces réactives de l'oxygène capables d'initier des réactions et une agression radicalaires. Ce quota devient très élevé lorsqu'il y a une augmentation de l'absorption globale d'oxygène, comme c'est le cas pendant l'exercice physique, notamment lorsqu'il s'agit de sport d'endurance. Les exercices aérobies de forte intensité nécessitent une consommation extrêmement élevée d'oxygène qui, dans le cas des muscles des jambes, peut atteindre des taux cent fois supérieurs aux taux consommés pendant le repos. La production radicalaire accrue qui est associée à l'effort physique est également due à l'hyperthermie typique liée aux exercices de forte intensité.<sup>1</sup> En réalité, il a été démontré que l'augmentation de la température stimule le découplage de la phosphorylation oxydative. Au lieu de se répandre le long de la chaîne respiratoire pour fabriquer de l'H<sub>2</sub>O et de l'ATP, les électrons prennent un « raccourci » vers l'oxygène pour former l'anion superoxyde.

Plusieurs études expérimentales menées sur des animaux de laboratoire ainsi que sur l'homme ont mis en évidence une production plus élevée de radicaux libres lors de la pratique d'exercices tant intenses que moyennement intenses.<sup>2-4</sup> De fortes augmentations de la concentration de pentane, un produit final de la peroxydation lipidique dans l'air expiré, ont été mesurées chez l'homme pendant la pratique d'exercices intenses. On a également pu mesurer une augmentation de la malondialdéhyde dans le plasma (un autre produit de la peroxydation lipidique) après l'exercice physique. Dans un groupe d'athlètes d'endurance participant à des ultra-marathons, l'augmentation du malondial-

déhyde était associé à la libération, dans le flux sanguin, de lactico-déshydrogénase et de créatinine kinase, induite par l'exercice physique.<sup>3</sup> Ces études n'ont pas toujours abouti à des résultats cohérents. Il est raisonnable de penser que le niveau d'intensité de l'exercice et l'importance de l'entraînement des sujets testés influencent ce type d'expérience. Si nous prenons, par exemple, la peroxydation lipidique, elle dépendra de l'importance de l'agression oxydative et des antioxydants présents dans la fibre musculaire ou dans d'autres tissus. Ce dernier point est capital, car il nous amène à considérer l'effet de l'exercice physique aigu et de l'entraînement sur les mécanismes de défense antioxydante, qu'il s'agisse de mécanismes enzymatiques ou non enzymatiques.

Plusieurs études ont mis en évidence une augmentation des « enzymes défenseurs » (superoxyde dismutase, catalase, glutathion-peroxydase) dans différents modèles d'exercice aigu et chronique. Dans l'une de ces études, réalisées auprès d'athlètes sur lesquels des biopsies musculaires ont été effectuées, il a été possible de démontrer une corrélation entre l'augmentation de la superoxyde dismutase ainsi que celle de la catalase et les valeurs maximales de l'oxygène absorbé ( $VO_2$  max) de ces athlètes.

Il est bien connu que l'entraînement est un stimulus puissant de la biosynthèse des éléments myofibrillaires et du mécanisme qui génère l'ATP nécessaire pour soutenir l'exercice. Il est également un stimulus capable d'induire la biosynthèse des systèmes antioxydants. En fait, les muscles impliqués dans un programme d'endurance offrent une meilleure capacité d'oxydation du pyruvate et des acides gras, les combustibles qui donnent l'énergie pour pouvoir faire de l'exercice. Ces propriétés oxydatives accrues s'expliquent par un nombre plus élevé de vaisseaux capillaires, un plus grande teneur en myoglobine, le transporteur final de l'oxygène et, surtout, un volume plus important des mitochondries uniques ainsi que des mitochondries plus nombreuses, les organites, là où a lieu la récolte finale de l'énergie. Ce changement vers un

type de muscle ayant un caractère oxydatif plus affirmé se confirme également chez l'homme, où l'on peut observer, pendant un exercice d'endurance, une augmentation des fibres oxydatives de type I.

Il a été également prouvé que l'abondance en coenzyme Q va de pair avec la présence de fibres oxydatives de type I, les fibres qui recueillent la majeure partie de leur énergie du mécanisme aérobie mitochondrial. Cette augmentation de la coenzyme Q peut être raisonnablement interprétée non seulement comme faisant partie d'une augmentation plus générale dans les mitochondries et les composantes des mitochondries induite par l'entraînement d'endurance, mais aussi comme une potentialisation de l'environnement cellulaire dans les molécules capables de contrecarrer l'agression oxydative de l'activité aérobie accrue. Robert Beyer a souligné, il y a plusieurs années, que la teneur en coenzyme Q dans la membrane mitochondriale d'un animal sédentaire normal âgé de 25 mois est de 30 % inférieure à la teneur en coenzyme Q chez un animal âgé de 3 mois. Le vieillissement est associé à une diminution de la coenzyme Q dans les tissus, et l'entraînement est capable de réduire cet effet. Un programme d'entraînement d'endurance a permis d'augmenter de 41 % la concentration en coenzyme Q des particules submitochondriales du cœur de tels animaux âgés comparé aux animaux sédentaires âgés. Il est utile de préciser certaines informations contenues dans l'article de Beyer.<sup>6</sup> L'importance de la peroxydation lipidique dans les membranes préparées à partir de ces 3 groupes (jeunes, âgés et âgés mais entraînés) a mis en évidence de petites différences, mais ils ont des potentiels antioxydants différents. L'ajout de succinate, qui réduit la coenzyme Q endogène, par le biais de la succinate-coenzyme Q réductase, induit une inhibition significative de la peroxydation lipidique dans chaque cas, mais elle est aussi directement proportionnelle à la teneur en coenzyme Q endogène des particules submitochondriales, qui est la plus importante dans les particules submitochondriales chez les

animaux sédentaires entraînés, âgés de 3 à 25 mois. Testées *in vitro*, les trois populations de mitochondries ont montré le même taux de peroxydation, mais à l'ajout de succinate (qui convertit l'ubiquinone en ubiquinol), les mitochondries qui contenaient davantage d'ubiquinone se sont révélées mieux protégées. Ces données indiquent que l'entraînement neutralise la diminution d'ubiquinone liée à l'âge, mais la conversion en ubiquinol est nécessaire pour obtenir une meilleure protection antioxydante. Il est clair que l'entraînement stimule la synthèse de l'ubiquinone afin de répondre à une augmentation de la demande métabolique et au besoin d'une protection supplémentaire contre l'agression oxydative. Dans ces conditions, il peut y avoir une disproportion entre la disponibilité des composantes enzymatiques et celle des composantes apoenzymatiques, c'est-à-dire que, même si la coenzyme est assurément augmentée, il peut exister un déficit relatif quant à l'augmentation des autres composantes mitochondriales et de la peroxydation lipidique.

Pour étudier ce concept plus en détail, il est utile de savoir si l'administration de CoQ<sub>10</sub> permet d'atténuer une partie du phénomène bio-humoral connu pour être lié à l'étendue des dommages oxydatifs. Dans une expérience réalisée par Shimomura *et al.*<sup>7</sup>, un groupe d'animaux entraînés (dont une partie était sous traitement par CoQ<sub>10</sub>) a marché sur un tapis roulant pendant 30 minutes, en position de descente. Les animaux traités par CoQ<sub>10</sub> présentaient un taux plus élevé de CoQ<sub>10</sub> dans leurs muscles, et l'augmentation précoce des concentrations plasmatiques de créatine kinase et de déshydrogénase lactique, en raison de l'exercice, était évidente dans une proportion nettement plus faible chez les animaux traités. C'est là un signe d'un dommage musculaire moins important.

Des effets similaires ont été observés dans une expérience menée sur des athlètes. Bargossi *et al.* ont administré de la CoQ<sub>10</sub> à un groupe de marathoniens et ils les ont soumis à un test d'effort sous-maximal sur cycloergomètre.<sup>8</sup> L'augmentation des concentrations plasmatiques des en-

zymes (un signe de souffrance musculaire) était plus faible après le traitement par CoQ<sub>10</sub> par rapport aux valeurs initiales. Plusieurs années auparavant, les recherches sur les effets de la CoQ<sub>10</sub> sur l'exercice physique se concentraient déjà sur deux éléments: la protection des dommages liés à l'exercice et l'amélioration de la performance physique. En s'appuyant sur les concepts exprimés dans les articles consacrés à la conservation de l'énergie et à la teneur en coenzyme Q dans les mitochondries, plusieurs études se sont penchées sur le rôle bioénergétique de la CoQ<sub>10</sub> dans la médecine du sport. Dans un des tout premiers rapports, nous avons pu démontrer que l'administration de CoQ<sub>10</sub> à un groupe de jeunes cyclistes augmentait significativement la VO<sub>2</sub> max. Cet effet a été confirmé plus tard sur des athlètes pratiquant des sports moins aérobies, tels que le volley-ball ou le basket-ball.<sup>9</sup>

Depuis ces premières observations, de nombreuses études ont été consacrées aux effets de la CoQ<sub>10</sub> sur la capacité d'exercice physique et sur la fatigue. Certaines études ont mis en évidence un effet positif alors que d'autres non. Une étude conduite par Cooke *et al.*<sup>10</sup> a montré qu'après une administration unique de CoQ<sub>10</sub>, les concentrations plasmatiques étaient significativement liées aux taux de CoQ<sub>10</sub> dans les muscles, à la consommation maximale d'oxygène et au délai d'épuisement sur le tapis roulant. Une tendance vers l'augmentation du délai d'épuisement a été observée après deux semaines d'apport complémentaire en CoQ<sub>10</sub>. Dans une autre étude, menée par Mizuno *et al.* (2008)<sup>11</sup>, l'administration orale de CoQ<sub>10</sub> a amélioré la sensation de fatigue et la performance physique des sujets. Kon a réalisé une étude en double aveugle<sup>12</sup> auprès d'un groupe de pratiquants de kendo qui avaient reçu un apport complémentaire en CoQ<sub>10</sub>. L'étude a montré des taux plus faibles de CK, de myoglobine (marqueurs des lésions musculaires) et de peroxydes lipidiques (marqueurs du stress oxydatif) par rapport aux valeurs correspondantes dans le groupe placebo. En 2008 également, Tauler *et al.* ont démontré qu'un apport complémentaire

d'une association d'antioxydants, dont la CoQ<sub>10</sub>, permettait de prévenir les dommages oxydatifs plasmatiques induits par la pratique du football.<sup>14</sup> Une étude réalisée par Zheng et al. a évalué les effets aigus de la CoQ<sub>10</sub> et du placebo sur l'activité du système nerveux autonome ainsi que sur l'énergie du métabolisme au repos et pendant l'exercice: l'oxydation des graisses a significativement augmenté pendant l'exercice dans le groupe CoQ<sub>10</sub>. Les résultats suggèrent que la CoQ<sub>10</sub> augmente l'activité du système nerveux autonome pendant les exercices de faible intensité.<sup>15</sup> Dans une étude pilote en double aveugle, des patients atteints d'un syndrome post-polio ont reçu 200 mg de CoQ<sub>10</sub> par jour. La force musculaire, l'endurance musculaire et la qualité de vie ont augmenté de manière statistiquement significative chez les 14 patients, mais on n'a observé aucune différence importante entre les groupes CoQ<sub>10</sub> et placebo (Skough et al., 2008).<sup>16</sup>

Des études réalisées sur la CoQ<sub>10</sub> dans le domaine de la performance physique ont révélé des résultats qui ne sont pas univoques, et parfois peu concluants. Une analyse critique des raisons possibles de cette disparité dans les résultats doit prendre en compte plusieurs problèmes.

La première observation concerne le dosage. La coenzyme Q<sub>10</sub> est en général mal absorbée et, même pour les meilleures formulations, nous avons pu calculer que l'absorption intestinale ne dépassait pas 4 %. Après avoir testé différentes formulations et différents dosages, nous nous sommes rendu compte que la quantité absorbée (en termes de % de la dose administrée) est plus grande pour les faibles dosages. En outre, il est important de prendre la CoQ<sub>10</sub> pendant un repas. Ensuite, bien sûr, la qualité de la formulation est essentielle: à quelques exceptions près, il apparaît que les formulations grasses, comme les enveloppes molles, sont mieux absorbées que les formulations sèches. Cela n'a rien de surprenant: s'agissant d'une CoQ<sub>10</sub>, une graisse est mieux absorbée avec des graisses. Dans certains cas, plusieurs facteurs peuvent inhiber la dissolution du comprimé

et l'absorption de la coenzyme. Des études menées sur la coenzyme  $Q_{10}$  dans le domaine de l'exercice physique et de la médecine du sport ont pour objectif de mesurer la performance, mais également l'atténuation du muscle et, de manière plus générale, les dommages associés à l'entraînement ultra-intensif. De nombreux utilisateurs de  $CoQ_{10}$  affirment généralement être capables de réaliser une certaine quantité d'efforts, selon une certaine charge d'entraînement, de manière plus naturelle, moins douloureuse. Il ne s'agit pas seulement d'une question de sensation, et peut-être qu'il est possible de mesurer la différence physiologique sur le plan biochimique. Dans une étude récemment menée par Diaz-Castro *et al.*<sup>22</sup>, il a été démontré que l'apport complémentaire en  $CoQ_{10}$  avant un exercice intense diminuait le stress oxydatif et modulait la signalisation inflammatoire, tout en réduisant les dommages musculaires subséquents. Les arguments scientifiques sur les effets de la  $CoQ_{10}$  dans la médecine sportive se basent également sur le concept de dose et de longueur de traitement. La justesse de la dose, la qualité de la formulation, la durée du traitement, tous ces éléments entraînent une certaine concentration plasmatique, qui pourrait être liée à un effet biologique spécifique. En fait, certains effets biochimiques, physiologiques ou cliniques impliquent l'obtention d'une concentration plasmatique particulière. Il y a quelques années, nous avons été en mesure de démontrer qu'une amélioration de la fonction endothéliale survenait, chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique, beaucoup plus fréquemment lorsque la prise de coenzyme  $Q_{10}$  atteignait une concentration plasmatique de 2,5 µg/ml.

Comme expliqué dans le chapitre précédent, l'ubiquinol a une meilleure biodisponibilité que la coenzyme  $Q_{10}$  oxydée, et cette caractéristique a encouragé son utilisation dans deux études bien conçues sur la performance à l'effort. Dans l'étude réalisée par Bloomer *et al.*<sup>20</sup>, dix-sept sujets physiquement actifs, participant régulièrement à des entraînements d'exercices aérobie et/ou anaérobies, ont pris une seule gélule par

jour, au petit-déjeuner, contenant 300 mg d'ubiquinol, pendant 30 jours, ou une gélule contenant un placebo. Après 21 jours de wash-out, ces mêmes sujets ont été basculés vers un « autre traitement » au cours d'une étude en double aveugle avec permutation. Quinze sujets ont terminé l'étude. Le traitement par ubiquinol n'a pas amélioré leur performance physique de manière significative, excepté chez certains sujets. En observant ces données, on s'aperçoit qu'il y avait une nette corrélation entre l'augmentation des concentrations plasmatiques d'ubiquinol et l'amélioration du travail total lors de la course de vitesse à vélo. En fait, les 6 sujets chez lesquels on a observé une modification d'au moins 200 % dans la concentration plasmatique d'ubiquinol ont connu une amélioration, alors qu'aucun des sujets qui se situaient en dessous de ce seuil n'a augmenté sa performance. Bien que la quantité d'ubiquinol administrée (300 mg) aux participants soit une quantité importante, elle a été absorbée en une dose unique au petit-déjeuner. Pour certains, cette dose unique était suffisante pour atteindre une concentration plasmatique accompagnée d'une réponse physiologique. La bonne corrélation entre le pourcentage de la modification de la concentration plasmatique d'ubiquinol et le travail à vélo nous porte à croire qu'une réponse significative aurait en effet pu être obtenue si les concentrations plasmatiques d'ubiquinol avaient été légèrement plus élevées.

Alf, Schmidt et Siebrecht ont publié en 2013 les résultats d'une étude au cours de laquelle ils avaient administré de l'ubiquinol ou un placebo à une groupe de 100 sujets recrutés parmi les jeunes athlètes allemands s'entraînant régulièrement avant les Jeux olympiques de Londres.<sup>21</sup> Tous les athlètes ont reçu chaque jour 5 gélules, chacune d'entre elles contenant soit lactose et un véhicule huileux, soit 60 mg d'ubiquinol. Le traitement a duré 6 semaines. La performance physique a été mesurée, au cours des différentes phases de l'étude, comme étant la puissance maximale en watt/kg de poids corporel. Les deux groupes ont augmenté leur performance physique :

dans le groupe placebo, l'augmentation mesurée pendant ces 6 semaines était de 8,5 % alors que dans le groupe ubiquinol, l'amélioration était de 11 %. Cette différence était significative. En conclusion, l'effet positif de l'entraînement était nettement plus marqué chez les athlètes qui avaient pris de l'ubiquinol. Les auteurs de cet article soulignent que, en plus d'une meilleure performance, l'ubiquinol s'est révélé bénéfique pour la santé de ces athlètes.

## Références

1. Barja de Quiroga G. Brown fat thermogenesis and exercise: two examples of physiological oxidative stress? *Free. Rad. Biol. Med.* 13: 325 340,1992.
2. Sumida S., Tanaka K., Kitao H., Nakadomo F. Exercise induced lipid peroxidation and leakage of enzymes before and after vitamin E supplementation. *Int. J. Biochem.* 21: 835 838, 1989.
3. Kanter M.M., Lesmes G.R., Nequin N.D., Ka-minsky L.A., Saeger LM. Serum lipid levels and lipid peroxidation in ultramarathon runners. *Ann. Sports Med.* 3: 39 41, 1986.
4. Jenkins R.R., Friedland R., Howald H. The relationship of oxygen uptake to superoxide dismutase and catalase activity in human skeletal muscle. *Int. J. Sports Med.* 5: 11 1 A, 1984.
5. Karlsson J. Heart and skeletal muscle ubiquinone or CoQ<sub>10</sub> as a protective agent against radical formation in man. In: *Advances in Myochemistry 1*, edited by Benzi G., pp. 305 321, 1987.
6. Beyer R. The role of Coenzyme Q on endurance training acquired resistance to free radical damage. In: *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Vol. 6. Folkers K., Yamagami T., Littarru G.P. Eds Elsevier, pp. 501 512, 1991.
7. Shimomura Y., Suzuki M., Sugiyama S., Hanaki Y., Ozawa T. Protective effect of Coenzyme Q<sub>10</sub> on exercise induced muscular injury. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 176: 349 355,1991.
8. Fiorella P.L., Bargossi A.M., Grossi C., Motta R., Senaldi R., Battino M., Sassi S., Spovieri G., Lubich T. Metabolic effects of Coenzyme Q<sub>10</sub> treatment in high level athletes. In: *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Vol. 6. Folkers K., Yamagami T., Littarru G.P. Eds Elsevier, pp. 513 520,1991.
9. Zeppilli P., Merlino B., De Luca A., Palmieri V., Santini C., Vannicelli R., La Rosa Gangi M., Caccese R., Cameli S., Servidei S., Ricci E., Silvestri G., Lippa S., Oradei A., Littarru. G.P. Influence of Coenzyme Q<sub>10</sub> on physical work capacity in athletes, sedentary people and patients with mitochondrial disease. In: *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Vol. 6. Folkers K., Yamagami T., Littarru G.P. Eds Elsevier, pp. 541 546, 1991.

10. Cooke M, Iosia M, Buford T, Shelmadine B, Hudson G, Kerksick C, Rasmussen C, Greenwood M, Leutholtz B, Willoughby D, Kreider R. Effects of acute and 14-day coenzyme Q<sub>10</sub> supplementation on exercise performance in both trained and untrained individuals. *J Int Soc Sports Nutr.* 2008; 4;5:8.
11. Mizuno K, Tanaka M, Nozaki S, Mizuma H, Ataka S, Tahara T, Sugino T, Shirai T, Kajimoto Y, Kuratsune H, Kajimoto O, Watanabe Y. Antifatigue effects of coenzyme Q<sub>10</sub> during physical fatigue. *Nutrition.* 2008;24:293-9.
12. Kon M, Tanabe K, Akimoto T, Kimura F, Tanimura Y, Shimizu K, Okamoto T, Kono I. Reducing exercise-induced muscular injury in kendo athletes with supplementation of coenzyme Q<sub>10</sub>. *Br J Nutr.* 2008;100:903-9.
13. Hellsten Y, Nielsen JJ, Lykkesfeldt J, Bruhn M, Silveira L, Pilegaard H, Bangsbo J. Antioxidant supplementation enhances the exercise-induced increase in mitochondrial uncoupling protein 3 and endothelial nitric oxide synthase mRNA content in human skeletal muscle. *Free Radic Biol Med.* 2007;43:353-61.
14. Tauler P, Ferrer MD, Sureda A, Pujol P, Drobnic F, Tur JA, Pons A. Supplementation with an antioxidant cocktail containing coenzyme Q prevents plasma oxidative damage induced by soccer. *Eur J Appl Physiol.* 2008;104:777-85.
15. Zheng A, Moritani T. Influence of CoQ<sub>10</sub> on autonomic nervous activity and energy metabolism during exercise in healthy subjects. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2008;54:286-90.
16. Skough K, Krossén C, Heiwe S, Theorell H, Borg K. Effects of resistance training in combination with coenzyme Q<sub>10</sub> supplementation in patients with post-polio: a pilot study. *J Rehabil Med.* 2008;40:773-5.
17. Langsjoen H., Langsjoen P.H., Folkers K.: Long term efficacy and safety of Coenzyme Q<sub>10</sub> therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 65: 521-523, 1990
18. Guerra G., Ballardini E., Lippa S., Oradei A., Littarru G.P. Effetti della somministrazione di ubiquinone sul consumo massimo di ossigeno e sulla performance fisica in un gruppo di giovani ciclisti. *Medicina dello Sport* 46 (6): 359-366, 1987.
19. Littarru G.P., Lippa S., Oradei A, Fiorini R.M., Mazzanti L. Metabolic and diagnostic implications of human blood CoQ<sub>10</sub> levels. In: *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.* Vol. 6. Folkers K., Yamagami T., Littarru G.P. Eds Elsevier, 1991.
20. Bloomer RJ, Canale RE, McCarthy CG, Farney TM. Impact of oral ubiquinol on blood oxidative stress and exercise performance. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012:465020.
21. Alf D, Schmidt ME, Siebrecht SC. Ubiquinol supplementation enhances peak power production in trained athletes: a double-blind, placebo controlled study. *J Int Soc Sports Nutr.* 2013 Apr 29;10(1):24
22. Díaz-Castro J, Guisado R, Kajarabille N, García C, Guisado IM, de Teresa C, Ochoa JJ. Coenzyme Q<sub>10</sub> supplementation ameliorates inflammatory signaling and oxidative stress associated with strenuous exercise. *Eur J Nutr.* 2012 Oct;51(7):791-9.

## CoQ<sub>10</sub> / ubiquinol et stérilité masculine

---

Des éléments de plus en plus nombreux indiquent que les dommages infligés aux spermatozoïdes par les espèces réactives de l'oxygène (ERO) jouent un rôle pathogénique fondamental, impliquant le stress oxydatif comme médiateur du dysfonctionnement du sperme dans l'étiologie de la stérilité masculine.<sup>1</sup> Les spermatozoïdes possèdent un taux élevé d'acides gras polyinsaturés (AGPI) à l'intérieur de la membrane plasmique et une faible concentration d'enzymes antiradicalaires cytoplasmiques, ce qui les rend vulnérables à la peroxydation en présence de taux élevés d'ERO dans le sperme. Les dommages peroxydatifs occasionnés à la membrane entraînent une modification de la perméabilité avec un afflux accru en sodium et en calcium ainsi qu'une déplétion en ATP. L'activation des enzymes dépendantes du calcium qui s'ensuit (protéases, phospholipases) entraîne de nombreux dommages aux protéines et aux lipides, notamment une inactivation des enzymes et une altération structurale de l'ADN conduisant, par la suite, à la mort des cellules. La source des espèces réactives de l'oxygène (ERO) est liée à la fois aux spermatozoïdes et aux leucocytes s'infiltrant dans le sperme. Nous devons souligner que les ERO jouent un rôle physiologique important dans la fonctionnalité du sperme. Par exemple, une certaine production d'anion superoxyde est nécessaire pour la capacitation des cellules séminales, le processus de transformation permettant aux cellules séminales de pénétrer dans la membrane de l'ovule. Comme pour d'autres systèmes et organes, une certaine quantité d'ERO et d'autres radicaux entraîne un effet physiologique, alors qu'un excès provoque des dommages. Les spermatozoïdes et le plasma séminal sont dotés d'un taux d'enzymes antioxydantes relativement faible, mais ils possèdent également des antioxydants de rupture de chaînes capables de

contrecarrer les radicaux oxydants en entravant la propagation des réactions en chaîne des radicaux libres.

Les rôles bioénergétique et antioxydant de la CoQ<sub>10</sub> suggèrent une éventuelle implication dans la fertilité masculine. D'une part, nous savons qu'une grande partie des mitochondries sont présentes dans les spermatozoïdes, dont la motilité exige une dépense énergétique élevée. D'autre part, comme expliqué dans les paragraphes précédents, la protection des membranes du stress oxydatif pourrait jouer un rôle dans la préservation de l'intégrité du sperme. En outre, le mécanisme biosynthétique de la CoQ est présent à un niveau particulièrement élevé dans les testicules du rat.

La première détermination des taux de CoQ<sub>10</sub> endogène dans le sperme a été réalisée par notre groupe, qui a démontré que la CoQ<sub>10</sub> était mesurable dans le sperme total ainsi que dans le plasma séminal.<sup>2,5</sup> Les taux ont montré une bonne corrélation avec le nombre de spermatozoïdes et leur motilité, excepté dans la population de patients présentant une varicocèle chez lesquels il n'y avait aucune corrélation avec la motilité des spermatozoïdes. La varicocèle est une dilatation anormale des vaisseaux des testicules souvent associée à une altération de la fertilité. En outre, chez les patients présentant une varicocèle, une proportion significativement plus élevée de CoQ<sub>10</sub> total était présente dans le plasma du sperme par comparaison aux sujets normaux ou autres patients stériles sans varicocèle (Q<sub>10</sub> dans le rapport plasma/sperme: 69 ± 7,1 %, contre 41,2 ± 5,6 %). Ces données ont été également confirmées auprès de nombreux autres patients.

Après traitement chirurgical de la varicocèle, on a pu démontrer une correction partielle de l'anomalie dans la distribution cellulaire plasma séminal/sperme de la CoQ<sub>10</sub>.<sup>4, 6</sup> Toutes ces études mentionnées prennent en compte le taux de CoQ<sub>10</sub> total, quel que soit le statut redox. Le premier rapport sur l'essai impliquant les formes réduites et oxydées de

l'ubiquinone a été produit par notre groupe.<sup>7</sup> Nous y faisons part d'une relation significative entre la forme réduite (ubiquinol) et le nombre de spermatozoïdes dans le plasma séminal, d'une corrélation inverse entre les taux d'ubiquinol et d'hydroperoxyde (tant dans le plasma séminal que dans le sperme), d'une forte corrélation (en utilisant une analyse de régression multiple) entre le nombre de spermatozoïdes, leur motilité et la teneur en ubiquinol dans le sperme et, enfin, d'une corrélation inverse entre le rapport ubiquinol/ubiquinone et le pourcentage de formes anormales. Ces résultats indiquent le rôle majeur de l'ubiquinol dans l'inhibition de la formation d'hydroperoxyde. Nous avons également identifié un rapport ubiquinol/ubiquinone plus faible dans les cellules séminales des patients présentant une asthénozoospermie idiopathique (IDA, une motilité anormale des spermatozoïdes d'origine inconnue) et dans le plasma séminal de patients IDA ainsi que dans les cellules séminales des patients présentant une asthénozoospermie associée aux varicocèles (VARA) par rapport aux patients témoins.<sup>8</sup>

Il en a été conclu que la concentration d'ubiquinol et le rapport ubiquinol/ubiquinone peut être un indice du stress oxydatif dans le sperme et qu'une diminution de l'ubiquinol peut constituer un facteur de risque pour la qualité du sperme. Les spermatozoïdes caractérisés par une faible motilité et une morphologie anormale, dotés d'une faible teneur en CoQ<sub>10</sub>, pourraient être moins bien armés pour faire face au stress oxydatif, ce qui pourrait entraîner une réduction du rapport ubiquinol/ubiquinone.

## Études sur l'administration de CoQ<sub>10</sub> exogène

L'effet de la CoQ<sub>10</sub> sur la motilité du sperme in vitro avait déjà été rapporté par Lewin et Lavon.<sup>9</sup> Une augmentation considérable de la motilité avait été observée dans le sperme

obtenu chez des hommes asthénozoospermiques, incubé avec de la CoQ<sub>10</sub> exogène, alors qu'aucune variation significative n'avait été rapportée à propos de la motilité des spermatozoïdes de sujets normaux. La même étude mentionnait également l'effet de la CoQ<sub>10</sub> exogène in vivo dans un groupe de patients dont les taux de fécondation étaient faibles après une fécondation in vitro par injection intracytoplasmique de sperme en raison d'une stérilité masculine. Aucune variation significative n'avait été rapportée dans la plupart des paramètres du sperme, mais une amélioration importante a été relevée dans les taux de fécondation après un traitement par 60 mg/jour pendant une durée moyenne de 103 jours.

Dans le but de comprendre ce rôle potentiellement thérapeutique, nous avons administré de la CoQ<sub>10</sub> à un groupe de patients stériles présentant une asthénozoospermie idiopathique. Vingt-deux patients (âge moyen : 31 ans, fourchette : 25-39 ans) atteints d'une asthénozoopathie idiopathique ont été inclus dans l'étude.<sup>10</sup> Les patients avaient été sélectionnés à l'Unité d'andrologie du Département d'endocrinologie de l'Hôpital Umberto I de Université d'Ancône (Italie). Tous les sujets avaient des antécédents de stérilité primaire d'au moins 3 ans. Aucun facteur féminin n'était apparemment lié à la stérilité. Les patients éligibles présentaient une numération des spermatozoïdes supérieure à 20 x 10<sup>6</sup>/ml, une motilité du sperme (motilité progressive<sup>11</sup>, classes a et b, selon les critères de l'OMS de 1999) inférieure à 50 % lors de deux analyses de sperme distinctes et une morphologie des spermatozoïdes supérieure à 30 %.

Les patients inclus dans l'étude ont reçu 200 mg de CoQ<sub>10</sub> par jour, fractionnés en deux doses, pendant une durée de six mois. L'analyse du sperme, notamment une analyse CASA (Computer-Assisted Sperm Analysis, analyse du sperme par ordinateur), l'analyse de la motilité, et le dosage de la CoQ<sub>10</sub> et de la phosphatidylcholine ont été réalisés au début de

l'étude ainsi qu'après six mois de traitement. Une analyse du sperme a été effectuée une nouvelle fois après six mois d'interruption du traitement (wash-out).

Les résultats ont montré, pour la première fois, une augmentation des taux de CoQ<sub>10</sub> dans le plasma séminal après le traitement. En ce qui concerne le plasma sanguin, l'augmentation sous traitement par 200mg de CoQ<sub>10</sub> par jour a permis de tripler les valeurs d'origine. Une augmentation significative de la teneur en CoQ<sub>10</sub> a également été détectée dans les cellules séminales. Le traitement par CoQ<sub>10</sub> a par ailleurs entraîné une teneur accrue en phospholipides (la phosphatidylcholine) tant dans le plasma séminal que dans les cellules séminales. Ces phospholipides sont des composantes essentielles des lipoprotéines qui transportent la CoQ<sub>10</sub> dans le sperme. Une explication possible de cette découverte est que l'augmentation des taux de CoQ<sub>10</sub> nécessite également la concentration élevée adéquate d'un transporteur lipidique.

En ce qui concerne les caractéristiques du sperme, une différence significative a été observée dans la motilité progressive (classes a + b) des spermatozoïdes après six mois d'apport complémentaire en CoQ<sub>10</sub> (de 9,13 +/- 2,50 à 16,34 +/- 3,43 %,  $p < 0,05$ ). L'amélioration de la motilité a été également confirmée par la détermination, assistée par ordinateur, des paramètres cinétiques. Une augmentation significative de la VCL et de la VSL a été relevée après le traitement. Aucune différence marquante n'a été observée dans la concentration et la morphologie des cellules séminales.

Il est intéressant de souligner que, même si on n'a trouvé aucune corrélation directe, une dépendance positive (en utilisant l'index d'association de Cramer) était manifeste parmi les variations relatives, entre le début de l'étude et après le traitement, dans la teneur en CoQ<sub>10</sub> dans le plasma séminal

ou intracellulaire et dans les paramètres cinétiques analysés avec la méthode CASA (VCL et VSL).

La motilité progressive des spermatozoïdes était significativement réduite après six mois de wash-out (de 16,34 +/- 3,43 à 9,50 +/- 2,28 %,  $p < 0,001$ ) alors qu'aucune différence particulière n'a été observée dans la concentration et la morphologie des spermatozoïdes. Les épouses de trois des vingt-deux patients (13,6 %) sont tombées spontanément enceintes dans les trois mois qui ont suivi l'arrêt du traitement (taux de grossesse de 2,4 % par cycle).

Les données de notre étude mettent en évidence une nette amélioration des caractéristiques cinétiques des spermatozoïdes après six mois d'administration de CoQ<sub>10</sub> si l'on se base tant sur une évaluation manuelle qu'informatisée. En outre, ces résultats constituent la première preuve que l'administration de CoQ<sub>10</sub> exogène augmente ses concentrations dans le plasma séminal et dans les spermatozoïdes.

Plusieurs années plus tard, nous avons été en mesure de confirmer ces observations dans une étude en double aveugle, contrôlée par placebo<sup>15</sup>, au cours de laquelle nous avons également utilisé une dose de 200 mg/jour. L'administration exogène de coenzyme Q<sub>10</sub> a augmenté la concentration en CoQ<sub>10</sub> et en ubiquinol dans le sperme ; elle s'est également révélée efficace en améliorant les caractéristiques cinétiques du sperme chez les patients atteints d'asthénozoospermie idiopathique. Chez les patients dont les valeurs de motilité et de concentration en CoQ<sub>10</sub> étaient plus faibles au début de l'étude, la probabilité qu'ils soient répondeurs au traitement était statistiquement beaucoup plus élevée.

En conclusion, l'administration de CoQ<sub>10</sub> peut jouer un rôle positif dans le traitement de l'asthénozoospermie, probablement en raison de sa fonction dans la chaîne respiratoire des mitochondries et de ses propriétés antioxydantes.

Un problème a été également soulevé par le Prof. Safarinejad, à Téhéran.<sup>12</sup> Il a eu recours à une étude clinique randomisée, contrôlée par placebo, pour évaluer les effets de la Q<sub>10</sub> sur trois paramètres de sperme (la densité du sperme, sa motilité et sa morphologie). Les participants à l'étude (212 hommes stériles présentant une oligoasthénotératozoospermie (OATS) idiopathique) ont été traités pendant 26 semaines, après quoi, ils ont observé une période de wash-out de 30 semaines. L'étude a montré que l'administration de 300 mg de coenzyme Q<sub>10</sub> par jour améliorait significativement les trois paramètres du sperme, alors qu'ils restaient inchangés dans le groupe placebo.

Il semblerait toutefois que des résultats d'étude basés uniquement sur l'amélioration des valeurs séminales ne puissent couvrir le problème dans sa totalité. Il est probable qu'une mesure de résultat plus précise serait le taux de grossesse, étant donné qu'il s'agit là du but ultime d'un traitement de la stérilité. Pourtant, en utilisant le taux de grossesse comme critère d'évaluation du but principal du traitement, il est impératif de prendre en compte le taux de grossesse spontanée chez les couples stériles qui ne suivent pas de traitement. À la lumière de ces observations, une autre étude prospective en ouvert a analysé l'impact d'un traitement par Q<sub>10</sub> sur les taux de grossesse spontanée chez les couples dont l'homme présente un facteur de stérilité idiopathique. Cette étude, également menée par le Prof. Safarinejad<sup>13</sup>, a permis d'obtenir un taux de grossesse de 34,1 %. La dose de CoQ<sub>10</sub> était de 300 mg deux fois par jour, et la durée du traitement était de 12 mois. Comparé au taux brut cumulé de grossesse spontanée sur 12 mois de 6,4 % chez les patients sur liste d'attente pour traiter une stérilité masculine, il s'agit d'une augmentation remarquable qui n'aurait peut-être pas été atteinte si ces patients étaient restés sans traitement. L'étude a même dégagé une tendance vers des taux de grossesse plus élevés lorsque la période d'administration s'étendait au-delà de la première période de 6 mois.

Le même auteur a poursuivi ses observations en utilisant de l'ubiquinol.<sup>14</sup>

Dans une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, un total de 228 hommes atteints d'une stérilité inexplicée ont été randomisés vers l'un des deux groupes. Le premier groupe a reçu 200 mg d'ubiquinol pendant 26 semaines alors que le deuxième groupe a reçu le même schéma, mais avec un placebo. Une période de 12 semaines sans traitement a été observée par les deux groupes. L'apport complémentaire en ubiquinol a entraîné une amélioration de 81,6 %, 31,7 % et 24 % dans, respectivement, la densité du sperme, sa motilité et sa morphologie.

Par rapport à l'étude précédente, l'ubiquinol s'est révélé plus efficace que la Q<sub>10</sub> dans l'amélioration de la numération et de la motilité des spermatozoïdes. Avec l'ubiquinol, la densité du sperme a été multipliée par plus de 2,5 par rapport à la Q<sub>10</sub> conventionnelle.



## Références

1. Sharma R. K., Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility. *Urology*, 48 (1996), 835-850.
2. Mancini A., L., De Marinis, A., Oradei, M. E., Hallgass, G., Conte, D. Pozza & G. P. Littarru. Coenzyme Q<sub>10</sub> concentrations in normal and pathological human seminal fluid. *J. Androl.* 15 (1994), 591-594.
3. Mancini A., E. Meucci, A. Bianchi, D. Milardi, L. De Marinis & G.P. Littarru. Antioxidant systems in human seminal plasma: physiopathological meaning and new perspectives. In: "New Perspective in Antioxidant Research" (F. Columbus Ed.), Nova Pub, New York, in press.
4. Mancini A., D. Milardi, G. Conte, Bianchi, A., Balercia, G., De Marinis, L. & Littarru, G. P. Coenzyme Q<sub>10</sub>: another biochemical alteration linked to infertility in varicocele patients?. *Metabolism* 52 (2003), 402-406.
5. Angelitti A. G., L. Colacicco, C. Callà, M. Arizzi & S. Lippa. Coenzyme Q: potentially useful index of bioenergetic and oxidative status of spermatozoa. *Clin. Chem.* 41 (1995), 217-219.

6. Mancini A., D. Milardi, G. Conte, R. Festa, L. De Marinis & G. P. Littarru. Seminal antioxidants in humans: preoperative and postoperative evaluation of Coenzyme Q<sub>10</sub> in varicocele patients. *Horm. Metab. Res.* 37 (2005), 428-432.
7. Alleva R., A. Scaramucci, F. Mantero, S. Bompadre, L. Leoni & G. P. Littarru. The protective role of ubiquinol-10 against formation of lipid hydroperoxides in human seminal fluid. *Mol. Aspects Med.* 18 (1997), s221-s228.
8. Balercia G., G. Arnaldi, F. Fazioli M. Serresi, R. Alleva, A. Mancini, F. Mosca, G. R. Lamonica, F. Mantero & G. P. Littarru. Coenzyme Q<sub>10</sub> levels in idiopathic and varicocele-associated asthenozoospermia. *Andrologia* 34 (2002), 107-111.
9. Lewin A. & Lavon H.. The effect of Coenzyme Q<sub>10</sub> on sperm motility and function. *Molec. Aspects Med.* 18 (1997), s213-s219.
10. Balercia G., F. Mosca, F. Mantero, M. Boscaro, A. Mancini, G. Ricciardo-Lamonica, G. P. Littarru. Coenzyme Q(10) supplementation in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: an open, uncontrolled pilot study. *Fertil. Steril.* 81 (2004), 93-98.
11. World Health Organization (WHO). Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction, 4th edn. Cambridge University Press, Cambridge, 1999.
12. Mohammad Reza Safarinejad: Efficacy of coenzyme Q<sub>10</sub> on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men: *The Journal of Urology*, Vol. 182, 237-248, July 2009.
13. Mohammad Reza Safarinejad: The effect of coenzyme Q<sub>10</sub> supplementation on partner pregnancy rate in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: an open-label prospective study: *Int Urol Nephrol.* 2012 Jun;44(3):689-700.
14. Mohammad Reza Safarinejad (*et al.*): Effects of the Reduced Form of Coenzyme Q<sub>10</sub> (Ubiquinol) on Semen Parameters in Men with Idiopathic Infertility: a Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Study: *The Journal of Urology*, Vol. 188, August 2012.
15. Balercia G, Buldreghini E, Vignini A, Tiano L, Paggi F, Amoroso S, Ricciardo-Lamonica G, Boscaro M, Lenzi A, Littarru G. Coenzyme Q<sub>10</sub> treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertil Steril.* 2009 May; 91(5):1785-92.

En plus des sujets abordés dans cette revue, il est utile de citer une série d'articles traitant de l'ubiquinol. Une liste de ces références ainsi qu'un bref commentaire sur leur contenu sont présentés dans le tableau suivant.

Auteur et année	Domaine	Résumé
Kawasaki T 2012	SAL	Le traitement par ubiquinol peut être bénéfique pour les patients atteints de SAL.
Murata 2008	SAL	Le taux d'ubiquinol était réduit dans le LCR (liquide céphalo-rachidien) des patients atteints de SAL sporadique par rapport au LCR des patients témoins ( $p < 0,005$ ).
Isobe 2010b	Alzheimer	Une étude menée chez 30 patients présentant une maladie d'Alzheimer (MA) non traitée et 30 patients témoins, sains et d'âge correspondant a montré que le taux d'ubiquinol était inversement corrélé aux concentrations de 8-OHdG dans le LCR des patients atteints de la MA. Le 8-OHdG peut être considéré comme un marqueur biochimique des lésions induites par le radical hydroxyle. Les auteurs ont conclu que ces résultats, de même que les résultats précédents, soutiennent l'hypothèse selon laquelle l'administration d'ubiquinol (forme réduite de la CoQ <sub>10</sub> ) peut constituer un traitement novateur et efficace de la MA.
Miles 2003	Analytique	Le rapport d'ubiquinol dans le plasma est étroitement régulé; il est d'environ 96 % $\pm$ 1 % chez les adultes sains.

Onur 2014	Antivieillessement	Le % d'ubiquinol diminue avec l'âge, ce qui est indicateur d'un stress oxydatif plus important ou plutôt d'une capacité anti-oxydative réduite chez les animaux âgés.
Tian 2013	Antivieillessement	L'ubiquinol ralentit la sénescence et la perte auditive liée à l'âge par un mécanisme d'activation de la fonction mitochondriale grâce à l'expression des gènes SIRTUIN (appelés également les gènes de la longévité).
Elsayed 2001	Antioxydant	Il a été conclu que le tabagisme vidait le corps de ses antioxydants endogènes, tels que l'ubiquinol. L'élimination des antioxydants s'est révélée accroître la vulnérabilité individuelle aux radicaux libres et aux autres espèces d'antioxydants produits par le tabagisme, entraînant ainsi un taux élevé de morbidité, de vieillissement et de décès. Un apport complémentaire en antioxydants peut réduire la charge oxydative globale qui est augmentée par le tabagisme.
Safari 2007	Athérosclérose	L'ubiquinol a un effet positif sur l'affinité des LDL natives envers leur récepteur, ce qui est important, car la recapture des LDL par leur récepteur diminue la modification des LDL et prévient la formation de l'athérosclérose.
Zakova 2007	Athérosclérose	Le rapport ubiquinol/LDL-C est probablement un facteur de risque de l'athérogénèse.
Gvozdjakova 2012 IQA Résumé	Autisme	Un apport complémentaire en ubiquinol a un effet bénéfique chez les enfants autistes.

Kaneka 2011 Communiqué de presse	Beauté - Oral	Dans cette étude menée sur l'animal, l'ubiquinol a démontré des effets supprimeurs plus puissants sur la formation des rides que l'ubiquinone. Ces résultats suggèrent que la prise orale d'ubiquinol peut supprimer de façon efficace la formation de rides (photovieillessement) induite par les rayons ultraviolets en supprimant l'inflammation et l'angiogénèse dans la peau.
Bruge 2013	Beauté - peau	L'ubiquinol, mais non la Q <sub>10r</sub> , peut contrecarrer efficacement la dépoliarisation mitochondriale associée aux UVA, suggérant ainsi que cette molécule peut jouer un rôle dans les formulations cosmétiques anti-âge.
Kaya 2012	Cardiovasculaire	Le taux d'ubiquinol était significativement plus faible chez les patients atteints de cardiopathie ischémique (CI) que chez les patients témoins. L'apport complémentaire en ubiquinol peut indiquer des effets cardio-protecteurs en cas de CI.
Ates 2013	Diabète	Le pourcentage d'ubiquinol est significativement plus faible chez les diabétiques atteints d'une rétinopathie diabétique proliférante. Des taux élevés en ubiquinol indiquent un effet protecteur.
Mezawa 2012	Diabète	L'ubiquinol améliore le contrôle glycémique dans le diabète de type 2 en améliorant la sécrétion d'insuline, et ce, sans aucun effet indésirable.

Macunluoglu 2012	Dialyse	Les taux plasmatiques de CoQ <sub>10</sub> sont diminués et positivement corrélés à la réserve coronaire chez les patients sous hémodialyse. Les données suggèrent que les anomalies dans les taux sériques de CoQ <sub>10</sub> peuvent aider au développement de la dysfonction endothéliale chez les patients sous hémodialyse et que ces taux peuvent se révéler être des marqueurs utiles pour l'évaluation du risque cardiovasculaire sous-clinique chez cette population de patients.
Ohkawa 2004	Dialyse	Le maintien du taux d'antioxydants, en particulier de l'ubiquinol-10, dans les LDL semble être important pour inhiber l'effet pro-oxydatif d' $\alpha$ -tocophérol et pour prévenir l'oxydation des LDL chez les patients sous hémodialyse.
Owada 2013	Dialyse	L'ubiquinol améliore le stress oxydatif chez les patients sous hémodialyse.
Kubo 2008	Régime	On estime que l'apport quotidien moyen en ubiquinol-10 et en coenzyme Q <sub>10</sub> totale calculé à partir de nos résultats et données basés sur la consommation alimentaire journalière au Japon était de 2,07 et 4,48 mg respectivement.
Passi 2002	Régime	Le pourcentage d'ubiquinol dans le tissu musculaire peut être un indice utile de la fraîcheur du poisson.
Milles 2007	Syndrome de Down	Le statut pro-oxydant dans le plasma des enfants atteints de trisomie 21, évalué par le pourcentage d'ubiquinol-, peut être normalisé par apport en ubiquinol-.

Fukuda Watanabe 2012 IQA Seville POSTER	Fatigue	L'apport en ubiquinol améliore les symptômes du syndrome de fatigue chronique.
Watanabe 2012 Communiqué de presse	Fatigue	L'ubiquinol améliore les symptômes du syndrome de fatigue chronique, et cette amélioration est corrélée avec les taux plasmatiques de CoQ <sub>10</sub> .
Watanabe 2013 Communiqué de presse	Fatigue	L'ubiquinol réduit significativement la fréquence des réveils nocturnes et améliore significativement la performance des tâches arithmétiques chez les patients atteints du syndrome de fatigue chronique.
Choy 2012	Fertilité	Commentaires, par un expert, de l'article de Safarinejad publié en 2012, confirmant que l'ubiquinol dispose du potentiel qui permet de modifier les pratiques existantes dans le traitement de la stérilité masculine.
Thakur 2012 IQA Résumé	Fertilité	Étude sur l'homme montrant que 150 mg d'ubiquinol par jour sont bénéfiques pour l'oligospermie ainsi que pour les cas d'anomalie testiculaire.
Miyamae 2013	Fibromyalgie	L'ubiquinol atténue la fatigue générale et l'hypercholestérolémie en cas de fibromyalgie juvénile.
Fisher 2012	Expression génique	L'ubiquinol réduit l'expression monocyttaire et la méthylation de l'ADN du gène pro-inflammatoire CXCL2 chez l'homme.
Schmelzer 2011	Expression génique	L'ubiquinol influence l'expression des gènes impliqués dans la signalisation PPAR $\alpha$ et le métabolisme lipidique sans modifier le statut de la méthylation de l'ADN promoteur dans le foie.

Hayashi 2012 IQA résumé + POSTER	Immunité	L'ubiquinol montre un effet protecteur face au virus de la grippe A. Cet effet peut être dû à la stimulation de la fonction immunitaire.
Kelekci 2012	Immunité	La CoQ <sub>10</sub> est significativement réduite chez les patients atteints par le virus H1N1 (grippe pandémique)
Schmelzer 2009	Inflammation	Des données cohérentes in vitro et in vivo suggèrent que l'ubiquinol peut régler avec précision la réponse inflammatoire par le biais d'une réduction modérée de l'expression de miR-146a.
Schmelzer 2009	Inflammation	Dans les cellules THP-1 (lignée de cellules monocytaires humaines), les chercheurs ont découvert que l'ubiquinol réduit significativement la sécrétion des agents pro-inflammatoires TNF- $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$ et RANTES en réponse au LPS. En général, l'ubiquinol induit des effets anti-inflammatoires plus puissants sur les composés pro-inflammatoires testés que le PDTIC et la NAC, deux antiradicalaires bien connus qui médient leurs propriétés anti-inflammatoires par une activation amoindrie de la voie NFkB.
Schmelzer IQA 2010 Résumé	Inflammation	Résumé des études du Dr Schmelzer apportant la preuve in vitro et in vivo que l'ubiquinol réduit les processus inflammatoires, le LDL cholestérol et la différenciation/prolifération cellulaire en modelant les voies de signalisation NFkB et PPAR $\alpha$ .
Schmelzer 2011	LDL	Chez l'homme, l'apport complémentaire en ubiquinol assure la médiation de différents effets réducteurs sur les taux de LDL cholestérol (-12,7 %) avec un effet prononcé sur les particules athérogéniques des LDL de faible densité.

Ryo 2011	Santé orale	La CoQ <sub>10</sub> (100 mg/jour) administrée oralement améliore la fonction sécrétoire de la salive en améliorant la réduction de la production d'ATP dans les glandes salivaires, tout en augmentant le métabolisme énergétique et en exerçant un effet antioxydant sur les glandes salivaires endommagées par le stress oxydant. L'ubiquinol a été associé à un pourcentage d'augmentation plus élevé de la sécrétion salivaire par rapport à la Q <sub>10</sub> conventionnelle.
Sugano 2013	Santé orale	150 mg par jour d'ubiquinol ont permis des améliorations significatives de l'adhésion de la plaque et des saignements par rapport au placebo. On a également pu mettre en évidence une tendance à l'amélioration de l'activité antioxydante de la salive et de la mauvaise haleine.
Cleren 2008	Parkinson	Il a été démontré que l'efficacité de la forme réduite de la CoQ <sub>10</sub> (ubiquinol) apportait une protection contre la déplétion en dopamine qui était supérieure à celle de la CoQ <sub>10</sub> dans un modèle MPTP de parkinsonisme.
Roland 2010	Grossesse	Une étude sur l'homme comportant 30 normotenseurs et 29 pré-éclampsiques a montré que la concentration d'ubiquinol était significativement plus faible chez les pré-éclampsiques que chez les normotenseurs (p=0,04). La CoQ <sub>10</sub> est un marqueur sensible du stress oxydatif dans la pré-éclampsie.

Deguchi 2008	Fonctions psychologiques	Les résultats de cette étude sur l'homme suggèrent que le maintien de la CoQ <sub>10</sub> à l'état réduit est important pour une amélioration de la QdV. Les résultats montrent des augmentations significatives des score de « vitalité » et de « santé mentale » chez les personnes âgées (+ de 80 ans) après un apport complémentaire en ubiquinol.
Kawaharada 2013	Fonctions psychologiques	La prise régulière d'ubiquinol peut réduire les symptômes physiques dus au travail et dès lors améliorer l'engagement personnel au travail, ce qui indique la nécessité de prendre en charge le stress des travailleurs.
Shih 2007	Réduction	Les rats âgés montrent une réduction significative de 86 % dans l'activité de l'enzyme NQO1 par rapport au groupe de rats jeunes.
Ishikawa 2011	Affections du rein	L'ubiquinol, la forme réduite de la CoQ <sub>10</sub> , améliore de manière efficace la fonction rénale, probablement en raison de son effet antioxydant.
Ishikawa 2012	Affections du rein	L'ubiquinol permet de prévenir la néphrotoxicité induite par la ciclosporine.
Sato 2012	Affections du rein	L'ubiquinol peut prévenir ou réduire au minimum la néphrotoxicité induite par la ciclosporine par un effet antioxydant.
Hidaka 2008	Sécurité	Aperçu : évaluation de la sécurité de la coenzyme Q <sub>10</sub> (Q <sub>10</sub> et ubiquinol)
Aif 2013	Activité sportive	L'apport complémentaire en UBIQUINOL améliore la puissance de crête chez les athlètes entraînés : une étude en double aveugle, contrôlée par placebo.

<p>Kaneka 2011 Communiqué de presse Activité physique</p>	<p>Activité sportive</p>	<p>L'ubiquinol améliore les scores d'activité physique et de santé mentale chez les sujets sains.</p>
<p>Kettawan 2007 IQA Résumé</p>	<p>Activité sportive</p>	<p>On a observé un allongement significatif de la durée de nage après 4 semaines d'administration orale de CoQ<sub>10</sub>. Les chercheurs suggèrent que l'ubiquinol a été consommé pour protéger le corps du stress oxydatif pendant la charge excessive d'exercice aérobie et le défendre contre les dommages cellulaires.</p>
<p>Maruoka 2012</p>	<p>Activité sportive</p>	<p>Une seule consommation d'ubiquinol a produit un effet très significatif sur le temps de course.</p>
<p>Vaughan2013</p>	<p>Statines</p>	<p>Les statines peuvent réduire la capacité métabolique des muscles du squelette tout en entraînant une diminution de la disponibilité de l'énergie cellulaire, qui peut être rattrapée par l'administration d'ubiquinol.</p>
<p>Zlatohlavek 2013</p>	<p>Statines</p>	<p>L'administration d'ubiquinol (la forme réduite de la CoQ<sub>10</sub>) pendant six mois a diminué la douleur et la sensibilité musculaire de manière statistiquement significative dans la myopathie induite par les statines.</p>

## Conclusions

---

Dans ce livret, j'ai tenté de décrire l'emplacement de la coenzyme  $Q_{10}$ , son rôle bioénergétique et ses propriétés antioxydantes : les deux rôles cellulaires importants (le rôle bioénergétique et le rôle défensif) sont en réalité assurés par la même substance. Nous avons également appris qu'elle est impliquée dans le domaine de l'expression génique. De tout ce que j'ai expliqué dans les pages précédentes, il faut garder à l'esprit que l'ubiquinol est la forme dotée d'un potentiel antioxydant. Le mécanisme métabolique est capable de réduire la  $CoQ_{10}$  dans notre corps, mais avoir à disposition la forme déjà réduite constitue un avantage, notamment dans des situations telles que le vieillissement, lorsque le potentiel de réduction est mis à mal. Un nombre considérable de bienfaits médicaux de la coenzyme  $Q_{10}$ , dans différents domaines, ont été signalés, et il est évident que l'ubiquinol possède bien d'autres ressources. Si l'on considère les effets de la coenzyme  $Q_{10}$ , la portée de l'amélioration clinique dépend également de la dose et est aussi liée aux concentrations plasmatiques atteintes avec une certaine dose. La disponibilité supérieure de l'ubiquinol a permis à de nombreux médecins d'observer des progrès plus remarquables encore chez leurs patients. Par ailleurs, grâce à nos systèmes *in vitro*, lorsque nous incubons nos lignées cellulaires avec de l'ubiquinol, la recapture cellulaire et les effets biochimiques sont sans conteste plus prononcés que lorsque l'on utilise la coenzyme  $Q_{10}$  traditionnelle. En outre, le déclin inévitable lié à l'âge qui affecte les fonctions vitales est un domaine qui implique assurément la coenzyme  $Q_{10}$  mitochondriale et extramitochondriale. L'ubiquinol est un produit naturel, se trouvant au cœur de notre métabolisme : l'acquisition d'une meilleure compréhension intellectuelle de cette molécule va stimuler la recherche et élargir ses applications biomédicales.



# Sommaire

---

A propos de l'auteur 9



**1<sup>re</sup> PARTIE – La biologie de la CoQ<sub>10</sub>** 11

Introduction 13

Les transformations d'énergie dans les organismes vivants 19

    Combustibles chimiques et énergie 20

    La phosphorylation oxydative dans la mitochondrie : notre principale source d'énergie 21

    Localisation et fonction de la coenzyme Q dans la chaîne respiratoire 24

Les sources endogènes et nutritionnelles de la coenzyme Q<sub>10</sub> 27

    Apport alimentaire 27

    Biosynthèse de la CoQ<sub>10</sub> 28

    CoQ<sub>10</sub> et inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) 29

    Apport complémentaire en CoQ<sub>10</sub>/ubiquinol et myopathie induite par les statines 31

Concentrations plasmatiques de la coenzyme Q<sub>10</sub> 37

    Concentration plasmatique de la coenzyme Q<sub>10</sub> en tant que facteur prédicteur indépendant de la mortalité dans l'insuffisance cardiaque chronique 38

Radicaux libres, dommages oxydatifs et défense antioxydante	41
Peroxydation lipidique et dommages aux membranes	43
Mise à jour sur les antioxydants à l'attention des professionnels de la santé	45
Mécanismes antioxydants	45
Mécanismes préventifs	45
Mécanismes de rupture de chaîne	47
Mécanismes de réparation	48
Mécanismes d'adaptation	48
Les propriétés antioxydantes de la coenzyme Q <sub>10</sub>	51
Dommages oxydatifs à l'ADN	55
Évaluer l'importance de l'oxydation de l'ADN	55
Coenzyme Q <sub>10</sub> et dommages à l'ADN	56
Lipoprotéines plasmatiques, dommages oxydatifs et athérosclérose	61
Structure et fonction des lipoprotéines plasmatiques	61
Oxydation des lipoprotéines et protection par l'ubiquinol	62
Pertinence du statut réducteur de la CoQ <sub>10</sub>	66
Pertinence de la concentration d'ubiquinol dans le plasma	67
L'ubiquinol en tant que complément alimentaire	69
Diminution de la capacité de réduction de la CoQ <sub>10</sub> avec l'âge	70

Amélioration de la biodisponibilité de l'ubiquinol	70
--	----



<b>2<sup>e</sup> PARTIE – Les bénéfices pour la santé d'un apport complémentaire en ubiquinol</b>	<b>73</b>
La coenzyme Q <sub>10</sub> et l'ubiquinol dans la maladie cardiovasculaire	75
Insuffisance cardiaque congestive	75
Étude Q-Symbio	82
L'ubiquinol dans la pratique clinique	84
Ubiquinol et fonction endothéliale	93
Exercice physique, radicaux libres et CoQ <sub>10</sub> /ubiquinol	93
CoQ <sub>10</sub> / ubiquinol et stérilité masculine	103
Études sur l'administration de CoQ <sub>10</sub> exogène	105
Conclusions	121