



NovaQ₁₀[®]

Potentiel thérapeutique du coenzyme Q10

Joel Pincemail, Jo Defraigne

Introduction

Le coenzyme Q10 (CoQ10), aussi appelé ubiquinone-10 en raison de son omniprésence dans l'organisme, est une molécule liposoluble capitale dans la production d'énergie par la mitochondrie (phosphorylation oxydative) et donc d'un fonctionnement cellulaire normal. Situé au niveau de la membrane interne de la mitochondrie, le CoQ10 agit en effet comme transporteur d'électrons entre le complexe I et II et le complexe III de la chaîne respiratoire mitochondriale, étape qui s'avère essentielle pour la synthèse d'ATP par la mitochondrie. Il est ainsi particulièrement intéressant de noter que les organes à haut rendement métabolique comme le cœur sont ceux qui sont le plus riches en CoQ10.

Dans le même temps, la chaîne respiratoire mitochondriale est aussi le lieu de formation de radicaux libres, dérivés de l'oxygène à caractère particulièrement nocif pour toutes les membranes mais aussi pour l'ADN mitochondrial. C'est à ce niveau que le CoQ10 assurera un deuxième rôle important en agissant comme agent antioxydant capable d'interagir avec ces dérivés toxiques.

Le CoQ10 se présente sous la forme d'un dérivé benzoquinonique avec une chaîne latérale de 10 unités isoprénoïdes, d'où le nom de Q10. La molécule se trouve

en équilibre chimique entre trois formes: réduite, oxydée et radicalaire. La forme réduite CoQ10H₂ est aussi appelée ubiquinol-10; la forme oxydée correspond au CoQ10 ou ubiquinone-10, la forme intermédiaire se présente sous l'aspect du radical libre ubisemiquinone. C'est via l'existence de ces trois formes que le CoQ10 peut assurer ses rôles de transporteur d'électrons et d'antioxydant dans la chaîne respiratoire mitochondriale. Au niveau de la protection contre l'oxydation des lipides membranaires en général, le CoQ10 agit en synergie d'action avec les vitamines C et E et le glutathion réduit.

Synthèse endogène, apport alimentaire et concentration plasmatique du CoQ10

La principale source de CoQ10 semble être d'origine endogène. La biosynthèse du noyau quinone s'effectue à partir de la tyrosine tandis que celle de la chaîne latérale isoprénique se fait à partir du farnesyl pyrophosphate. Cette dernière molécule qui est également un intermédiaire dans la synthèse du cholestérol, est synthétisée à partir du mévalonate dont la production est dépendante de l'activité de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase). Des études récentes chez *Caenorhabditis elegans* ont montré que le gène *clk-1* code pour une protéine de type Coq7p nécessaire à la biosynthèse de

J. Pincemail, J. Defraigne

Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Liège
Service de Chirurgie cardiovasculaire et CREDEC

Correspondance

Dr. J. Pincemail
Université de Liège – CHU
Service de Chirurgie Cardiovasculaire et CREDEC
Domaine Universitaire du Sart Tilman
4000 Liège
E-mail: J.Pincemail@chu.ulg.ac.be

l'ubiquinone. En absence de ce gène, les cellules accumulent un intermédiaire de la biosynthèse de l'ubiquinone, la démethoxyubiquinone qui ne possède pas les mêmes propriétés d'oxydo-réduction que l'ubiquinone (Nakai et al., 2004).

Au niveau alimentaire, le CoQ10 se retrouve dans les noix, les amandes, dans les huiles et fruits riches en huile et dans les légumes verts. Il en est de même pour certains poissons comme les sardines qui contiennent deux fois plus de CoQ10 que la viande de bœuf. Les concentrations dans ces aliments varient entre 1 mg (épinards) et 9,2 mg (huile de soja) par 100 g. Une alimentation régulière et équilibrée apporterait en moyenne entre 5 et 10 mg de CoQ10 par jour. Toutefois, à l'inverse d'autres antioxydants comme les vitamines C et E, il n'existe à ce jour aucune recommandation officielle sur les apports journaliers en CoQ10.

Les valeurs normales plasmatiques de référence établies par le laboratoire de Toxicologie du CHU de Liège pour le CoQ10 total (somme des formes réduite et oxydée dans un rapport 95/5) sont de 0,3 à 1,39 mg/l. Ces données qui sont en accord avec la littérature ont été établies selon un protocole de prélèvement sanguin très strict nécessitant une centrifugation immédiate du sang suivie d'une congélation du plasma à un minimum de -20° C. Les analyses réalisées à partir de sang complet simplement conservé à +4° C sont extrêmement sujettes à caution car ne correspondant pas à la réalité scientifique. Il est très difficile d'évaluer les parts relatives de la biosynthèse endogène et de la consommation exogène dans la valeur de la concentration plasmatique. Les seules données existantes sont qu'il faut un apport d'un minimum de 30 à 100 mg de CoQ10 par jour sous forme de complément pour faire augmenter de façon significative son taux plasmatique respectivement de 0,55 mg/l et 1,36 mg/l (Zita et al., 2003).

Origines d'une diminution du CoQ10 dans l'organisme

Le facteur âge semble être un premier facteur important. La concentration dans les tissus cardiaques, rénaux ou hépatiques atteint un maximum à l'âge de 20 ans pour décroître jusqu'à 25 % dès l'âge de 50 ans. Toutefois, ceci n'est toutefois pas observé de façon nette au niveau du plasma.

Une alimentation de type parentérale conduit à une diminution très significative du taux plasmatique en CoQ10.

Une situation pathologique liée à la présence d'un stress oxydant due à un excès de production de dérivés toxiques de l'oxygène dans l'organisme entraîne une diminution des défenses antioxydantes, et donc de la concentration sanguine en CoQ10. C'est par exemple le cas dans la maladie de Parkinson, le diabète ou l'hépatite chronique (Pincemail et al., 2003; Limm et al., 2006).

La prise d'antidépresseurs tricycliques, d'antipsychotiques de la famille de la phénothiazine, d'antihypertenseurs (clonidine, méthyldopamines ...) ou de bêtabloquants (propranolol, métoprolol, alprénolol) contribue à faire diminuer le taux sanguin en CoQ10.

Depuis les années 1990, une bonne quinzaine d'études cliniques ont montré que la prise de médicaments à action hypocholestérolémiantes comme les statines entraîne une réduction significative de la concentration plasmatique du CoQ10. Une revue pertinente des données de la littérature scientifique réalisée par Langsjoen et al. en 2003 révèle que le taux plasmatique en CoQ10 chez des sujets sous statines peut être de 40 % plus bas par rapport à celui de sujets ne prenant pas ce type de médicament. Cet effet s'explique simplement par le fait que les statines inhibent l'activité de la HMG-CoA réductase qui est l'étape commune

à la synthèse du cholestérol et du CoQ10 (Littaru et Langsjoen, 2007).

La cardiomyopathie ou maladie du muscle cardiaque endommage le tonus musculaire du cœur et réduit sa capacité de pomper le sang vers le reste de l'organisme. La New York Heart Association (NYHA) a classé la cardiomyopathie dilatée ou congestive (ischémique, idiopathique, toxique) selon quatre scores différents. Pour le score I, l'exercice physique ne provoque ni essoufflement, ni fatigue chez le patient. Le score II se caractérise par un essoufflement du patient lors d'une activité physique modérée (monter les marches). Avec un score de III, le patient éprouve un essoufflement après une activité physique légère (marche normale). Enfin, si le patient est extrêmement fatigué et essoufflé, voire exténué, par le simple fait d'être assis ou même couché, l'attribution de score est de IV. L'étude de Mortensen menée en 1993 sur 26 patients souffrant de cardiomyopathie dilatée montre que plus le score est élevé, plus le pourcentage de fraction d'éjection du ventricule gauche est logiquement diminué (score I et II: 37 +/- 12 %; score III et IV: 16 +/- 6 %). Par rapport aux patients répertoriés dans les classes III et IV, cette même étude révèle que les taux sanguins plasmatiques et cardiaques en CoQ10 sont diminués de 50 % par rapport à ceux des patients des classes I et II.

Le CoQ10 comme agent thérapeutique potentiel

Action sur les effets secondaires des statines

Outre leur action sur la concentration sanguine en CoQ10, les statines sont aussi bien connues pour avoir divers effets secondaires indésirables mais de courte durée: troubles digestifs, insomnies, céphalées, manifestations allergiques. L'apparition de douleurs et de crampes musculaires, une sensibilité anormale et douloureuse des muscles à

la palpation ainsi que des sensations de fatigue musculaire sont régulièrement rapportées dans les trois mois qui suivent le traitement. Parmi les effets indésirables plus rares, citons une hépatotoxicité (augmentation transitoire des transaminases) et une myotoxicité pouvant aller jusqu'à une rhabdomyolyse compliquée d'insuffisance rénale si le traitement n'est pas interrompu.

Au vu du rôle de l'ubiquinone dans la production d'énergie au niveau de la cellule, une relation de cause à effet entre la diminution de sa concentration plasmatique (et même au niveau du muscle) et l'apparition des symptômes musculaires est donc possible. Sur base de cette hypothèse, il est logique de penser qu'en normalisant la concentration sanguine en CoQ10 par un apport exogène, les symptômes musculaires puissent diminuer. Plusieurs études n'ont pas montré d'effet significatif sur la rhabdomyolyse. Par contre, les auteurs d'une étude récente randomisée, menée en double aveugle et publiée dans la très sérieuse revue *American Journal of Cardiology* (Caso et al., 2007) ont décrit avec précision l'élaboration d'un questionnaire précis (Brief Pain Inventory) permettant d'établir un score d'intensité de douleur (Pain Severity Score) chez des patients sous statines. Sur base de ce score, les auteurs montrent que chez ces mêmes patients (n = 18) la prise de CoQ10 à raison de 100 mg/jour permettait après 30 jours de traitement de réduire de 40 % (p < 0,001) l'intensité de la douleur musculaire par rapport à des patients recevant de la vitamine E (n = 14) à raison de 400 UI/jour. Dans cette étude, il est très intéressant de noter que si le CoQ10 et la vitamine E sont tous deux des antioxydants puissants, cette dernière n'a toutefois aucune action au niveau du transport des électrons dans la chaîne respiratoire mitochondriale à l'inverse de l'ubiquinone. Ces résultats encourageants concernant l'ubiquinone

demandent toutefois à être confirmés sur une plus grande échelle (Marcoff and Thompson, 2007).

Hypertension artérielle

La pression artérielle se définit comme étant le différentiel pression systolique / pression diastolique. La pression systolique dépend de l'activité cardiaque et de l'élasticité des artères et la pression diastolique surtout de l'écoulement du sang, c'est à dire de la résistance périphérique à la masse circulante. Les cellules endothéliales qui tapissent la totalité des vaisseaux influencent fortement le flux sanguin via notamment la libération de molécules possédant des propriétés vasodilatatrices comme le radical du monoxyde d'azote (NO). Un mauvais fonctionnement de ces cellules engendre par contre la libération de radicaux libres oxygénés en grande quantité qui, en interagissant directement avec le NO, contribue à augmenter la vasoconstriction et donc la tension artérielle. Par ses propriétés antioxydantes, le CoQ10 permet de protéger le NO contre la destruction par les radicaux libres. Une récente meta-analyse (12 études cliniques incluant un total de 362 patients) conclut que la prise d'ubiquinone à une dose moyenne de 100 mg par jour pendant un minimum de 10 semaines, et ceci en complément du traitement conventionnel, permet de diminuer chez des sujets hypertendus les pressions sanguines systolique et diastolique respectivement de 17 mmHg et 10 mmHg sans observation d'effet secondaire (Rosenfeldt et al., 2007).

Décompensation cardiaque

Pas moins de 14 études randomisées et contrôlées menées entre 1984 et 1994 et qui ont fait l'objet d'une méta-analyse en 1997 (Soja et al., 1997), ont montré que l'administration de CoQ10 pouvait améliorer la fonction cardiaque de patients atteints d'insuffisance cardiaque par une augmentation significative du volume d'éjection systolique au repos.

En 2003, une nouvelle méta-analyse portant sur 824 sujets inclus dans 9 études prospectives, randomisées, menées en double aveugle entre 1991 et 2003 et placebo contrôlées (Rosenfeldt et al., 2003) confirmait à nouveau cette tendance du CoQ10 à ralentir de façon probante la dégradation de la fonction cardiaque. En 2003 a également été initiée l'étude internationale Q-symbio afin d'évaluer les effets d'un apport en CoQ10 sur la morbidité et la mortalité chez 550 patients présentant un score NYHA III et IV (Mortensen, 2003).

En moyenne, les doses administrées en CoQ10 dans toutes ces études varient entre 60 et 200 mg par jour pendant des périodes s'étalant entre 1 et 6 mois en complément du traitement médical conventionnel. Il est important de noter que la concentration plasmatique du CoQ10 doit atteindre au moins une valeur de 2,5 à 3 µg/ml pour avoir une réelle incidence thérapeutique. Ceci est particulièrement bien illustré dans l'étude récente de Belardinelli (2006) chez des patients présentant un score NYHA II et III prenant une dose de CoQ10 de 100 mg/jour. L'amélioration de la fonction endothéliale est six fois plus grande si la concentration plasmatique finale en CoQ10 atteint après une apport de 4 semaines une valeur > à 2,4 mg/l par rapport à un taux sanguin inférieur à cette valeur. Ceci suggère fortement l'intérêt de réaliser un dosage sanguin fiable du CoQ10 chez ce type de patients.

Pathologies liées à un dysfonctionnement mitochondrial ('mitochondrial diseases')

Le terme de maladie mitochondriale reprend un ensemble disparate de maladies multi-systémiques dû à un déficit de la phosphorylation oxydative. Les signes les plus fréquents d'une mitochondriopathie sont un ptosis, une ophtalmoplégie externe, une myopathie ou une fatigabilité musculaire excessive, une cardiomyo-

pathie, une diminution de la vision et de l'audition, une atrophie optique, une rétinite pigmentaire ou un diabète.

Il est bien connu que le complexe I de la chaîne respiratoire est déficient chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Une étude récente (Shultz et al., 2002) a été menée afin d'évaluer l'intérêt de contrecarrer ce déficit et de ralentir la dégradation fonctionnelle du parkinsonien par un apport exogène en CoQ10 à forte dose (1200 mg). Des résultats encourageants ont été montrés mais de plus vastes études sont à ce jour nécessaires pour confirmer ces effets.

L'ataxie de Friedreich est une maladie dégénérative caractérisée par une absence de coordination des mouvements et une cardiomyopathie hypertrophique. Au niveau de la mitochondrie, une accumulation de fer associée à des dommages oxydatifs a été observée dans cette pathologie suite à une diminution de la frataxine qui est un régulateur du pool ferrique mitochondrial. Des études sont toujours en cours d'investigation afin d'évaluer la prise exogène de CoQ10 sur l'amélioration de certains paramètres cliniques dans cette pathologie (Rustin et al., 1999).

Biodisponibilité du CoQ10

Deux formulations principales existent: CoQ10 cristallin sous forme d'une poudre encapsulée et CoQ10 dispersé dans de l'huile sous forme de gélule souple (Chopra et al., 1998; Schulz et al., 2006; Bhagavan et al., 2007). Incontestablement, c'est la deuxième formulation qui apporte les meilleurs résultats en terme de biodisponibilité. Chopra et al. ont montré que la première formulation (120 mg/jour) permettait d'augmenter la valeur basale plasmatique en CoQ10 (0,52 µg/ml) d'un facteur 3 contre le double avec du CoQ10 dispersé dans de l'huile. Ceci est tout-à-fait compréhensible dans la mesure où le CoQ10 est un composé à caractère lipophile ce qui nécessite donc

un support à caractère huileux pour qu'il soit bien absorbé. Il faut toutefois souligner qu'il existe des variantes dans les procédés de fabrication utilisés pour disperser le CoQ10 dans des huiles de différents types, ce qui peut avoir certaines répercussions sur sa biodisponibilité. Ceci engendre d'ailleurs une certaine confusion quant au choix de la dose à utiliser. Ainsi, il est tout-à-fait possible qu'une préparation de CoQ10 annoncé à 120 mg puisse avoir une biodisponibilité moins importante qu'une formulation à 100 mg. Il sera donc important que le médecin s'informe auprès du fabricant sur les spécificités du produit. Ceci a toute son importance puisque, comme nous l'évoquions plus haut, les études montrent que les effets thérapeutiques du CoQ10 dans le cadre de la cardiomyopathie sont observés pour des concentrations plasmatiques de l'ordre de 3 µg/ml.

Toxicité du CoQ10

Rappelons tout d'abord qu'il n'existe pas d'apport journalier recommandé même s'il existe un consensus sur la valeur de 30 mg par jour. L'innocuité de la molécule prise de façon exogène a été prouvée à maintes fois même avec des doses de l'ordre de 1200 mg par jour. Toutefois, il convient de signaler que les antioxydants que sont les vitamines C et E ainsi que le glutathion réduit agissent en synergie d'action avec le CoQ10 dans l'élimination des lipides oxydés. Lors de ces réactions, chacun de ces antioxydants devient lui-même un radical libre non dénué de réactivité vis-à-vis des lipides. C'est par un équilibre correct de la concentration sanguine ou tissulaire en tous ces antioxydants que ces formes radicalaires indésirables peuvent se neutraliser les unes les autres. Il n'est donc pas totalement exclu que prendre du CoQ10 à trop fortes doses puisse initier à long terme un processus de peroxydation lipidique. C'est pourquoi il apparaît indiquer d'accompagner un apport exogène en CoQ10 par d'autres antioxydants comme les

vitamines C et E à des doses nutritionnelles. Un bilan sanguin réalisé dans des conditions correctes de prélèvement permettra d'évaluer si un bon équilibre entre tous les antioxydants est bien conservé après une prise de CoQ10.

Conclusions

Le CoQ10 est une molécule possédant des propriétés très diverses: antioxydant protecteur des membranes cellulaires, élément indispensable de la production d'énergie au niveau de la cellule, régulateur de la pression sanguine. Plusieurs études concluantes indiquent que le CoQ10 est une molécule d'intérêt comme adjuvant du traitement conventionnel (au moins 100 mg/jour sur une période minimum de 2 mois) dans la décompensation cardiaque (dysfonctionnement mitochondrial) et l'hypertension (dysfonctionnement endothélial) si, au final, une concentration plasmatique de l'ordre de 2,5 à 3 µg/ml est atteinte (valeur de référence sur plasma (0,3 – 1,39 µg/ml). Dans cette optique, il conviendra donc de rester très attentif quant à la biodisponibilité de la formulation proposée par les fabricants. Un autre effet potentiellement très intéressant d'un apport exogène en CoQ10 (+/- 100 mg) qui doit encore être confirmé par des études de plus grande envergure, réside dans la diminution de certains symptômes musculaires observés chez les patients prenant des statines où une diminution de la concentration en CoQ10 de l'ordre de 20 et 40 % est clairement observée. ■

Références

- 1 Belardinelli R. et al. Coenzyme Q10 and exercise training in chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2006, 27, 2675-2681.
- 2 Bhagavan H.N., Chopra R.K. Plasma coenzyme Q10 response to oral ingestion of coenzyme Q10 formulations. *Mitochondrion*, 2007, 7, S78-S88.
- 3 Caso et al. Effect of coenzyme Q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol*, 2007, 99, 1409-1412.
- 4 Chopra R.K. et al. Relative bioavailability of coenzyme Q10 formulations in human subjects. *Int J Vitam Nutr Res*, 1998, 68, 109-113.
- 5 Haas RH. The evidence basis for coenzyme Q therapy in oxidative phosphorylation disease. *Mitochondrion*, 2007, 7, S136-S145.
- 6 Haleng J. et al. Le stress oxydant. *Rev Med Liege*, 2007, 62 (10), 628-638.
- 7 Langsjoen P.H., Langsjoen A.M. The clinical use of HMG CoA-reductase inhibitors and the associated depletion of coenzyme Q10. A review of animal and human publications. *Biofactors*, 2003, 18, 101-111.
- 8 Lim S.C. et al. Oxidative burden in prediabetic and diabetic individuals: evidence from plasma coenzyme Q(10). *Diabet Med*, 2006, 23, 1344-1349.
- 9 Littarru G.P., Langsjoen P. Coenzyme Q10 and statins: biochemical and clinical implications. *Mitochondrion*, 2007, 7, S168-S174.
- 10 Littarru G.P., Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Mol Biotechnol*, 2007, 37, 31-37.
- 11 Marcoff L., Thompson P.D. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49, 2231-2237.
- 12 Mortensen S.A. Perspectives on therapy of cardiovascular diseases with coenzyme Q10 (ubiquinone). *Clin Invest*, 1993, 71, S116-S123.
- 13 Mortensen S.A. Overview of coenzyme Q10 as adjunctive therapy in chronic heart failure. Rationale, design and end-points of 'Q-symbio' – A multinational trial. *Biofactors*, 2003, 18, 79-89.
- 14 Nakai D. et al. Coq7/clk-1 regulates mitochondrial respiration and the generation of reactive oxygen species via coenzyme Q. *Aging Cell*, 2004, 3, 273-281.
- 15 Pincemail J., Defraigne J. Le Coenzyme Q10 ou ubiquinone: un antioxydant particulier. *Vaisseaux, Cœur, Poumons*, 2003, 8, 55-60.
- 16 Rosenfeldt F. et al. Systematic review of effect of coenzyme Q10 in physical exercise, hypertension and heart failure. *Biofactors*, 2003, 18, 91-100.
- 17 Rosenfeldt F. et al. Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of clinical trials. *J Human Hypertension*, 2007, 21, 297-306.
- 18 Rustin P. et al. Quinone analogs prevent enzymes targeted in Friedreich ataxia from iron-induced injury in vitro. *Biofactors*, 1999, 9, 247-251.
- 19 Shultz C. et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2002, 59, 1541-1550.
- 20 Schulz C. et al. Comparison of the relative bioavailability of different coenzyme Q10 formulations with a novel solubilizate. *Int J Food Sci Nutr*, 2006, 57, 546-555.
- 21 Sinatra S. *Ann Inter Med*, 2000, 133, 745.
- 22 Soja A., Mortensen S.A. Treatment of congestive heart failure with coenzyme Q10 illuminated by meta-analysis of clinical trials. *Mol Aspects Med*, 1997, 18, S158-S169.
- 23 Zita C. et al. Serum coenzyme Q10 concentrations in healthy men supplemented with 30 mg or 100 mg coenzyme Q10 for two months in a randomised controlled study. *Biofactors*, 2003, 18, 185-1