

LE COENZYME Q10: biochimie, physiopathologie de sa carence et intérêt potentiel d'une augmentation de ses apports

P. MALCHAIR (1), L. VAN OVERMEIRE (2), A. BOLAND (3), E. SALMON (4), L. PIERARD (5), V. SEUTIN (6)

RÉSUMÉ : Après avoir rappelé la synthèse et la fonction du CoQ10, cet article tente de faire le point des connaissances actuelles sur les répercussions de sa carence et sur les bénéfices probables d'un apport accru. Nous décrivons ensuite les arguments en faveur d'un traitement adjuvant en CoQ10 dans certaines affections cardiaques et dans la maladie de Parkinson.

INTRODUCTION

Depuis sa découverte en 1957, le CoQ10 (CoQ10 ou ubiquinone) a été l'objet de nombreux travaux de recherche fondamentale. Ceux-ci permettent de conclure qu'il joue un rôle essentiel et ubiquitaire dans le bon fonctionnement de l'organisme.

Le CoQ10 est une molécule liposoluble présente dans toutes les cellules de l'organisme et servant de coenzyme à au moins trois enzymes mitochondriales essentielles pour la production d'ATP. Tout déficit en CoQ10 entraînera inévitablement des troubles de la production d'énergie et des lésions cellulaires. Les causes de ces déficits seront discutées ci-dessous.

Cet article tente également de faire le point des connaissances actuelles concernant l'impact possible d'un traitement enrichi en CoQ10 sur les différents organes vitaux, principalement sur le cœur et le système nerveux. Ce traitement adjuvant pourrait être particulièrement intéressant pour la personne âgée, chez qui les taux cellulaires de CoQ10 diminuent de manière physiologique. Comme nous le détaillerons ci-dessous, les bénéfices seraient d'autant plus importants que ce patient est atteint d'un certain niveau de décompensation cardiaque (1). Précisons également que de nombreuses études (1-3) ont prouvé l'innocuité du CoQ10, même à des doses importantes. Cette absence de toxicité est évidemment un élément important dans la discussion d'un traitement éventuel par du CoQ10.

BIOCHIMIE DU CoQ10

Le CoQ10 fait partie du groupe des benzoquinones liposolubles, présentes dans la nature,

(1) Etudiant de 3ème doctorat, (2) Etudiant de 4ème doctorat.

(3) Attaché, Service de Pharmacologie et CNCM.

(4) Directeur Médical, Centre de Recherche du Cyclotron, Clinique de la Mémoire, Service de Neurologie, CHU de Liège.

(5) Chargé de Cours, Service de Cardiologie.

(6) Chargé de Cours, Service de Pharmacologie et CNCM, Université de Liège.

COENZYME Q10: BIOCHEMISTRY, PATHOPHYSIOLOGY OF ITS DEFICIENCY AND POTENTIAL BENEFIT OF AN INCREASED INTAKE

SUMMARY : After a brief reminding of the synthesis and function of coenzyme Q10, this article tries to summarise the current state of knowledge about the consequences of its deficiency and about the potential benefits of an increased intake of this coenzyme. We then describe the arguments in favour of such an increase in cardiac diseases and in Parkinson's disease.

KEYWORDS : Coenzyme Q10 - Heart failure - Statins - Parkinson's disease

tant dans le règne animal que végétal. Le CoQ10 possède une structure de benzoquinone et une chaîne de 10 unités d'isoprène (figure 1). Il est la seule quinone active chez l'être humain (les quinones à chaîne plus courte sont actives chez des organismes vivants plus simples).

La source la plus importante de CoQ10 est constituée par notre alimentation (80 %). L'autre source est la synthèse de CoQ10 endogène (20 %). La partie cyclique de la molécule est formée à partir de la tyrosine et sa chaîne latérale, à partir de l'acétyl-CoA. La voie biochimique de synthèse est largement commune avec celle du cholestérol, dont l'une des enzymes-clés est l'HMG-CoA-réductase (figure 1).

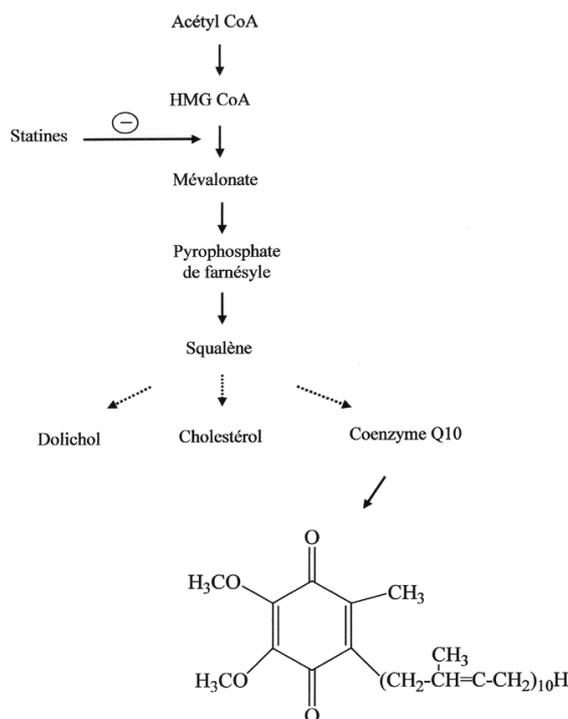


Figure 1: Dolichol, cholestérol et CoQ10 sont synthétisés par une voie commune. Celle-ci est sous le contrôle de l'étape catalysée par l'HMG-CoA réductase, qui constitue la cible des statines.

Le CoQ10 est le transporteur d'électrons entre, d'une part, le complexe I et II, et d'autre part, le complexe III de la chaîne respiratoire mitochondriale (phosphorylation oxydative), étape essentielle de la synthèse d'ATP (1) (Figure 2). C'est également par ce mécanisme qu'il exerce son deuxième grand rôle, c'est-à-dire sa fonction anti-oxydante, protégeant à la fois les protéines de la membrane mitochondriale et l'ADN cellulaire. Ceci s'explique par le fait que le ralentissement de la chaîne respiratoire et, donc, de la synthèse d'ATP s'accompagne d'une accumulation d'intermédiaires de haute énergie (OH^- , H_2O_2 , etc.). Ceux-ci, à leur tour, peuvent générer des radicaux libres, qui sont cytotoxiques, notamment via la peroxydation des lipides et l'oxydation du cholestérol-LDL.

C'est cette fonction essentielle de transporteur d'électrons qui fait de l'ubiquinone une molécule capitale pour un fonctionnement cellulaire normal.

Un déficit en CoQ10 peut survenir suite à une prise alimentaire insuffisante, à une diminution de sa biosynthèse (en cas de décompensation cardiaque, de déficience génétique, peut-être en cas d'utilisation de statines (voir ci-dessous), etc.) ou bien encore suite à des besoins accrus en cette molécule (par exemple dans l'hypermétabolisme) (4, 5).

Des recherches récentes (2, 3, 6) suggèrent qu'une alimentation plus riche en CoQ10 ou un apport direct en celui-ci pourrait avoir des effets bénéfiques sur la fonction cardiaque et musculaire striée squelettique, la fatigue, ainsi que dans certaines maladies neurodégénératives, notamment.

COQ10 ET AFFECTIONS CARDIO-VASCULAIRES

La concentration tissulaire de CoQ10 diminue normalement avec l'âge. Un groupe de chercheurs (7) a démontré qu'une déplétion de cette molécule donne lieu chez le chien et le porc à une dysfonction ventriculaire gauche et droite, systolique et diastolique, très probablement par trouble de la production énergétique. Plusieurs études ont tenté de déterminer quel est l'impact réel d'une diminution de la concentration de CoQ10 sur la fonction cardiaque chez l'homme. En effectuant des biopsies endomyocardiques, une équipe américaine (8) a notamment démontré une diminution myocardique du contenu en CoQ10 chez des patients atteints de cardiomyopathie dilatée, de cardiomyopathie restrictive et d'athérosclérose coronarienne. La déplétion était directement proportionnelle à la gravité de

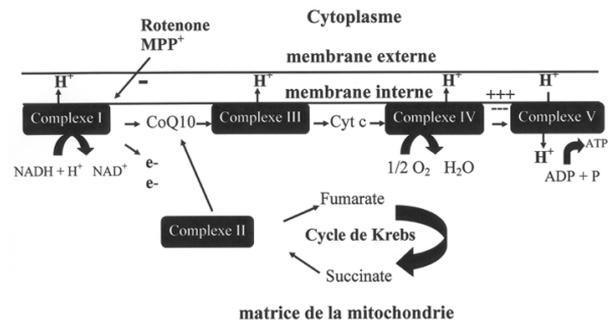


Figure 2: Illustration de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale. Le site d'action de la roténone est indiqué.

la maladie. On ne trouve cependant pas dans la littérature d'étude permettant de savoir si la déplétion est la cause ou la conséquence de la cardiopathie.

Différentes situations (âge avancé, patient cardiaque, déficit alimentaire qualitatif et/ou quantitatif, etc.), principalement lorsqu'elles sont associées, sont donc capables de précipiter divers troubles énergétiques et oxydatifs, soulevant dès lors la question de la nécessité ou non d'un traitement adjuvant en CoQ10 chez les patients qui combinent divers facteurs de risque.

COENZYME Q10 ET DÉCOMPENSATION CARDIAQUE CHRONIQUE

La décompensation cardiaque chronique est le plus souvent caractérisée par deux phénomènes. Tout d'abord, il y a une diminution de la production d'énergie par les cardiomyocytes et donc, de la contractilité et de la fraction d'éjection (plusieurs études ont montré que ce phénomène est fréquemment associé à une diminution du taux myocardique de CoQ10). Deuxièmement, le cœur est soumis à un stress oxydant accru qui s'accompagne inévitablement d'une destruction cellulaire plus importante.

Par son effet sur la chaîne de production d'ATP, et par ses propriétés anti-oxydantes, le CoQ10 est une molécule qui semble, en théorie, idéale pour ralentir la dégradation de la fonction cardiaque (2, 3). Par son action directe sur la fonction cardiaque, le CoQ10 provoque une nette amélioration de nombreux signes et symptômes de la décompensation, notamment la cyanose, les oedèmes, les râles pulmonaires, la dyspnée et l'intolérance à l'effort (8-10).

Une méta-analyse (11) ayant combiné les résultats de 14 études (randomisées et contrôlées) sur le CoQ10 (publiées entre 1984 et 1994) a conclu que celui-ci améliore nettement la fonction cardiaque chez les patients atteints d'un quelconque niveau d'insuffisance cardiaque, et ce, par augmentation du volume d'éjection systolique.

De plus, les symptômes cliniques de ces patients semblent également moindres par rapport aux groupes non traités par le CoQ10. L'évolution fut spectaculaire chez certains de ces patients, à un tel point qu'ils purent être retirés des listes d'attente de transplantation cardiaque sur lesquelles ils avaient été préalablement inscrits.

En résumé, les patients décompensés cardiaques ont souvent des concentrations myocardiques basses de CoQ10, celles-ci pouvant augmenter suite à un traitement additif.

COENZYME Q10, HYPERTENSION ARTÉRIELLE, ANGINE STABLE ET LÉSIONS TISSULAIRES POST-ISCHÉMIQUES

Tout comme les patients atteints de décompensation cardiaque, les patients hypertendus ont également des taux plasmatiques de CoQ10 diminués (2). Certaines études semblent démontrer une amélioration de l'hypertension suite à un traitement par CoQ10. Le mécanisme d'action de celui-ci dans cette affection reste inconnu.

Le CoQ10 améliore la tolérance à l'effort, et donc augmente le seuil d'apparition de l'angine de poitrine chez le patient coronarien. Cette action paraît liée à son effet protecteur des cardiomyocytes après une période d'ischémie (12). Les mécanismes d'action du CoQ10 pourraient être multiples : il pourrait agir en maintenant un niveau adéquat de phosphorylation oxydative, en augmentant la synthèse d'ATP et en réduisant la formation de radicaux libres (Figure 2) (2, 12).

Il n'est donc pas impossible que le CoQ10, qui agit selon un mécanisme complètement différent des autres médicaments actuellement utilisés, vienne, dans le futur, s'ajouter à l'arsenal thérapeutique anti-angoreux déjà en vigueur. Cependant, il sera nécessaire de réaliser des études plus larges afin de déterminer l'impact exact de ce traitement.

EFFET DES STATINES SUR LES TAUX PLASMATIQUES DE COENZYME Q10

Depuis la commercialisation des statines, de plus en plus de patients sont traités au long cours par ces médicaments. Ce sont essentiellement des patients âgés ou des patients ayant un profil cardio-vasculaire à risque. Comme nous l'avons vu, la voie métabolique de synthèse du cholestérol est identique à bien d'autres produits finaux non-stéroïques tels que le CoQ10 et les dolichols (Figure 1).

Les statines inhibent de manière compétitive la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate (étape limitante de cette voie commune) (13). Ainsi, la prise de statine pourrait diminuer significativement la concentration en CoQ10 dans

l'organisme. Cette carence en CoQ10 pourrait être responsable d'une altération du fonctionnement de la chaîne respiratoire et ainsi être à l'origine d'une fragilité accrue au niveau des tissus nécessitant un apport énergétique important.

Les études effectuées jusqu'à ce jour (14, 15) montrent une diminution significative du taux plasmatique d'ubiquinone chez les patients traités par statine. Ceci suggère l'utilité d'associer systématiquement de l'ubiquinone lors d'un traitement par statine. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir évaluer l'amplitude du bénéfice d'un co-traitement par le CoQ10.

L'abaissement des concentrations tissulaires en CoQ10 pourrait-il être impliqué dans l'effet indésirable le plus connu des statines : la rhabdomyolyse ? Plusieurs études ont investigué cette possibilité (14-16). Leurs résultats ont été plutôt négatifs. Cependant, aucune de ces études n'exclut que ce processus ait lieu lors d'une bithérapie comprenant par exemple un fibraté, celui-ci potentialisant l'effet des statines.

Par ailleurs, il est évidemment important de garder à l'esprit que l'impact bénéfique d'un traitement par statines sur la morbidité cardiovasculaire et sur la mortalité des patients hypercholestérolémiques a été démontré par plusieurs études de grande ampleur (13).

COQ10 ET AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

COENZYME Q10 ET MALADIE DE PARKINSON

Même si la physiopathologie des formes sporadiques de la maladie de Parkinson demeure mystérieuse, un faisceau d'arguments suggère néanmoins qu'un dysfonctionnement mitochondrial participe au processus dégénératif.

Il semble que le développement de la dégénérescence dans la maladie de Parkinson se fait en deux temps : le premier est constitué par la survenue d'une «faiblesse» mitochondriale (17, 18) et le second par des facteurs environnementaux qui viennent aggraver une situation déjà précaire.

Il paraît assez clair que le complexe I de la chaîne respiratoire est déficient dans cette maladie (figure 3). Une diminution significative (de l'ordre de 25%) de l'activité enzymatique de ce complexe dans les neurones dopaminergiques nigrostriés (17-19) a été démontré de manière reproductible.

Plusieurs pistes existent en ce qui concerne des facteurs environnementaux toxiques. L'une d'entre elles est constituée par la roténone, un pesticide utilisé fréquemment comme insecti-

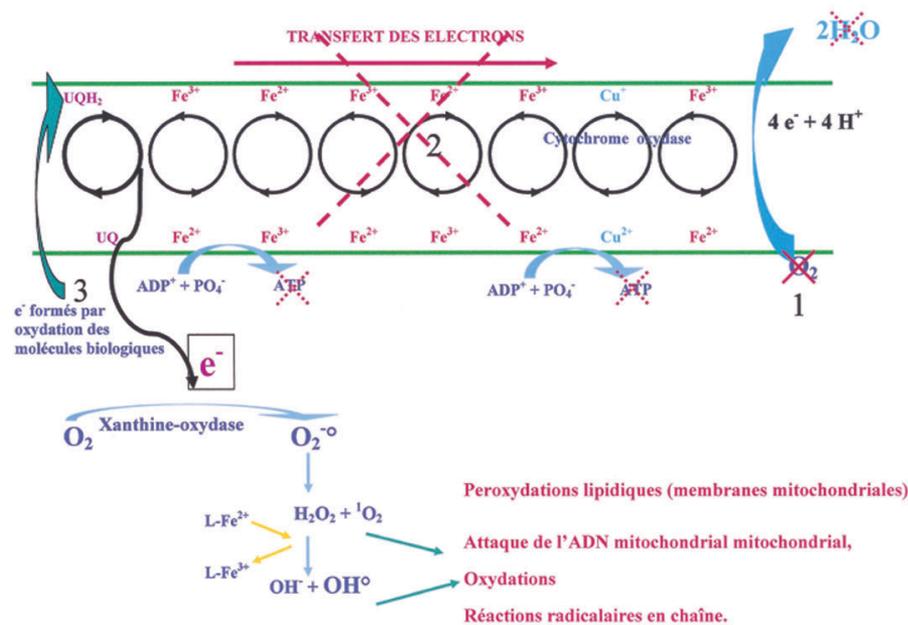


Figure 3: Formation d'espèces réactives de l'oxygène suite à une ischémie-reperfusion.

- 1) En cas d'ischémie, l'apport en O₂ aux tissus est diminué ou interrompu
- 2) Les électrons de la chaîne de transport ne pourront plus réduire l'O₂ en H₂O. La chaîne de transport ne sera donc plus fonctionnelle.
- 3) Les électrons, formés par l'oxydation des substrats biologiques, seront déviés vers d'autres voies. Celles-ci amènent à la formation d'espèces réactives dérivées de l'oxygène.

cide dans des potagers mais également pour tuer des poissons indésirables dans les lacs et les réservoirs. Cette molécule, longtemps considérée comme inoffensive, s'est révélée être un inhibiteur spécifique du complexe I (Figure 2). De plus, son extrême hydrophobicité lui permet de diffuser aisément au travers des membranes de toutes les cellules de l'organisme. Betarbet et al. ont montré récemment que l'administration de roténone à des rats induit chez ceux-ci une perte sélective des neurones dopaminergiques nigrostriés (20). Ceci pourrait être dû à une sensibilité particulière de ces neurones au dysfonctionnement du complexe I.

A partir de ces données, on peut imaginer que chez un individu ayant une prédisposition génétique concernant, soit le niveau d'activité du complexe I, soit la capacité à métaboliser des xénobiotiques, l'exposition excessive à une molécule comme la roténone contribue à la progression de la maladie.

C'est à partir de cette hypothèse que Shults et al. ont réalisé une étude évaluant l'intérêt de contrecarrer le déficit du complexe I dans la maladie de Parkinson par un apport exogène de CoQ10 (21). Cette étude randomisée et contrôlée (n total=80) avait pour objectif de déterminer si un traitement par CoQ10 est sans danger et bien toléré, et s'il est susceptible de ralentir la dégradation fonctionnelle du parkinsonien. Ses

conclusions sont que le CoQ10 est tout à fait bien toléré et sans danger jusqu'à des doses de 1200 mg/jour. De plus le CoQ10 semble ralentir l'apparition des symptômes. Notons cependant qu'il serait un peu prématuré de conseiller de traiter tout patient parkinsonien par du CoQ10, une plus vaste étude paraissant nécessaire.

On pourrait se demander si les statines pourraient également provoquer une diminution de la concentration de CoQ10 au niveau cérébral. Pour ce faire, il est nécessaire que les statines traversent la barrière hémato-encéphalique. Or, de nombreuses études sur leur pharmacocinétique et leurs propriétés physico-chimiques suggèrent que c'est le cas, sauf pour la pravastatine (22-24). Il semble cependant que les concentrations cérébrales de lovastatine et de simvastatine, les deux statines les plus lipophiles, sont assez basses en raison de leur fixation importante aux protéines plasmatiques (13). On ne peut donc affirmer à l'heure actuelle que l'utilisation de ces statines provoque une diminution du CoQ10 intra-neuronal; cependant, l'étude de Shults suggère qu'un traitement par CoQ10 permet de ralentir l'évolution de la maladie de Parkinson. On peut donc imaginer qu'une réduction même mineure des taux de CoQ10 peut être néfaste pour le bon fonctionnement de certaines populations de neurones et, notamment les neurones dopaminergiques du système nigro-strié.

Signalons par ailleurs qu'un certain nombre d'études suggèrent que les statines pourraient avoir un effet bénéfique (par un mécanisme inconnu) sur la maladie d'Alzheimer en diminuant son incidence et/ou en ralentissant sa progression (25). Les données actuelles ne justifient cependant pas leur utilisation systématique chez ces malades.

AUTRES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES POTENTIELLES

Outre son implication possible dans des maladies cardiaques et neurodégénératives, le déficit en CoQ10 pourrait également être impliqué dans des pathologies concernant d'autres organes. Ceci paraît évidemment logique vu son caractère ubiquitaire («ubi-quinone»).

Il est donc envisageable que d'autres indications que celles qui sont envisagées ci-dessus émergent. Cependant, le nombre et la qualité des études qui ont examiné ces autres possibilités sont insuffisants pour tirer des conclusions quant à l'utilité du CoQ10 dans le traitement de ces maladies (Tableau I).

Comme cela est signalé dans le tableau, il existe une maladie génétique (rare) caractérisée par un déficit grave en CoQ10 (26). La symptomatologie de cette déficience peut se présenter sous différentes formes : encéphalopathie de Leigh, retard de croissance, infantilisme, ataxie, etc. Les analyses biochimiques, elles, montrent toutes une nette diminution de l'activité des

TABLEAU I : INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES POTENTIELLES DU CoQ10

Indications cardio-vasculaires	-Décompensation cardiaque -Cardiomyopathie dilatée -Cardiomyopathie restrictive -Hypertension artérielle essentielle -Angine stable, lésions post ischémique -Athérosclérose
Indications neurologiques	-Maladie de Parkinson débutante -Maladie de Huntington (27) -Sclérose latérale amyotrophique -Ataxie de Friedreich (28) -Prévention de la migraine (29)
Indications musculaires	-Dystrophie musculaire -Plaintes musculaires chez la personne âgée -Syndrome de fibromyalgie (30)
Autres indications	-Traitement par des statines ? -Fatigue -Déficience congénitale en CoQ10 (encéphalopathie de Leigh) (31) -Diabète de type 2 (effet protecteur endothélial) (32,33) -Asthme bronchique (34)

complexes II et III (due sans doute au déficit en CoQ10). Certains paramètres biologiques s'améliorent suite à un traitement par CoQ10 (activité des complexes II et III augmentée). Malheureusement, une étude n'a pas montré d'amélioration clinique significative chez les enfants atteints et traités par du CoQ10.

CONCLUSIONS

Depuis la découverte de sa fonction essentielle dans le métabolisme, le CoQ10 a fait l'objet d'un grand nombre de recherches. Le CoQ10 s'est révélé être une molécule d'une importance capitale. Indispensable au fonctionnement correct de la phosphorylation oxydative, il fait donc partie de ces molécules sans lesquelles il ne serait pas possible de produire de l'énergie et par conséquent de vivre. Son caractère ubiquitaire nous permet de comprendre que toute diminution de sa synthèse et/ou de son apport aura inévitablement des répercussions systémiques, et ce avec une certaine sélectivité. En effet, des organes à haut rendement métabolique devraient être plus sensibles à un ralentissement de la chaîne respiratoire : il s'agit notamment du myocarde et du système nerveux central.

L'idée de nombreux chercheurs est qu'un apport supplémentaire en CoQ10 permettrait de compenser la diminution (physiologique ou pathologique) de ses concentrations cellulaires et, donc, d'éviter les effets néfastes de cette déplétion. Cet apport permettrait de «stimuler» la chaîne respiratoire et d'accroître la protection membranaire des cellules (via une diminution de formation de radicaux libres). Le CoQ10 semble donc une molécule intéressante comme adjuvant dans la décompensation cardiaque et la maladie de Parkinson, notamment. De plus, son innocuité a été démontrée maintes fois.

Signalons également que ce traitement est particulièrement intéressant chez les personnes âgées, d'abord parce que la prévalence de ces maladies est plus grande dans cette population, mais aussi parce que, comme le rapportent plusieurs études, un apport quotidien en CoQ10 diminue la sensation de fatigue et les plaintes musculaires de ces patients. Il est cependant indispensable de réaliser des études contrôlées dans de nombreux domaines, afin de quantifier de manière précise l'impact d'un apport en CoQ10 dans chaque cas.

Dans la décompensation cardiaque, les résultats sont fort intéressants et devraient sans doute stimuler la réflexion de tout clinicien se trouvant devant un tel patient, en particulier si ce patient est traité par une statine. En effet, comme cela a

été expliqué précédemment, en freinant la production endogène de cholestérol, les statines freinent également la production de CoQ10. On ne peut cependant affirmer que ce freinage est toxique lorsque les statines sont employées en monothérapie à dose thérapeutique. Néanmoins, il est important de garder à l'esprit qu'il existe des situations qui favorisent l'apparition des effets secondaires classiques des statines sur le muscle strié, et peut-être donc aussi des problèmes potentiels soulevés dans cet article. Il s'agit surtout d'interactions médicamenteuses provoquant une élévation des concentrations plasmatiques de certaines statines (principalement lors de co-administration d'un bloqueur du cytochrome 3A4, qui métabolise la simvastatine et l'atorvastatine, comme la cimétidine, l'érythromycine et les antimycosiques azoliques).

Bien que le CoQ10 soit déjà commercialisé en Belgique (Bio-Quinon Q10 Super, sous forme de capsules de 30 mg à prendre une fois par jour), il est prématuré de conseiller aux praticiens de prescrire d'emblée du CoQ10 aux patients à risque. Des études de plus grande envergure doivent impérativement être effectuées avant son utilisation systématique. Cependant, dans l'attente de ces études, il paraît raisonnable de stimuler les patients à risque à suivre quelques mesures diététiques. Certains aliments tels que les sardines, l'huile de soja et les produits céréaliers complets sont particulièrement riches en CoQ10. Il nous semble donc intéressant d'encourager ces patients à augmenter leur consommation de ces aliments.

Dénué d'effets secondaires significatifs, le CoQ10 est une molécule prometteuse dont les propriétés «cytoprotectrices» méritent, à notre avis, d'être évaluées plus en détail à l'avenir.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier Madame Delvaux pour son aide précieuse dans la mise en forme de ce manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

1. Waelkens J.— Statines et coenzyme Q10 : bons pour le coeur. *Le Généraliste*, 2002, **622**, 14-16.
2. Tran MT, Mitchell TM, Kennedy DT et al.— Role of Coenzyme Q10 in chronic heart failure, angina, and hypertension. *Pharmacotherapy*, 2001, **21**, 797-806.
3. Greenberg S, Frishman WH.— Co-enzyme Q10 : a new drug for cardiovascular disease. *J Clin Pharmacol*, 1990, **30**, 596-608.
4. Platt R.— Current concepts in optimum nutrition for cardiovascular disease. *Prev Cardiol*, 2000, **3**, 83-87.
5. Sole MJ, Jeejeebhoy KN.— Conditioned nutritional requirements : therapeutic relevance to heart failure. *Herz*, 2002, **27**, 174-78.
6. Burke BE, Neuenschwander R, Olson RD.— Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in isolated systolic hypertension. *South Med J*, 2001, **94**, 1112-17.
7. Harker-Murray A, Tajik A, Ishikura F et al.— The role of coenzyme Q10 in the pathophysiology and therapy of experimental congestive heart failure in the dog. *J Cardiac Failure*, 2000, **6**, 233-42.
8. Mortensen SA, Vadhanavikit S, Baandrup U.— Long-term coenzyme Q10 therapy : a major advance in the management of resistant myocardial failure. *Drugs Exp Clin Res*, 1985, **11**, 581-93.
9. Langsjoen P, Folkers K.— Long-term efficacy and safety of Coenzyme Q10 therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1990, **60** (Abstr.), 521.
10. Morisco C, Trimarco B, Condorelli M.— Effect of coenzyme Q10 in patients with congestive heart failure : a long term multi-center randomized study. *Clin Invest*, 1993, **71**, 134-36.
11. Soja AM, Mortensen SA.— Treatment of congestive heart failure with coenzyme Q10 illuminated by meta-analyses of clinical trials. *Mol Asp Med*, 1997, **18**, S159-S168.
12. Crestanello JA, Doliba NM, Babsky AM, et al.— Effect of coenzyme Q10 supplementation on mitochondrial function after myocardial ischemia reperfusion. *J Surg Res*, 2002, **102**, 221-28.
13. Mahley RW, Bersot TP.— *Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia*. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutics. Mc Graw Hill, 2001, 971-1002
14. Folkers K, Langsjoen P, Willis R, et al.— Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, **22**, 8931-34.
15. Laaksonen R et al.— The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low-density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. *Am J Cardiol*, 1996, **77**, 851-54.
16. Nakaqbara K, Kuriyama M, Sonoda Y, et al.— Myopathy induced by HMG-CoA reductase inhibitors in rabbits : a pathological, electrophysiological, and biochemical study. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1998, **152**, 99-106.
17. Mizuno Y et al.— Deficiencies in complex I subunits of the respiratory chain in Parkinson's Disease. *Bioch Biophys Res Commun*, 1989, **163**, 1450-55.
18. Parker WD, Boyson SJ, Parks JK.— Abnormalities of the Electron Transport Chain in Idiopathic Parkinson's Disease. *Ann Neurol*, 1989, **26**, 719-23.
19. Mann VM, Cooper JM, Krige D, et al.— Brain, skeletal muscle and platelet homogenate mitochondrial function in Parkinson's Disease. *Brain*, 1992, **115**, 333-42.
20. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, et al.— Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nature Neurosci*, 2000, **3**, 1301-06.
21. Shults CW et al.— Effects of Coenzyme Q10 in early Parkinson Disease. *Arch Neurol*, 2002, **59**, 1541-50.
22. Tsuji A, Saheki A, Tamai I, et al.— Transport mechanism of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reduc-

- tase inhibitors at the blood-brain barrier. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993, **267**, 1085-90.
23. Saheki A, Terasaki T, Tamai I, et al.— In vivo and in vitro blood-brain barrier transport of 3-hydroxy-3-methylglutamate coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors. *Pharm Res*, 1994, **11**, 305-11.
24. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, et al.— New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther*, 1999, **84**, 413-28.
25. Caballero J, Nahata M.— Do statins slow down Alzheimer's disease ? A review. *J Clin Pharm Ther*, 2004, **29**, 209-13.
26. Rahman S, Hargreaves I, Clayton P, et al.— Neonatal presentation of coenzyme Q10 deficiency. *J Pediatr*, 2001, **139**, 456-58.
27. Ferrante RJ et al.— Therapeutic effects of coenzyme Q10 and remacemide in transgenic mouse models of Huntington's disease. *J Neurosci*, 2002, **22**, 1592-99.
28. Lodi R et al.— Mitochondrial dysfunction in Friedreich's ataxia : from pathogenesis to treatment perspectives. *Free Radic Res*, 2002, **36**, 461-66.
29. Rozen TD et al.— Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive. *Cephalalgia*, 2002, **22**, 137-41.
30. Lister RE.— An open, pilot study to evaluate the potential benefits of coenzyme Q10 combined with Ginkgo biloba extract in fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res*, 2002, **30**, 195-99.
31. Van Maldergem L et al.— Coenzyme Q-responsive Leigh's encephalopathy in two sisters. *Ann Neurol*, 2002, **52**, 750-54.
32. Watts GF, Playford DA, Croft KD, et al.— Coenzyme Q(10) improves endothelial dysfunction of the brachial artery in Type II diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2002, **3**, 420.
33. Lamson DW, Plaza SM.— Mitochondrial factors in the pathogenesis of diabetes : a hypothesis for treatment. *Altern Med Rev*, 2002, **7**, 94-111.
34. Gazdik F et al.— Decreased levels of coenzyme Q(10) in patients with bronchial asthma. *Allergy*, 2002, **57**, 811-14.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. V. Seutin, Service de Pharmacologie, Institut de Pathologie (B23), Université de Liège, 4000 Sart Tilman, Liège 1