



Les phytostérols : une nouvelle approche dans la prise en charge diététique de l'hypercholestérolémie

C. Serfaty-Lacrosnière*, F. Nigon*, D. Chauvois*,
C. Neveu*, M.J. Chapman*, E. Bruckert*

Points

Torts

La relation entre hypercholestérolémie et morbimortalité cardiovasculaire est désormais établie. Or, la pierre angulaire de la prise en charge de l'hypercholestérolémie est la diététique.

Cependant, la compliance, en particulier lorsqu'il s'agit d'un régime hypocholestérolémiant au long cours, n'est pas excellente. Les phytostérols et leurs dérivés sont des substances végétales structurellement proches du cholestérol, mais suffisamment différentes pour interférer avec son absorption intestinale, provoquant ainsi une diminution de 10 % du cholestérol total et du cholestérol LDL. Les esters de phytostérols ou de phytostanol incorporés dans un corps gras, comme la margarine, à la dose de 1,5 à 3 g/jour ne changent pas le goût ou l'apparence de l'aliment. Ils permettent une amélioration du profil lipidique et leurs effets secondaires se résument à la baisse plasmatique des caroténoïdes, ce qui ne semble pas représenter un risque pour la santé.

Il est désormais établi que l'hypercholestérolémie, et plus particulièrement l'augmentation du cholestérol LDL, est un facteur de risque cardiovasculaire. La prise en charge initiale de l'hypercholestérolémie est diététique. Les recommandations alimentaires portent sur la limitation des graisses, en particulier celle des graisses saturées (lipides < 30 % des calories totales et graisses saturées < 10 %), et préconisent une consommation de cholestérol alimentaire inférieure à 300 mg/jour. Cependant, il n'est pas simple de changer ses habitudes alimentaires au long cours. C'est pourquoi la recherche de nou-

veaux éléments permettant d'améliorer encore l'intervention diététique s'est beaucoup développée. Ainsi, depuis les années 50, on sait que certains types de stérols provenant des plantes, les phytostérols, et leurs dérivés, les phytostanols) peuvent diminuer le taux de cholestérol chez l'animal et chez l'homme. Les phytostérols, bien que structurellement proches, sont différents du cholestérol et peuvent interférer avec l'absorption intestinale de ce dernier en provoquant une diminution du taux plasmatique de cholestérol total et de cholestérol LDL. Or, il a été démontré qu'il est possible d'améliorer l'incorporation de ces stérols ou ces stanols quand ils sont estérifiés, au sein d'un certain type d'aliments, faisant ainsi véritablement de ces produits une arme nouvelle dans la prise en charge diététique de l'hypercholestérolémie.

L'hypercholestérolémie, le risque cardiovasculaire et l'intervention diététique

Les études épidémiologiques conduites au cours de ces soixante dernières années ont fourni des preuves irréfutables selon lesquelles l'hypercholestérolémie est l'un des facteurs de risque cardiovasculaire et est associée à un risque plus important de survenue de la maladie coronaire. Les résultats de l'étude de Framingham (1) et de l'étude MR-FIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) (2) confirment qu'il existe une relation directe entre la cholestérolémie et la mortalité cardiovasculaire. La majorité des décès d'origine cardiovasculaire survient chez les patients qui présentent un taux de cholestérol compris entre 1,80 et 2,50 g/l (3). Or, l'étude de NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) (4) démontre que 20 % des Américains à l'âge adulte ont un taux de cholestérol supérieur à 2,4 g/l et que 31 % d'entre eux ont un taux de cholestérol entre 2 et 2,39 g/l. À la suite de cette constatation, des recommandations ont été établies dans les années 80 par le *National Cholesterol Education Program* (NCEP) (5) pour le diagnostic des facteurs de risque cardiovasculaire et leur prise en charge. Le régime appelé "step I" propose une alimentation équilibrée pour la population générale et le régime appelé "step II" s'adresse aux personnes qui présentent un taux de cholestérol LDL élevé (c'est-à-dire supérieur à 1,60 g/l en prévention primaire et 1,30 g/l en prévention secondaire). Ces recommandations ont été formulées à la suite des résultats des très nombreuses études cliniques. On retiendra en particulier la diminution de 12,7 % de cholestérol total conduisant à une diminution de 24 % des décès d'origine cardiovasculaire et des infarctus du myocarde chez les patients de la *Los Angeles Veteran Administration* (LAVA) (6), soumis à un régime hypocholestérolémiant. Ce résultat est confirmé en ce qui concerne la baisse du cholestérol total plasmatique chez les 9 000 sujets de la *Minnesota Coronary Survey*. Mais il n'y a pas de différence significative au niveau de la morbimortalité cardiovasculaire (7) (ce résultat négatif pouvant être dû à la courte durée de cette intervention). La *Diet Heart Feasibility Study* (8), étude pilote qui fait suite à l'étude LAVA,

* Service d'endocrinologie-métabolisme, INSERM U 321 et IFR Cœur, muscle et vaisseaux, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.



retrouve une diminution du cholestérol total de 8 % au bout d'un an de régime hypocholestérolémiant. L'amélioration moindre de la cholestérolémie totale au bout d'un an peut s'expliquer par une compliance moins importante au fil des mois. Quant à la *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) (2), étude multi-factorielle ayant inclus 12 866 hommes, elle prend en compte non seulement l'intervention diététique mais aussi la prise en charge de l'hypertension artérielle et de l'arrêt du tabac. La diminution du risque cardiovasculaire global est de 22 % dans le groupe traité. On note aussi une réduction de 9 % des infarctus du myocarde au bout de sept ans et une diminution de 7 % de la mortalité d'origine cardiovasculaire toujours dans le groupe traité. En ce qui concerne la baisse du cholestérol total, elle n'est que de 2 % au bout de six ans. Cette baisse est inférieure à celle que l'on attendait, là encore à cause d'un problème de compliance. Ce qu'il faut en retenir, c'est que la diminution du cholestérol total et celle du cholestérol LDL jouent un rôle primordial dans la prévention des maladies cardiovasculaires. Lorsque le cholestérol est réduit de 10 %, il conduit à une baisse de 20 % environ de l'incidence des maladies cardiovasculaires. L'intervention doit être poursuivie pendant au moins deux ans si on veut continuer à voir les bénéfices cliniques. La première attitude à adopter devant une dyslipidémie est diététique. Dans les conditions normales, le régime permet de baisser le cholestérol LDL de 5 à 10 % (suivant les résultats de la NCEP). Cependant, l'un des obstacles majeurs à l'efficacité de la diététique hypocholestérolémiante est la bonne compliance à ce type de régime plutôt que les différences génétiques dans les réponses au régime. Il faut poursuivre l'intervention diététique au cours des années. Afin d'atteindre ce but, il est important que le conseil diététique soit donné de façon à ce que l'alimentation reste agréable et goûteuse. Il faut des programmes personnalisés et adaptés au mode de vie des patients. Les conseils alimentaires doivent être donnés après analyse de l'enquête diététique et s'incorporer au style de vie et aux goûts des patients. Ces modifications alimentaires font en fait partie d'un changement plus global du mode de vie. On s'attaque en effet à tous les autres facteurs de risque potentiels, en particulier en favorisant l'arrêt du tabac et/ou la reprise d'une activité physique régulière.

Le régime hypocholestérolémiant

Différentes catégories de graisses

En France, l'alimentation actuelle est caractérisée par un apport trop important en graisses (40 % environ). Le premier objectif est donc de conseiller une alimentation isocalorique plus limitée en lipides (environ 30 % des calories totales). Consommées en excès, les graisses riches en acides gras saturés augmentent la concentration plasmatique du cholestérol total et du cholestérol LDL. Les effets de ces graisses sont cependant variables selon leur structure chimique. Les acides gras à chaînes courtes (moins de 10 atomes) n'ont aucune influence sur le cholestérol. Les autres acides gras à longues chaînes (ex : acide laurique, acide myristique, acide palmitique présents dans le bœuf, la graisse de palme, etc.) ont une action hypercholestérolémiante (augmentation du cholestérol LDL) (9). Les graisses riches en acides gras insaturés ont des effets protecteurs pour les artères. Selon leur nature chimique, leur action est différente. Les acides gras polyinsaturés (oméga 6 : acide linoléique, acide linoléinique), présents dans les huiles végétales (tournesol, soja, pépin de raisin, etc.), diminuent le cholestérol total et le cholestérol LDL. La baisse maximale du taux de cholestérol sanguin est obtenue avec une alimentation dans laquelle le rapport de polyinsaturés/saturés est voisin de l'unité (10). Un autre groupe d'acides gras polyinsaturés, les oméga 3 (l'acide éicosapentanoïque et l'acide docosahexaénoïque), présents dans tous les poissons, notamment les plus gras (saumon, hareng, thon, etc.) ont un effet favorable sur les lipides circulants en diminuant essentiellement la production

hépatique des VLDL, ce qui explique une chute des triglycérides (11). Pour observer ce phénomène, la consommation d'oméga 3 doit être très importante (> 2 g/jour). Pour avoir une telle quantité d'acides gras, il faut consommer quotidiennement 200 à 300 g minimum de poisson gras. Enfin, parmi les graisses alimentaires, on trouve une autre catégorie d'acides gras : les mono-insaturés. Ces derniers favorisent la baisse du cholestérol total et du cholestérol LDL, en respectant le cholestérol HDL (12). Les huiles d'olive, de colza, d'arachide sont très riches en acides gras mono-insaturés (acide oléique), ainsi que tous les fruits oléagineux (noisette, amande, cacahouète, pistache, avocat, etc.).

Recommandations classiques

Il est souhaitable de limiter la quantité de graisses saturées (10 %) et de favoriser celle des polyinsaturés (10 %) et des mono-insaturés (10 % des calories totales). Il faut contrôler le choix des graisses de rajout, utilisées pour cuisiner (beurre, crème fraîche, margarine solide). Les graisses "cachées" que l'on consomme sans le savoir sont très souvent riches en acides gras saturés (fromage, viandes grasses, charcuteries, pâtisseries, chocolats, laitages au lait entier) (*tableau 1*). On privilégie l'apport régulier d'huile et/ou de margarine en respectant les besoins de chacun. La variété des différentes huiles reste la meilleure façon d'avoir l'ensemble des acides gras insaturés ainsi que les vitamines conseillées pour protéger les artères. Consommer du poisson 2 à 3 fois par semaine est toujours préférable. Le cholestérol alimentaire influence aussi la concentration plasmatique du cholestérol total, mais il n'existe pas de corrélation linéaire entre la consommation de cholestérol

Tableau 1. Composition des aliments en acides gras.

Graisses cachées	À dominante	Graisses visibles
Bœuf, mouton, lait entier, fromages	Saturées	Beurre, crème fraîche, saindoux, palme, coprah, margarine ordinaire
Volaille, fruits oléagineux	Mono-insaturées	Huiles d'olive, colza, arachide
Poisson	Polyinsaturées	Huiles de tournesol, maïs, pépins de raisin, soja, noix, margarines au tournesol, maïs, olive

térol alimentaire et le cholestérol sanguin. Les apports ne doivent pas dépasser 300 mg par jour. Il convient toutefois de souligner qu'il existe des variations individuelles importantes, certains sujets étant hyporépondeurs et d'autres hyperrépondeurs. Il est conseillé de limiter la consommation des œufs à 3 par semaine maximum et des abats (foie, cervelle, rognons, etc.) à 2 fois par mois. La compliance n'est malheureusement pas excellente. Les industries agro-alimentaires mettent donc tout en œuvre pour trouver de nouveaux produits facilitant la mise en pratique de ces conseils. Certains aliments enrichis en vitamines ou autres voient ou verront bientôt le jour. C'est là que les phytostérols prennent tout leur intérêt.

Effet hypocholestérolémiant des phytostérols

Sur le plan de la terminologie, le terme de phytostérols désigne l'ensemble des composés de même structure dérivant des plantes. Le terme de phytostanols (ou stanols) désigne le ou les composés artificiellement hydrogénés. Les phytostérols naturels ou les phytostanols sont estérifiés pour être incorporés dans les aliments. En effet, ils sont naturellement très peu solubles. L'effet hypocholestérolémiant des phytostérols est connu depuis les années 50 (tableau II). Depuis, des études se sont succédé selon quatre grandes phases en fonction des doses et des formes de phytostérols. Entre 1952 et 1976, plus de 100 articles ont été publiés, discutant de l'efficacité des phytostérols en tant qu'agents hypocholestérolémiants. Ces études ont inclus plus de 1 800 patients (13). La première de ces

études est celle de Pollak et al. (14) en 1953, qui utilise le sitostérol, le plus abondant des phytostérols. Avec 5 à 7 g/jour de sitostérol, ils notent une diminution de 28 % du taux plasmatique de cholestérol total chez des patients hypercholestérolémiques. Beveridge et al. (15) confirment ce résultat avec une baisse de 10 à 20 % du cholestérol total grâce à un apport de 10 à 15 g/jour de sitostérols. Dans les années 70, on réduit la dose de sitostérol. Lees et al. (16) utilisent 3 g/jour de sitostérol chez des patients ayant une hypercholestérolémie IIa modérée. La baisse du cholestérol total est de 10 à 20 %. Il n'y a aucun changement significatif de la triglycéridémie. De ces études, on déduit que la dose idéale de sitostérols pouvant interférer avec l'absorption intestinale de cholestérol est de 3 g/jour. Puis, on s'est intéressé à des formes de phytostérols ayant une action encore plus significative sur la baisse de la cholestérolémie. En 1986, Heinemann et al. (17) apportent les effets d'une petite dose de sitostanol donnée à 6 patients présentant une hypercholestérolémie (ces patients suivaient un régime comportant moins de 300 mg/jour de cholestérol et dans lesquels 35 % de calories totales provenaient des lipides). Le sitostanol est obtenu par hydrogénation. Donné à la dose de 1,5 g/jour, le sitostanol réduit le cholestérol total et le cholestérol LDL de 15 % chacun ; réduction identique à celle des patients ayant reçu 18 g/jour de sitostérol comme l'avait apporté Lees et al. (16). Là non plus, pas de changement significatif dans la triglycéridémie ou dans le taux de cholestérol HDL. Becker et al. (18) ont évalué les effets de 6 g/jour de sitostérol non estérifié et de 1,5 g/jour de sitostanol sur le taux de cholestérol LDL. Bien que le sitostérol permette une diminution signi-

ficative de l'ordre de 20 % du cholestérol LDL, la baisse est de 33 % avec le sitostanol. Quant à l'absorption intestinale du cholestérol, elle est réduite de 50 % avec le sitostérol, mais la réduction était plus importante avec le sitostanol, soit environ 85 % (19). Dans les années 90, il a été démontré que l'estérification du sitostanol avec des acides gras provenant d'huiles végétales telles que l'huile de colza augmente sa solubilité dans les graisses alimentaires, lui permettant ainsi d'être incorporé dans ces graisses sans changer le goût ou l'apparence de l'aliment. En 1995, une étude a démontré que des esters de sitostanol incorporé dans une margarine peuvent provoquer une diminution substantielle du cholestérol total et du cholestérol LDL de 10 et 14 % respectivement, chez des patients qui présentent une hypercholestérolémie modérée (20). Récemment, des publications ont établi que les esters de stérol et les esters de stanol diminuent de façon similaire le cholestérol total et le cholestérol LDL dans le plasma par la diminution de l'absorption intestinale du cholestérol (21). Deux margarines sont disponibles dans divers pays, l'une comportant des esters de phytostérols (Astra Fralib), l'autre des esters de stanols (Johnson&Johnson). La première (margarine Pro.Activ) est maintenant disponible en France. Leur efficacité en termes de baisse du cholestérol LDL est identique. Cette action permet donc d'améliorer la diététique hypocholestérolémiante classique. Cela est d'autant plus intéressant qu'il a été démontré que les phytostérols peuvent être associés aux statines et permettent une diminution additionnelle de 6 % du cholestérol LDL, donc une action plus importante que celle obtenue si on doublait la dose de statine (22).

Tableau II. Effet hypocholestérolémiant des phytostérols.

Dose de phytostérol	Forme	Diminution du cholestérol total	Diminution du cholestérol LDL	Références
5-7 g/j	Sitostérol	28 %		(13)
10 -15 g/j	Sitostérol	10 à 20 %		(15)
18 g/j	Sitostérol	12 %	17 %	(16)
3 g/j	Sitostérol	12 %		(16)
1,5 g/j	Sitostanol		33 %	(18)
3 g/j	Esters de sitostanol	10 %	14 %	(20)
0,8-3 g/j	Esters de stanol	2,8 à 11,3 %	1,7 à 10,4 %	(42)
1,84 g/j	Esters de phytostérol	13,4 %	12,9 %	(21)
1,84 g/j	Esters de phytostanol	10,2 %	7,9 %	(21)



Mécanisme d'action des phytostérols

Rappels sur l'absorption intestinale du cholestérol

Chez l'homme, le cholestérol provient de la synthèse hépatique (400 mg/jour environ), de la synthèse extrahépatique (300 mg/jour environ) et de l'absorption intestinale (800 mg/jour environ) (23). Le cholestérol absorbé par l'intestin est d'origine alimentaire (source exogène) et d'origine biliaire (source endogène). Dans un régime alimentaire contenant 300 à 400 mg/jour de cholestérol, environ 200 mg sont absorbés et transportés au foie. La quantité de cholestérol d'origine biliaire est habituellement supérieure à celle d'origine alimentaire (24). Environ 1 000 mg/jour de cholestérol sont excrétés par la bile, dont environ 600 mg sont réabsorbés et transportés au foie, le reste étant éliminé dans les selles. L'absorption du cholestérol au niveau intestinal est un processus compliqué dont les mécanismes ne sont pas encore complètement élucidés. Trois étapes majeures doivent se produire au cours de l'absorption intestinale du cholestérol. Le cholestérol est tout d'abord solubilisé dans les micelles composées d'acides biliaires, de lysolécithine, de monoglycérides et d'acides gras (25). Seul 40 à 60 % du cholestérol intestinal est réellement absorbé, car un certain nombre de molécules de cholestérol non estérifiées ne seront jamais solubilisées. Puis le cholestérol passe par simple diffusion des micelles de la lumière intestinale dans les cellules de la muqueuse (26). Enfin, le cholestérol est estérifié avant d'être incorporé dans les chylomicrons et sécrété dans la bile (23).

Inhibition de l'absorption du cholestérol par les phytostérols

L'inhibition de l'absorption du cholestérol par les phytostérols est due à la grande similitude des propriétés physicochimiques des phytostérols avec celles du cholestérol. On a d'abord pensé que les phytostérols empêchaient l'estérification du cholestérol par l'acétyl-CoA transférase (ACAT) dans les entérocytes. Or, des études très récentes ont démontré que l'activité de l'ACAT n'est pas affectée en présence de sitostérol (27). En fait, les phytostérols et les phytostanols agissent à deux niveaux.

Précipitation du cholestérol

Dans la lumière intestinale, avant d'être absorbé, le cholestérol se trouve en solution avec les autres corps gras. Parmi ces graisses, les monoglycérides et les acides gras sont rapidement absorbés par le duodénum, tandis que les concentrations en stérols, beaucoup plus difficilement absorbables, augmentent. Quand leurs concentrations atteignent un seuil critique, elles précipitent et forment des cristaux qui ne peuvent plus être absorbés par le duodénum. De par leur structure similaire, le cholestérol et les phytostérols, quand ils sont en présence l'un de l'autre, empêchent mutuellement leur solubilisation respective. En conséquence, une augmentation importante de la quantité de phytostérols entraîne une diminution de la solubilité du cholestérol et provoque une augmentation de sa précipitation. Ce mécanisme serait comparable à celui de la néomycine, qui précipite les stérols micellaires, diminue l'absorption du cholestérol et abaisse les taux de cholestérol plasmatique.

Augmentation de l'excrétion fécale du cholestérol

Becker et al. apportent que la prise de sitostérol ou de sitostanol chez des enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale augmente respectivement l'excrétion fécale des stérols neutres de 45 % et de 88 % (18). Heinemann et al. ont mesuré directement les effets du sitostérol et du sitostanol sur l'absorption du cholestérol endogène chez des volontaires sains sous perfusion intestinale et trouvent une diminution de l'absorption du cholestérol biliaire de 50 % avec le sitostérol et de 85 % avec le sitostanol (28). Par ailleurs, les margarines enrichies en esters de sitostanol (3 g/jour pendant 7 semaines) augmentent l'élimination fécale du cholestérol alimentaire de 38 % et du cholestérol biliaire de 35 % chez les femmes ménopausées ayant déjà eu un infarctus du myocarde (29).

Ces deux actions sont en fait la suite logique l'une de l'autre. De par leur structure très similaire à celle du cholestérol, les phytostérols et les stanols, quand ils sont présents en quantité suffisante dans l'intestin, entrent en compétition avec le cholestérol dans la formation des micelles nécessaires à l'absorption du cholestérol (28, 30). Les phytostérols qui ont pu être absorbés sont transportés par les chylomicrons avec les esters de cholestérol et les triglycérides, et restent dans les

remnants de chylomicrons jusqu'à ce que les triglycérides soient distribués aux tissus. Quand les remnants de chylomicrons sont captés par le foie, les phytostérols, avec un peu de cholestérol, sont éliminés par la bile, avec une plus grande efficacité que le cholestérol. L'élimination des phytostérols, par cette voie extrêmement efficace, conduit à une excrétion fécale de près de 100 % des quantités consommées.

Une efficacité différente en fonction des formes

Les phytostérols ont une fonction cellulaire dans les plantes, identique à celle du cholestérol chez l'homme et l'animal. Ils entrent dans la composition et la structure des membranes cellulaires. Les formes les plus répandues de phytostérols sont le sitostérol, le campestérol et le stigmastérol et, plus récemment, les phytostanols, dérivés hydrogénés du sitostérol et du campestérol, respectivement le sitostanol et le campestanol. Les phytostérols et les phytostanols ont une structure très similaire à celle du cholestérol. Ils possèdent le même squelette carboné que celui-ci, avec leur fonction alcool qui peut être également estérifiée par un acide gras. Ils diffèrent du cholestérol seulement par la présence d'une fonction méthyle (campestérol) ou éthyle (sitostérol) supplémentaire sur le carbone 24 (C-24) de la chaîne carbonée. Le stigmastérol possède la même structure que le sitostérol avec une double liaison supplémentaire en position C-22. Ce serait apparemment la différence dans leur structure qui les rendrait non ou très peu absorbables par l'homme et l'animal. Plus la chaîne carbonée est longue ou complexe, moins le composé est absorbé. Ainsi le cholestérol est mieux absorbé que le campestérol, lui-même à son tour mieux absorbé que le sitostérol (19, 31). La vitesse d'absorption du campestérol, chez les sujets normaux, est 3,2 fois plus rapide que celle du sitostérol (31). La saturation de la double liaison $\Delta 5$ réduit davantage l'absorption des phytostérols ; ainsi, les stanols sont moins absorbés que leur forme insaturée correspondante. Par exemple, le cholestanol est moins absorbable que le cholestérol, et le sitostanol moins que le sitostérol (17, 31). En général, l'absorption des stérols est inversement proportionnelle à leur capacité d'inhiber l'absorption du cholestérol. Enfin, les études les plus récentes (21, 32) démontrent l'efficacité similaire des esters de stérol et

de stanol sur la diminution de l'absorption intestinale du cholestérol.

Conséquence de la diminution de l'absorption du cholestérol

L'inhibition de l'absorption du cholestérol diminue l'afflux du cholestérol alimentaire dans le foie. La diminution de la quantité du cholestérol hépatique entraîne une diminution de la sécrétion du cholestérol VLDL, et en conséquence une diminution du cholestérol LDL. En revanche, cette diminution du cholestérol hépatique induit une augmentation de la synthèse du cholestérol hépatique pour compenser la perte du cholestérol dans les fèces (33). Cependant, cette compensation n'est pas totale. L'effet net et tangible de la diminution du cholestérol hépatique est la stimulation de la synthèse des récepteurs LDL, processus qui conduit à la diminution effective du taux de cholestérol LDL. Toutefois, il peut y avoir une certaine variabilité dans la réponse de cette diminution du contenu en cholestérol hépatique. Certains individus peuvent combler la plupart du cholestérol perdu par une synthèse remarquablement augmentée du cholestérol, de sorte qu'il s'ensuit seulement une faible augmentation de la synthèse des récepteurs LDL et, ainsi, seulement une petite diminution du cholestérol LDL plasmatique. Au contraire, d'autres individus donnent une réponse compensatoire lente : il en résulte une stimulation marquée de la synthèse des récepteurs LDL, résultat d'une diminution importante du taux de cholestérol LDL plasmatique. Chez l'homme, les margarines enrichies en esters de sitostérol et sitostanol augmentent la synthèse du cholestérol hépatique, en diminuant l'absorption intestinale du cholestérol et en augmentant la synthèse du cholestérol par le foie (21). Ainsi, les margarines enrichies en esters de sitostanol diminuent avec efficacité le cholestérol plasmatique chez les sujets ayant une grande capacité à absorber le cholestérol et une faible capacité à le synthétiser (29). Ces sujets peuvent être facilement détectés en dosant leurs stérols plasmatiques, précurseurs du cholestérol, et les stérols non-cholestérol, tels que le cholestanol, le campestérol et le sitostérol.

Effet sur l'athérosclérose

Les effets des phytostérols et des phytostanols sur la formation de la plaque d'athérome n'ont été étudiés que sur des modèles animaux. Des travaux récents ont clairement montré les effets préventifs du sitostérol et du sitostanol

dans l'athérogenèse chez la souris et le lapin (34, 35). Les souris déficientes en apolipoprotéine E ont été soumises à un régime enrichi en cholestérol de 0,15 % pendant 18 semaines avec ou sans phytostérols d'huile de pin (2 %) (34). À la fin de l'étude, le cholestérol plasmatique est réduit de 20 % et la taille moyenne des lésions de l'aorte est deux fois plus petite dans le groupe des souris recevant le régime phytostérol que dans le groupe témoin. Il existe une corrélation positive entre la concentration plasmatique en cholestérol et la taille de la lésion de l'aorte. Ntanos et al. ont non seulement montré qu'une augmentation des proportions de sitostanol dans les régimes enrichis en phytostérols réduit de manière dose-dépendante le cholestérol total et le cholestérol LDL plasmatique chez le lapin, mais aussi qu'il diminue la formation des plaques athéromateuses (35).

Effets secondaires des phytostérols

Pratiquement aucun effet secondaire n'a été observé au cours des régimes enrichis en phytostérols, même avec de fortes doses. Absorbés en très faible quantité (< 5 %), les phytostérols sont éliminés par la bile plus rapidement que le cholestérol chez l'homme. La plupart d'entre eux sont excrétés intacts, certains sont transformés en stanols qui, eux, ne sont pas modifiés. Ces derniers ne semblent pas avoir d'effets néfastes. La prise d'environ 1 à 3 g/jour de phytostérols ne modifie en rien les concentrations plasmatiques relatives en vitamine E. Les vitamines A, D et K étant moins liposolubles que la vitamine E, il est fortement improbable que la prise de phytostérols affecte les taux plasmatiques de ces nutriments. Cependant, Weststrate et al. ont pu observer que la plupart des margarines enrichies en phytostérols réduisent les concentrations d'alpha et de bêta-carotène et de lycopène (36). La prise d'environ 3 g/jour de phytostérols est capable d'empêcher l'absorption intestinale des caroténoïdes. Gylling et al. concluent que les concentrations en alphatocophérols et carotènes, contrairement à celles de la vitamine D et du rétinol, sont en corrélation avec la concentration plasmatique en cholestérol et avec l'absorption intestinale du cholestérol (37). Mais le niveau d'inhibition de l'absorption des vitamines liposolubles par les phytostérols ne présenterait aucun risque pour la santé (37).

Origine des phytostérols

Les phytostérols sont des composés naturellement présents dans la fraction lipidique des plantes (38). Ils sont surtout présents dans l'extrait huileux de bois de pin, les huiles végétales, les noix et les graines, les légumineuses et les légumes (39). Le pain et les céréales contiennent environ 17 % des phytostérols totaux. Les sources diététiques les plus importantes sont les huiles végétales et les produits à base d'huiles végétales tels que les margarines (tableau III). On estime que 2 500 tonnes d'huiles végétales doivent être raffinées pour produire une tonne de phytostérols. En outre, les teneurs dépendent des variétés botaniques et de la qualité du raffinage.

Tableau III. Composition en phytostérols de certains aliments.

Les huiles (pour 100 g)	mg de phytostérols
Riz complet	1 670
Mais	1 360
Sésame	1 210
Carthame	620
Colza	500
Tournesol	410
Pépins de raisin	350
Olive	310
Arachide	290
Soja	210
Les noix et graines (pour 100 g)	mg de phytostérols
Graines de sésame séchées	597
Graines de tournesol	450
Cacahuètes non grillées	186
Noix de cajou grillées à sec	135
Amandes séchées	120
Noix de pécan séchées	93
Les fruits (unité)	mg de phytostérols
Graines de sésame séchées	31
Pamplemousse blanc (1/2 moyen)	20
Les légumes (1/2 tasse)	mg de phytostérols
Soja vert bouilli	45
Laitue hachée	11
Choux-fleur cru	9
Tomates cuites	7



Un raffinage bien mené permet de conserver au moins 85 % de la teneur initiale. Les concentrations plasmatiques en phytostérols sont le reflet de leur consommation alimentaire (40). Le régime européen type apporte de 160 à 360 mg de sitostérol et de campestérol, et 20 à 50 mg de sitostanol. À ce niveau de consommation, les phytostérols et phytostanols n'ont qu'un très faible impact sur l'absorption du cholestérol (41). Il existe cependant une grande variation entre les différentes populations : en Angleterre et aux Pays-Bas, 200 mg/j ; en Finlande et au Japon, 400 mg/j ; chez les végétariens, 600 à 800 mg/j. Les Indiens Tarahumara qui consomment beaucoup de blé et de haricots ont une consommation journalière de 470 mg de phytostérols (39). Or l'action bénéfique des phytostérols sur la baisse du cholestérol total et du cholestérol LDL ne s'observe qu'à partir de 1,5 à 3 g/j, ce qui est loin des régimes usuels (16).

Comment intégrer les phytostérols dans l'approche diététique des sujets hypercholestérolémiques

Les phytostérols estérifiés peuvent être utilisés facilement. Ils peuvent être dissous dans un corps gras. Techniquement, c'est dans la margarine que les phytostérols se dissolvent le mieux. Ils n'entraînent pas de modification du goût ni de l'aspect de l'aliment. L'utilisation d'une margarine enrichie en esters de phytostanols ou de phytostérols peut parfaitement s'incorporer dans le régime hypocholestérolémiant. Les phytostérols n'ont pas de goût et les consommateurs ne font pas la différence entre les margarines enrichies en phytostérols et les margarines ordinaires (42). De plus, ces matières grasses enrichies en phytostérols peuvent être utilisées pour cuisiner. Les phytostérols peuvent donc facilement faire partie de l'alimentation, améliorant donc encore l'impact de la diététique. Cependant, même si la consommation de certaines margarines est bénéfique à la baisse du cholestérol sanguin, cela ne peut en aucun cas remplacer les recommandations sur le choix des graisses alimentaires. Il s'agit simplement d'un complément afin d'optimiser la prévention de l'athérosclérose.

Conclusion

Les résultats de plus de 50 ans d'études ont établi que les phytostérols sont des agents hypocholestérolémiant efficaces. Les esters de sitostanol ou de phytostérols sont également efficaces sur la diminution du taux de cholestérol LDL plasmatique. Les concentrations de cholestérol HDL et de triglycérides ne sont pas affectées. Ces esters solubles dans les graisses peuvent donc être incorporés dans les aliments gras, en particulier dans la margarine, sans modifier pour autant le goût ou l'apparence de cet aliment. De ce fait, ces produits alimentaires représentent une arme intéressante dans la stratégie de réduction du LDL-cholestérol. Les études au long cours ont indiqué qu'une réduction du cholestérol LDL de 10 % est associée à une diminution d'à peu près un tiers de la survenue des maladies cardiovasculaires. Les phytostérols peuvent donc avoir une importance majeure au niveau de la santé publique. L'utilisation d'une margarine, dans le cadre du régime hypocholestérolémiant habituel, peut devenir une recommandation classique pour les patients hypercholestérolémiques. Cette approche pourrait potentiellement contribuer à diminuer l'incidence de la survenue des maladies cardiovasculaires qui continuent à être l'une des causes majeures de mortalité et de morbidité dans les pays industrialisés. ●

Références

1. Kannel WB, Castelli W, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease : The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1971 ; 74 : 1-12.
2. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial : risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982 ; 248 : 1465-77.
3. Johnson CL, Rifkind BM, Sempos CT et al. Declining serum total cholesterol levels among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys. *JAMA* 1993 ; 269 : 3002-8.
4. Sempos CT, Cleeman JJ, Carroll MD et al. Prevalence of high blood cholesterol among US adults. An update based on guidelines from the second report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel. *JAMA* 1993 ; 269 : 3009-14.
5. National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on detection, evolution, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel II). *Circulation* 1994 ; 89 : 1329-45.
6. Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S et al. A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated

fat in preventing complications of atherosclerosis. *Circulation* 1969 ; 40 : 1-63.

7. Frantz IDJ, Dawson EA, Ashman PL et al. Test of effect of lipid lowering by diet on cardiovascular risk. The Minnesota Coronary Survey. *Arteriosclerosis* 1989 ; 9 : 129-35.
8. The National Diet-Heart Study Final Report. *Circulation* 1968 ; 37 : 1-428.
9. Cox C, Mann J, Sutherland W, Chisholm A, Skeaff M. Effects of coconut oil, butter, and safflower oil on lipids and lipoproteins in persons with moderately elevated cholesterol levels. *J Lipid Res* 1995 ; 36 : 1787-95.
10. Jackson RL, Kashyap ML, Barnhart RL et al. Influence of polyunsaturated and saturated fats on plasma lipids and lipoproteins in man. *Am J Clin Nutr* 1984 ; 39 : 589-97.
11. Eritsland J, Arnesen H, Seljeflot I, Høstmark AT. Long-term metabolic effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 1995 ; 61 : 831-6.
12. Jacotot B, Solar R, Motta C, Nicolaiew W, Richard JL. Effects of monounsaturated fatty acids on lipoprotein metabolism. In : Woodford FP, Davignon J, Sniderman A, eds. *Atherosclerosis X*. Amsterdam : Elsevier Science BV, 1995 : 262-5.
13. Pollak OJ. Effect of plant sterols on serum lipids and atherosclerosis. *Pharmacol Ther* 1985 ; 31 : 177-208.
14. Pollak OJ. Reduction of blood cholesterol in man. *Circulation* 1953 ; 7 : 703-6.
15. Beveridge JMR, Haust HL, Connell WF. Magnitude of the hypocholesterolemic effect of dietary sitosterol in man. *J Nutr* 1964 ; 83 : 119-22.
16. Lees AM, Mok H, Lees RS, McCluskey MA, Grundy SM. Plant sterols as cholesterol-lowering agents : clinical trials in patients with hypercholesterolemia and studies of sternal balance. *Atherosclerosis* 1977 ; 28 : 325-38.
17. Heinemann T, Leiss O, von Bergmann K. Effect of low-dose sitostanol on serum cholesterol in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1986 ; 61 : 219-23.
18. Becker M, Staab D, von Bergmann K. Treatment of severe familial hypercholesterolemia in childhood with sitosterol and sitostanol. *J Pediatr* 1993 ; 122 : 292-6.
19. Heinemann T, Axtmann G, von Bergmann K. Comparison of intestinal absorption of cholesterol with different plant sterols in man. *Eur J Clin Invest* 1993 ; 23 : 827-31.
20. Miettinen TA, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1308-12.
21. Jones PJ, Raeini-Sarjaz M, Ntanos FY et al. Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters. *J Lipid Res* 2000 ; 41 : 697-705.
22. Dujovne CA. New lipid lowering drugs and new effects of old drugs. *Curr Opin Lipidol* 1997 ; 8 : 362-8.

