



HAL
open science

Les stanols végétaux et leurs esters: intérêt en thérapeutique

Rachel Goyat

► **To cite this version:**

Rachel Goyat. Les stanols végétaux et leurs esters: intérêt en thérapeutique. Sciences pharmaceutiques. 2002. hal-01731875

HAL Id: hal-01731875

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731875>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY I

2002

FACULTE DE PHARMACIE

№ 26038

**LES STANOLS VEGETAUX ET LEURS ESTERS : INTERET
EN THERAPEUTIQUE**

THESE



Présentée et soutenue publiquement

le 21 mars 2002

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Rachel GOYAT

Membres du jury

Président : M. François MORTIER, Professeur

Juges : M. Jeffrey ATKINSON, Professeur
M. Serge KLEIN, Pharmacien, Toul

BU PHARMA-ODONTOL



104 059626 8

D

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY I

2002

PPN 061093392



FACULTE DE PHARMACIE

**LES STANOLS VEGETAUX ET LEURS ESTERS : INTERET
EN THERAPEUTIQUE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 21 mars 2002

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Rachel GOYAT

Membres du jury

Président : M. François MORTIER, Professeur

Juges : M. Jeffrey ATKINSON, Professeur
M. Serge KLEIN, Pharmacien, Toul

FACULTE DE PHARMACIE

UNIVERSITE Henri Poincaré - NANCY I

Membres du personnel enseignant

Doyen : Mme Chantal FINANCE

Vice Doyen : Mme Anne ROVEL

DOYENS HONORAIRES

M. BERNANOSE André

M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mlle BESSON Suzanne

Mlle GIRARD Thérèse

M. LECTARD Pierre

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEUR EMERITE

M. LOPPINET Vincent

PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie Clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie
M.	BAGREL Alain	Biochimie fondamentale et clinique, Biotechnologies
Mlle	BATT Anne Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean Claude	Santé et Environnement
M.	BONALY Roger	Biochimie microbienne
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie Cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Microbiologie moléculaire
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Biomathématiques, Biophysique et Audioprothèse
Mlle	GALTEAU Marie Madeleine	Biochimie
M.	HENRY Max	Biologie végétale
M.	HOFFMAN Maurice	Pharmacie clinique
M.	JACQUE Michel	Pharmacodynamie
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LEROY Pierre	Physico-chimie appliquée à la formulation pharmaceutique
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MARTIN Jean Armand	Chimie minérale et Minéralogie
M.	MORTIER François	Pharmacognosie
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique et Bromatologie
M.	REGNOUF DE VAINS Jean Bernard	Chimie Thérapeutique
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie - Parasitologie
M.	SCHWARTZBROD Louis	Virologie - Immunologie
M.	SIEST Gérard	Chimie Biologique
M.	SIMON Jean Michel	Droit et Economie de la Santé
M.	VIGNERON Claude	Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - Virologie
M.	BONNEAUX François	Chimie Thérapeutique
M.	CATAU Gérard	Pharmacodynamie
M.	CHEVIN Jean Claude	Chimie minérale
M.	CHILLON Jean Marc	Pharmacologie
M.	COLLIN Jean François	Pôle européen
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Mme	FAIVRE-FIORINA Béatrice	GBM - Hématologie
M.	FERRARI Luc	Biochimie
Mle	FONS Françoise	Biologie Végétale et Mycologie
Mme	FUZELLIER Marie Claude	Pharmacognosie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie Clinique
Mme	HASENFRATZ-SAUDER Marie Paule	Biologie Végétale
Mle	HINZELIN Françoise	Biologie végétale et Pharmacognosie
M.	HUMBERT Thierry	Interactions moléculaires
Mle	IMBS Marie Andrée	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
M.	JORAND Frédéric	Santé et Environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie Galénique
Mme	LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LETOT Michèle	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
Mme	LIVERTOUX Marie Hélène	Toxicologie
Mme	MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Immunologie - Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MONAL Jean Louis	Chimie Thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDIAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	POCHON Marie France	Chimie analytique
Mme	ROVEL Anne	Immunologie - Hématologie
M.	VISVIKIS Athanase	Toxicologie
Mme	WELLMAN-ROUSSEAU Maria Monika	Biochimie
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie Cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Botanique
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie
Mme	PAVIS Annie	Parasitologie
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacodynamie

PROFESSEUR ASSOCIE

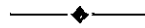
Mme	GRISON Geneviève	Pratiques officinales
-----	------------------	-----------------------

PROFESSEUR AGREGE

M.	COCHAUD Christophe	Anglais
----	--------------------	---------

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

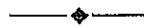
D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



A notre Président et Directeur de thèse,

Monsieur François MORTIER

Professeur

Pharmacognosie

Qui m'a fait l'honneur de me confier un sujet de thèse dont il a suivi et guidé la réalisation.

Je le remercie pour sa disponibilité, ses précieux conseils et lui témoigne toute ma reconnaissance.

A nos Juges,

Monsieur Jeffrey ATKINSON

Professeur

Pharmacologie

Qui a accepté de juger ce travail, tous mes remerciements les plus sincères.

Monsieur Serge KLEIN

Pharmacien

Qui a guidé mes premiers pas dans mon exercice professionnel et qui a accepté avec beaucoup de gentillesse de juger ce travail, tous mes remerciements et ma reconnaissance.

A mes parents,

Pour leur soutien, leur patience et leur compréhension tout au long de mes études.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de toute mon affection.

A mes grands-parents,

Pour leur tendresse et leur soutien.

A toute ma famille,

A tous mes amis,

Pour leur patience, leur aide précieuse et leur gentillesse.

Pour tous les bons moments passés ensemble.

Que notre amitié perdure au-delà de ces six années d'études.

INTRODUCTION	p.1
1. HISTORIQUE	p.3
1.1. Phytostérols à doses élevées	p.3
1.2. Phytostérols à faibles doses	p.4
1.3. Phytostanols à faibles doses	p.5
1.4. Esters de phytostanols à faibles doses	p.6
2. SOURCES VEGETALES DE STANOLS	p.7
3. STRUCTURE CHIMIQUE DES STANOLS VEGETAUX	p.12
4. FONCTION BIOLOGIQUE DES STANOLS VEGETAUX	p.16
5. SYNTHESE VEGETALE DES STANOLS	p.18
6. PHARMACOCINETIQUE DES STANOLS VEGETAUX	p.21
6.1. Hydrolyse intestinale des esters de stanols végétaux	p.21
6.2. Absorption intestinale des stanols végétaux	p.21
6.2.1. <u>Taux d'absorption</u>	p.21
6.2.2. <u>Interaction campestanol/sitostanol</u>	p.24
6.2.3. <u>Facteurs limitant l'absorption des stanols végétaux</u>	p.26
6.2.3.1. <i>La lipophilie</i>	p.26
6.2.3.2. <i>L'entrée dans les entérocytes</i>	p.26
6.2.3.3. <i>L'estérification par l'acétyl-cholestérol acyltransférase (ACAT)</i>	p.27
6.3. Transport et distribution des stanols végétaux	p.27

6.4. Biotransformations des stanols végétaux	p.28
6.4.1. <u>Hépatiques</u>	p.28
6.4.2. <u>Intestinales</u>	p.28
6.5. Elimination extra-corporelle des stanols végétaux	p.29
7. PHARMACODYNAMIE DES STANOLS VEGETAUX	p.30
7.1. Absorption du cholestérol	p.30
7.2. Mécanisme d'action des stanols végétaux	p.32
7.2.1. <u>Compétition entre le cholestérol et les stanols végétaux pour l'incorporation dans les micelles</u>	p.34
7.2.2. <u>Précipitation du cholestérol par les stanols végétaux</u>	p.34
7.3. Conséquence de la diminution de l'absorption du cholestérol	p.35
7.4. Effets des stanols végétaux sur les lipides	p.36
7.5. Effets des stanols végétaux sur les autres stérols	p.37
7.5.1. <u>Phytostérols</u>	p.37
7.5.2. <u>Précurseurs du cholestérol (lathostérol, desmostérol)</u>	p.38
7.6. Facteurs modulant l'efficacité des stanols végétaux	p.39
7.6.1. <u>Apolipoprotéine E</u>	p.39
7.6.2. <u>Rapport absorption/synthèse du cholestérol</u>	p.39
7.6.3. <u>Concentration sérique basale de cholestérol</u>	p.39
7.6.4. <u>Dose journalière de stanols végétaux</u>	p.40
7.6.5. <u>Répartition journalière des doses de stanols végétaux</u>	p.42
7.6.6. <u>Durée de l'efficacité des stanols végétaux</u>	p.43
7.7. Efficacité des stanols végétaux en association à un régime hypocholestérolémiant	p.43
7.8. Efficacité des stanols végétaux en association aux médicaments hypocholestérolémiants	p.45

7.9. Effet des stanols végétaux sur l'athérosclérose	p.47
8. EFFETS INDESIRABLES ET CONTRE-INDICATION DES STANOLS VEGETAUX	p.50
8.1. Effets indésirables des stanols végétaux	p.50
8.1.1. <u>Toxicité générale</u>	p.50
8.1.2. <u>Mutagenèse</u>	p.51
8.1.3. <u>Effet œstrogénique</u>	p.51
8.1.4. <u>Tératogenèse</u>	p.52
8.1.5. <u>Effets sur les composés liposolubles</u>	p.53
8.2. Contre-indication des stanols végétaux : la phytostérolémie	p.54
8.2.1. <u>Définition</u>	p.54
8.2.2. <u>Symptômes</u>	p.55
8.2.3. <u>Physiopathologie</u>	p.55
8.2.4. <u>Consommation de stanols végétaux</u>	p.58
9. INTERET POTENTIEL DES STANOLS VEGETAUX	p.59
9.1. Relation LDL-cholestérol et maladies cardio-vasculaires	p.59
9.2. Stratégie thérapeutique des hypercholestérolémies	p.60
9.2.1. <u>Conduite à tenir</u>	p.60
9.2.2. <u>Seuils d'intervention</u>	p.61
9.2.3. <u>Régime alimentaire</u>	p.61
9.2.4. <u>Traitement médicamenteux</u>	p.62
9.3. Place des stanols végétaux dans la prévention des maladies coronariennes	p.62
10. UTILISATION ACTUELLE DES STANOLS VEGETAUX	p.64
10.1. Incorporation des stanols végétaux dans l'alimentation	p.64
10.2. Aliments enrichis en stanols estérifiés	p.65

10.3. Prise de position des différents organismes internationaux	p.67
CONCLUSION	p.69
ANNEXES	p.71
BIBLIOGRAPHIE	p.74





INTRODUCTION

Les maladies cardio-vasculaires constituent toujours la principale cause de mortalité en Europe et sont à l'origine de près de 170 000 décès chaque année en France.

Les études épidémiologiques ont prouvé de manière irréfutable qu'il existe une relation étroite entre la concentration sérique de LDL-cholestérol et l'incidence des maladies cardio-vasculaires. Il s'agit d'un facteur de risque désormais bien établi.

Cependant, la fréquence des hypercholestérolémies est telle qu'il est indispensable de sélectionner les individus chez qui, le bénéfice du traitement sera le plus important et de privilégier l'approche diététique. La diététique permet de normaliser bon nombre d'hyperlipidémies mineures et de corriger partiellement les autres. Les recommandations officielles, en France, étant de prescrire un traitement médicamenteux après échec de la diététique.

Toutefois, la compliance aux changements au long cours des habitudes alimentaires reste souvent imparfaite. Ainsi, de nouveaux moyens pour améliorer l'intervention diététique visant à diminuer les concentrations de LDL-cholestérol sont donc nécessaires.

L'effet hypocholestérolémiant des *phytostérols* est connu depuis les années 1950. De nombreuses études ont confirmé leur efficacité, mais c'est véritablement en 1995 que l'étude de Tatu *et al.* (68) a focalisé l'attention sur les stanols végétaux. Cette étude montre que les esters de sitostanol incorporés dans une margarine entraînent une réduction du cholestérol total et du LDL-

cholestérol respectivement de 10 % et 14 %, chez des patients présentant une hypercholestérolémie modérée (cholestérol \geq 5,58 mmol/l).

En effet, les stanols végétaux inhibent l'absorption intestinale du cholestérol et réduisent par conséquent les concentrations sériques de cholestérol chez l'animal et chez l'Homme. Cette inhibition est assurée par la grande similitude de leurs propriétés physico-chimiques avec celles du cholestérol.

Par conséquent, les aliments enrichis en stanols estérifiés, récemment commercialisés, constituent un réel progrès dans la prise en charge diététique des patients présentant une hypercholestérolémie.

Notre travail a pour objet de faire le point sur les connaissances scientifiques concernant les stanols végétaux. Il se divise en dix chapitres : le premier fait un bref rappel sur le développement scientifique des stanols estérifiés au cours des cinquante dernières années.

Les chapitres suivants sont consacrés à l'étude des sources végétales de stanols, à leur structure chimique et à leur fonction biologique. Nous aborderons ensuite leur biosynthèse végétale et leur métabolisme chez l'Homme.

Enfin, nous détaillerons leur activité hypocholestérolémiante, leurs effets indésirables et contre-indications, et leur intérêt potentiel dans la stratégie thérapeutique des hypercholestérolémies. Nous terminerons ce travail par leur utilisation actuelle dans l'alimentation.

1. HISTORIQUE

Le développement scientifique et commercial d'aliments enrichis en stanols estérifiés durant les années 1990 est le point culminant de cinquante ans d'investigation scientifique. Cette période de recherche peut être divisée en quatre phases (8).

1.1. Phytostérols à doses élevées

En 1931, Schonheimer conclue, à partir d'études effectuées sur des rats, que les phytostérols ne sont pas absorbés par l'intestin (65). En 1951, Peterson démontre pour la première fois sur un modèle animal l'effet hypocholestérolémiant des phytostérols (52). Dans cette étude, les poussins ayant une alimentation enrichie en cholestérol et en phytostérols, présentaient un taux sérique de cholestérol plus bas que ceux ayant une alimentation enrichie uniquement en cholestérol.

En 1953, Pollak publie la première étude faite sur l'Homme (60) : vingt-six sujets hypercholestérolémiques, prenant une dose journalière de 5 à 7 g de sitostérol, voyaient leur taux sérique de cholestérol réduit de 28 % par rapport à celui des sujets témoins ayant une alimentation habituelle.

Entre 1952 et 1976, de nombreuses études ont testé les propriétés hypocholestérolémiantes des phytostérols. Une réduction du taux sérique de cholestérol de l'ordre de 10 à 20 % est obtenue pour des quantités de phytostérols utilisées variant de 10 à 20 g/jour (8).

1.2. Phytostérols à faibles doses

Dans les années 1970, l'intérêt des phytostérols à doses élevées décroît partiellement pour différents motifs.

D'une part, les effets observés sur le cholestérol sont très variables ; et leur consommation à doses élevées est difficilement admise depuis l'introduction de médicaments hypocholestérolémiants présentant une efficacité plus élevée et une meilleure acceptabilité des patients (8).

D'autre part, une augmentation de leurs concentrations sériques est observée, avoisinant celle rencontrée dans une pathologie dénommée phytostérolémie. Il s'agit d'un désordre génétique rare caractérisé par une augmentation de l'absorption du cholestérol et des phytostérols, entraînant le développement précoce d'une athérosclérose et de maladies coronaires (63).

Cependant, jusqu'au milieu des années 1970, aucune étude n'a évalué l'efficacité hypocholestérolémiante de faibles quantités de phytostérols. C'est en 1977, que Lees *et al.* (33) ont rassemblé pour la première fois les résultats de cinq études ayant évalué les effets des phytostérols sur le cholestérol sérique. Ainsi, la prise de 3 à 6 g/jour de phytostérols entraînait en moyenne une réduction du taux sérique de cholestérol de 12 %, pourcentage similaire à celui obtenu après consommation de 18 g/jour de phytostérols.

De même, une étude sur sept sujets (33), consommant une alimentation enrichie en graisses et en cholestérol, et supplémentée en phytostérols (doses de phytostérols/jour = 0,3 g - 3 g - 9 g), a démontré que la prise de 3 g/jour réduit l'absorption intestinale du cholestérol de 50 % et que l'augmentation à 9 g/jour n'entraîne aucune réduction supplémentaire. Par conséquent, l'absorption du cholestérol est réduite de façon maximale avec 3 g/jour.

1.3. Phytostanols à faibles doses

Le fait que de faibles quantités de phytostérols soient aussi efficaces que des quantités élevées a permis de continuer les recherches sur le potentiel hypocholestérolémiant de ces structures naturelles.

Ainsi, après la publication des résultats des études animales d'Ikeda et Sugano (26) montrant que les phytostanols, dérivés saturés des phytostérols, sont plus efficaces que les phytostérols sur l'inhibition de l'absorption du cholestérol et la réduction du taux sérique de cholestérol, la recherche se porte plus particulièrement sur les phytostanols.

Des études complémentaires chez l'Homme sont conduites, où des observations similaires sont retrouvées. Une étude d'Heinemann *et al.* (24), effectuée sur des sujets hypercholestérolémiques, indique que le sitostérol diminue l'absorption intestinale du cholestérol de 50 % et le sitostanol de 85 %. Ces résultats démontrent une capacité plus élevée des phytostanols à réduire le taux sérique de cholestérol.

Toutefois, les résultats les plus intéressants apparaissent dans une étude effectuée sur des enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale (2). Les taux de cholestérol après une prise journalière de 6 g de phytostérols et de 1,5 g de phytostanols, sont comparés avec ceux obtenus après prise d'une alimentation pauvre en graisses et en cholestérol. Cette étude indique que le LDL-cholestérol est réduit de 20 % par les phytostérols et de 33 % par les phytostanols. Ces données confirment la conclusion précédente.

Cependant, dans une autre étude portant sur trente-trois sujets hypercholestérolémiques suivant un régime alimentaire strict (36), aucune baisse significative du LDL-cholestérol n'a été observée avec 3 g/jour de phytostanols.

Ainsi, pour Mattson *et al.* (36), la forme libre des phytostanols n'est pas la forme optimale facilitant leur incorporation aux micelles, étape au cours de laquelle ils interfèrent avec l'absorption du cholestérol. Ils ont alors proposé les graisses alimentaires comme véhicule effectif pour la dispersion des phytostanols (8).

1.4. Esters de phytostanols à faibles doses

Par conséquent, les investigateurs finlandais ont entrepris, avec l'aide des scientifiques de l'industrie alimentaire, de développer une forme liposoluble des phytostanols (84). De cette collaboration est né un processus d'estérification des phytostanols par des acides gras végétaux.

Ainsi, les esters de phytostanols liposolubles sont incorporés dans des aliments riches en graisses sans aucune modification de leurs propriétés gustatives. Le premier produit commercialisé en 1995 est une margarine, aliment couramment consommé dans les pays occidentaux (8).

Après ingestion et hydrolyse intestinale, seuls les acides gras sont absorbés. Les phytostanols exercent leur pouvoir hypocholestérolémiant en inhibant l'absorption du cholestérol. La prise de 2 à 3 g/jour d'esters de phytostanols permet d'obtenir un effet optimal, soit une réduction de 10 % du cholestérol total et de 15 % du LDL-cholestérol (8).

2. SOURCES VEGETALES DE STANOLS

Le terme générique de *phytostérols* regroupe aussi bien les stérols que les stanols, leurs dérivés saturés.

Ce sont des composés présents uniquement dans la fraction lipidique des végétaux sous forme libre ou plus couramment sous forme estérifiée par liaison à des acides gras. Les *phytostérols* ne peuvent être synthétisés ni par les animaux ni par l'Homme : seule l'alimentation permet leur apport (48).

Néanmoins, il faut noter que les végétaux contiennent de faibles quantités de *phytostérols* et qu'il existe de plus une différence entre les stérols et les stanols puisque ces derniers sont beaucoup moins abondants que leurs dérivés insaturés (53).

Ainsi, le régime occidental type apporte environ 160 à 360 mg de sitostérol et de campestérol, quantité équivalente à celle du cholestérol alimentaire, et 20 à 50 mg de sitostanol (43). Cependant, il existe de grandes variations entre les populations :

- en Angleterre et aux Pays-Bas, la consommation est de 200 mg de *phytostérols* par jour,
- en Finlande et au Japon de 400 mg de *phytostérols* par jour,
- chez les végétariens, de 600 à 800 mg de *phytostérols* par jour (48).

Or à ce niveau de consommation, les stanols n'ont qu'un faible impact sur l'absorption du cholestérol. Leur action bénéfique sur la baisse du cholestérol est en effet maximale pour des apports de 1,5 à 3 g par jour, ce qui est loin des niveaux de consommation usuels (48).

Remarque :

La quantité journalière de *phytostérols* est composée de 80 % de sitostérol, les 20 % restants sont répartis entre le campestérol et le stigmastérol. Les stanols étant présents sous forme de traces (55).

Seulement, en raison de leur rareté, très peu d'études se sont intéressées au recensement des végétaux riches en *phytostérols* (53, 81) et, aucune n'a principalement recherché les stanols (tableau I).

Ainsi, les rares études effectuées sur les produits alimentaires montrent que les meilleures sources de *phytostérols* sont les **huiles végétales** de même que les produits élaborés à base d'huiles végétales tels que les margarines (81).

En effet, la majorité des huiles végétales contiennent entre 100 et 500 mg de *phytostérols* pour 100 g d'huile (81). Parmi les huiles commercialisées, les huiles de riz et de sésame sont exceptionnellement riches en *phytostérols* (respectivement 1745 mg/100 g et 1735 mg/100 g).

Les huiles végétales comestibles subissent normalement un raffinage, à la fin duquel les *phytostérols* sont partiellement extraits. Il est estimé que 2500 tonnes d'huiles végétales sont nécessaires pour produire une tonne de *phytostérols* après raffinage. Enfin, ce type de procédé réduit la teneur en *phytostérols* mais la perte varie en fonction du type d'huile (53).

Les **noix** et les **graines**, en particulier celles de Fabaceae, apportent des doses modérées de *phytostérols*, puisque celles-ci varient entre 20 et 715 mg de *phytostérols* pour 100 g d'éléments consommables. Les graines de tournesol et de sésame correspondent à deux excellentes sources de *phytostérols*, respectivement 534 mg/100 g et 714 mg/100 g (81).

Aliments	Stérols totaux	B-sitostérol	Campestérol	Stigmastérol
Huiles				
Olive	232	202	7	3
Riz	3225	1745	658	252
Sésame	2950	1735	661	245
Soja	327	183	68	64
Tournesol	725	465	69	75
Graines				
Amande	143	122	5	3
Marron	22	18	2	2
Pistache	108	90	6	2
Sésame	714	443	91	78
Tournesol	534	349	61	75
Légumes				
Carotte	12	7	1	3
Haricot	15	5	1	9
Pomme de terre	12	8	3	1
Radis	34	22	6	-
Tomate	7	3	1	3
Fruits				
Ananas	6	4	1	-
Banane	16	11	2	3
Cerise	12	12	-	-
Citron	12	8	2	1
Orange	24	17	4	2

Tableau 1 : Quantités de phytostérols présentes dans les aliments courants.(exprimées en mg pour 100 g d'éléments consommables) (53).

Les **fruits** et les **légumes** contiennent en général de faibles quantités de *phytostérols* : le sitostérol étant majoritaire (81). Pour la plupart, le stigmastérol et le campestérol ne sont pas détectés.

En raison des doses de stanols nécessaires à l'effet hypocholestérolémiant et des très faibles quantités retrouvées chez les végétaux, les industriels ont choisi d'exploiter les végétaux riches en stérols. Ainsi, l'extraction des stérols

est suivie d'une hydrogénation afin de produire des stanols. Par conséquent, aucune source végétale riche en stanols n'est exploitée du fait de leur très faible rentabilité. Actuellement, deux sources végétales de *phytostérols* sont exploitées industriellement dont la principale est l'**insaponifiable de l'huile de soja** (*Glycine soja* Siebold & Zucc., Fabaceae) (7).

Le soja, *Glycine max* (L.) Merr., appartient à la famille des Fabaceae. Cette petite plante herbacée annuelle ressemble à un haricot, avec des feuilles isolées et trifoliolées, un peu duveteuses, des fleurs lilas, des gousses oblongues et velues, marquées par un ou plusieurs étranglements qui logent généralement quatre graines ovoïdes, lisses, de couleur blanche, jaune, rouge, brune selon la variété culturale (figure 1).

L'insaponifiable de l'huile de soja renferme des phytostérols en quantités importantes : β -sitostérol (47-59 %), stigmastérol (17-19 %) et campestérol (19-23 %) (7).



Glycine soja Siebold et Zucc.
Soja

Figure 1 : Le Soja, une plante riche en *phytostérols* (7).

La seconde source de *phytostérols* exploitée correspond au "*tall-oil*". Il s'agit d'un résidu du traitement alcalin des bois de résineux (*Pinus spp.*, Pinaceae) pour l'obtention de la pâte à papier (7). "La pulpe utilisée en papeterie est le plus souvent obtenue par cuisson du bois : les vapeurs de cuisson, condensées, fournissent l'essence de térébenthine et par ailleurs, les eaux résiduelles conduisent à l'huile de pin brute ("*tall-oil*") qui fournira des acides gras, du sitostérol et de la colophane ("*tall-oil rosin*")" (7).

Cet extrait huileux de bois de pin contient une proportion plus élevée de stanols, principalement du β -sitostanol, que les huiles végétales. Il faut noter que de façon approximative, 2500 tonnes de bois sont nécessaires pour produire une tonne de *phytostérols* (53).

D'autres sources de *phytostérols* peuvent, le cas échéant, être exploitées : l'huile de graine de coton (*Gossypium spp.*, Malvaceae) où le sitostérol est très largement majoritaire, ainsi que les matières cireuses de la canne à sucre (*Saccharum officinarum L.*, Poaceae) (7).

3. STRUCTURE CHIMIQUE DES STANOLS VEGETAUX

Plus d'une quarantaine de *phytostérols* ont été identifiés, et certains végétaux contiennent jusqu'à une vingtaine de stérols différents. Ils ont tous une structure chimique apparentée au cholestérol (figure 2), stérol prédominant chez les animaux (53).

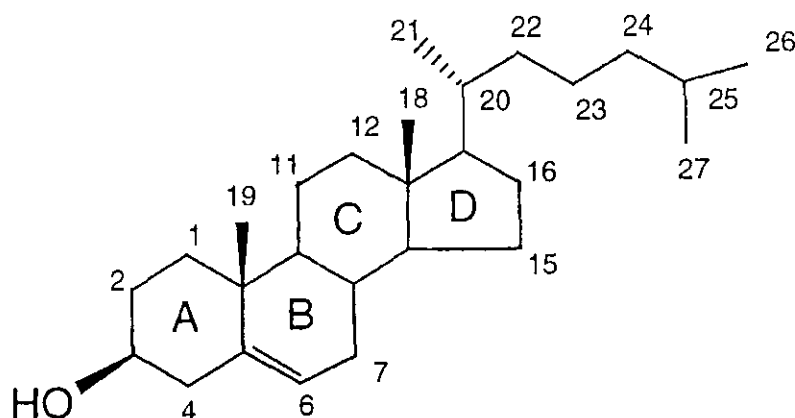


Figure 2 : Structure chimique du cholestérol (48).

Les *phytostérols* sont donc formés d'un noyau de base stéroïdique, ou perhydro-cyclopentano-phénanthrène : celui-ci est composé de trois cycles hexagonaux en position phénanthrénique (A, B, C) et d'un cycle pentagonal (D). Ils possèdent aussi une double liaison sur le cycle B en Δ^5 .

Un premier groupement *méthyle* se situe sur le carbone 10 et un second sur le carbone 13.

Ils possèdent également une chaîne latérale ramifiée composée de huit atomes de carbone qui est greffée sur le cycle D au niveau du carbone 17 ainsi qu'un groupement *hydroxyle* sur le carbone 3 du cycle A. Ce groupement

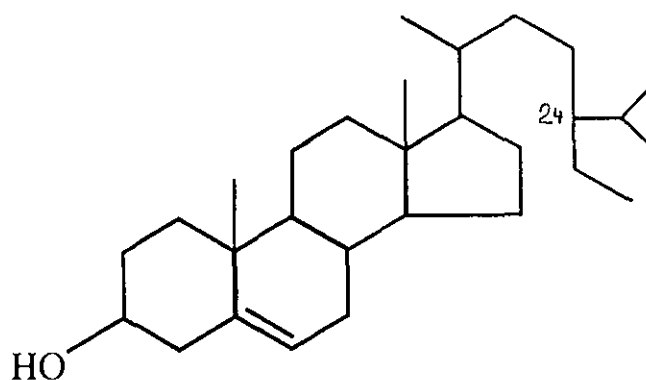
hydroxyle peut être soit estérifié par un acide gras, soit lié à un sucre de manière à former respectivement un stéride ou un glucoside.

Les quatre cycles forment un système plat en raison de jonctions inter-cycles en position *trans*. Les deux groupements *méthyle*, le groupement *hydroxyle* et la chaîne latérale se trouvent au-dessus du plan, en position *cis* par rapport au groupement *méthyle* en C-10 : ils présentent ainsi une configuration β .

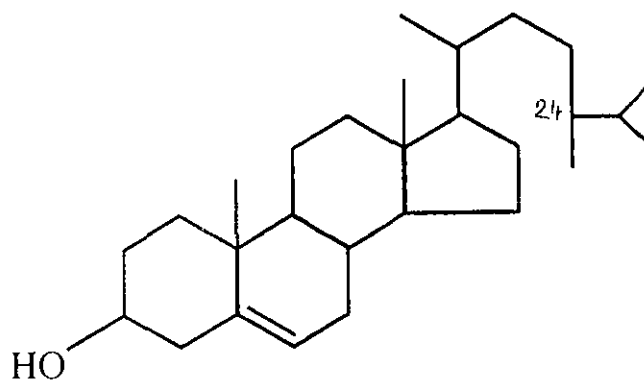
Les formes les plus répandues de **phytostérols** (figure 3) correspondent au sitostérol (A), au campestérol (B) et au stigmastérol (C) (43).

Ils diffèrent uniquement du cholestérol par la présence, au niveau du carbone 24 de la chaîne latérale, d'un groupement *éthyle* pour le sitostérol (A) et par celle d'un groupement *méthyle* pour le campestérol (B). Quant au stigmastérol (C), il possède la même structure chimique que le sitostérol avec une double liaison supplémentaire en Δ^{22} (48).

(A) Sitostérol



(B) Campesterol



(C) Stigmasterol

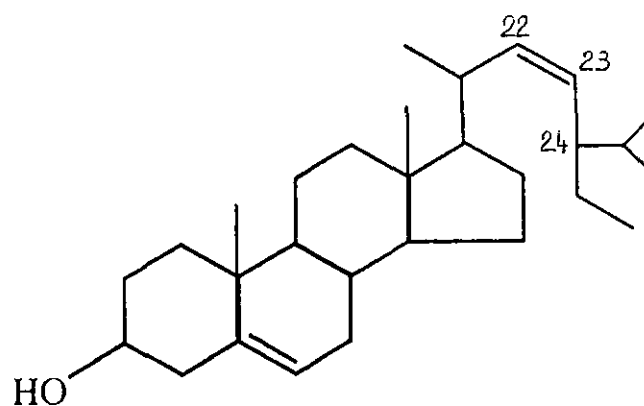
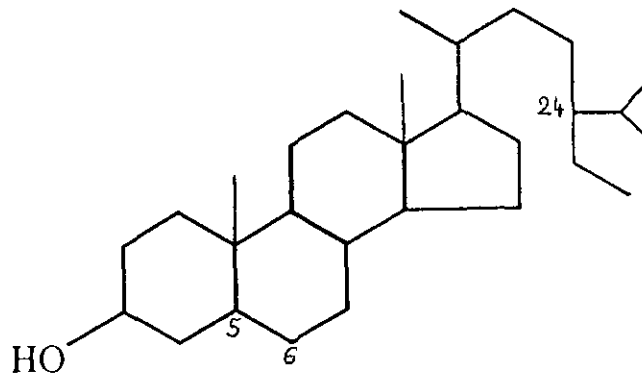


Figure 3 : Structures chimiques des stérols insaturés, sitostérol (A), campesterol (B) et stigmasterol (C) (48).

Découverts plus récemment (1975), les **phytostanols** (figure 4) sont les dérivés hydrogénés des phytostérols. Les plus importants sont le sitostanol (D) et le campestanol (E) (43).

Ils diffèrent de la structure chimique de leurs parents, respectivement le sitostérol (A) et le campestérol (B), par la saturation de la double liaison en Δ^5 (48).

(D) Sitostanol



(E) Campestanol

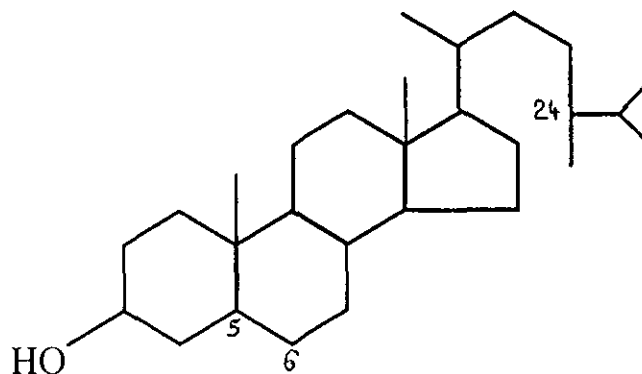


Figure 4 : Structures chimiques des stérols saturés, sitostanol (D) et campestanol (E) (48).

4. FONCTION BIOLOGIQUE DES STANOLS VEGETAUX

Les *phytostérols* ont probablement une fonction cellulaire chez les végétaux similaire à celle du cholestérol chez les animaux ou chez l'Homme. Les études indiquent qu'ils possèdent trois rôles principaux (53).

- Les *phytostérols* sont des molécules amphiphiles présentes dans toutes les cellules végétales. Ils constituent le composant fondamental des membranes cellulaires : une part importante des *phytostérols* est en effet utilisée pour la constitution de la couche lipidique des membranes plasmiques.

Ils sont principalement retrouvés au niveau de la membrane externe des mitochondries et de celle du réticulum endoplasmique.

- Les *phytostérols* régulent également la fluidité des membranes, jouant probablement un rôle dans leur adaptation aux variations de température. Les propriétés des membranes sont donc déterminées par la proportion des différents *phytostérols*.

Une étude sur membrane isolée a montré d'une part, que la chaîne latérale des *phytostérols* s'étend dans la partie hydrophobe de la membrane et interagit avec les chaînes d'acides gras des phospholipides de façon à limiter leur mouvement et d'autre part, que le groupement *hydroxyle* libre en C-3 constitue un facteur important, permettant des interactions spécifiques avec les phospholipides et les protéines membranaires.

- Les *phytostérols* constituent les précurseurs des hormones végétales, dénommées brassinostéroïdes. Ces hormones interviennent chez les végétaux, dans les processus de prolifération et de différenciation cellulaires.

Par conséquent, les *phytostérols* se retrouvent en quantités importantes dans les noix et les graines. En effet, une synthèse active de *phytostérols* s'observe pendant la phase de germination des graines de même qu'une décroissance progressive de leur synthèse en fin de maturation.

Des rôles annexes ont été mis à jour par les différentes études, tels que la réduction de la perméabilité membranaire, la modulation de l'activité de l'ATP-ase, etc. ... (53). Cependant, des travaux supplémentaires seront nécessaires pour définir en détail ces mécanismes.

5. SYNTHÈSE VÉGÉTALE DES STANOLS

Chez les végétaux, la voie de biosynthèse des *phytostérols* est assurée par une trentaine de réactions enzymatiques. Elle peut être divisée en quatre étapes dont les trois premières sont identiques à la biosynthèse du cholestérol chez les mammifères, seule la dernière diffère (53).

Les *phytostérols* sont exclusivement synthétisés dans le cytoplasme (figure 5).

- La première étape correspond à la synthèse du **mévalonate** à partir de l'acétyl-CoA.

Au départ, deux molécules d'acétyl-CoA se condensent pour former l'acétoacétyl-CoA. Puis ce composé se condense avec une autre molécule d'acétyl-CoA pour former l'HMG-CoA, réaction catalysée par l'HMG-CoA synthétase (1). L'HMG-CoA est ensuite transformée en mévalonate par une réduction en deux étapes, en présence de NADPH et de l'HMG-CoA réductase (2).

- La seconde étape est la formation des **unités isopréniques** à partir de mévalonate par perte de CO₂.

Le mévalonate est phosphorylé par l'ATP avec formation de plusieurs intermédiaires phosphorylés actifs. Par décarboxylation, l'unité isoprénique active à cinq atomes de carbone est transformée en isopentényl pyrophosphate.

- Dans la troisième étape, six unités isopréniques se condensent pour former un intermédiaire, le **squalène**.

Au cours de cette étape, il y a condensation de trois molécules d'isopentényl pyrophosphate avec formation de farnésyl pyrophosphate. Deux

molécules de farnésyl pyrophosphate se condensent en joignant leur extrémité pyrophosphate dans une réaction où un pyrophosphate est d'abord éliminé avec formation du présqualène pyrophosphate, suivie par une réduction en présence du NADPH, accompagnée de l'élimination du radical phosphorylé restant. Le composé obtenu est le squalène (3).

- Enfin, au cours de la quatrième étape, le squalène se cyclise pour former les *phytostérols*.

Le squalène est dans un premier temps transformé en 2,3-époxy-squalène par la squalène-époxydase. Puis cette molécule se cyclise pour former le cycloarténol (4), qui se trouve, après plusieurs réactions enzymatiques, converti en Δ^5 -24 α -alkyl stérols : sitostérol, campestérol et stigmastérol (5).

La biosynthèse des *phytostérols*, post-squalène, est régulée par une étape limitante qui correspond à la méthylation du cycloarténol en cycloeucalénol par la SMT1 ou cycloarténol C-24 méthyl transférase. De même, la conversion du cycloarténol en sitostérol et en stigmastérol (24-éthyl stérols) implique deux méthylations catalysées par la SMT2 ou SAM-24-méthylène lophenol-C-24-méthyl transférase.

Chez les végétaux, les **stanols**, sitostanol et campestanol, sont formés à partir des stérols par saturation de la double liaison en Δ^5 . Les végétaux fabriquent tous les *phytostérols* en quantités variables mais toujours avec une prédominance des stérols par rapport aux stanols.

Ainsi, seule cette dernière étape diffère de la biosynthèse du cholestérol puisque dans le règne animal, le squalène se cyclise pour former le lanostérol qui, après perte de trois groupements *méthyle*, forme le cholestérol.

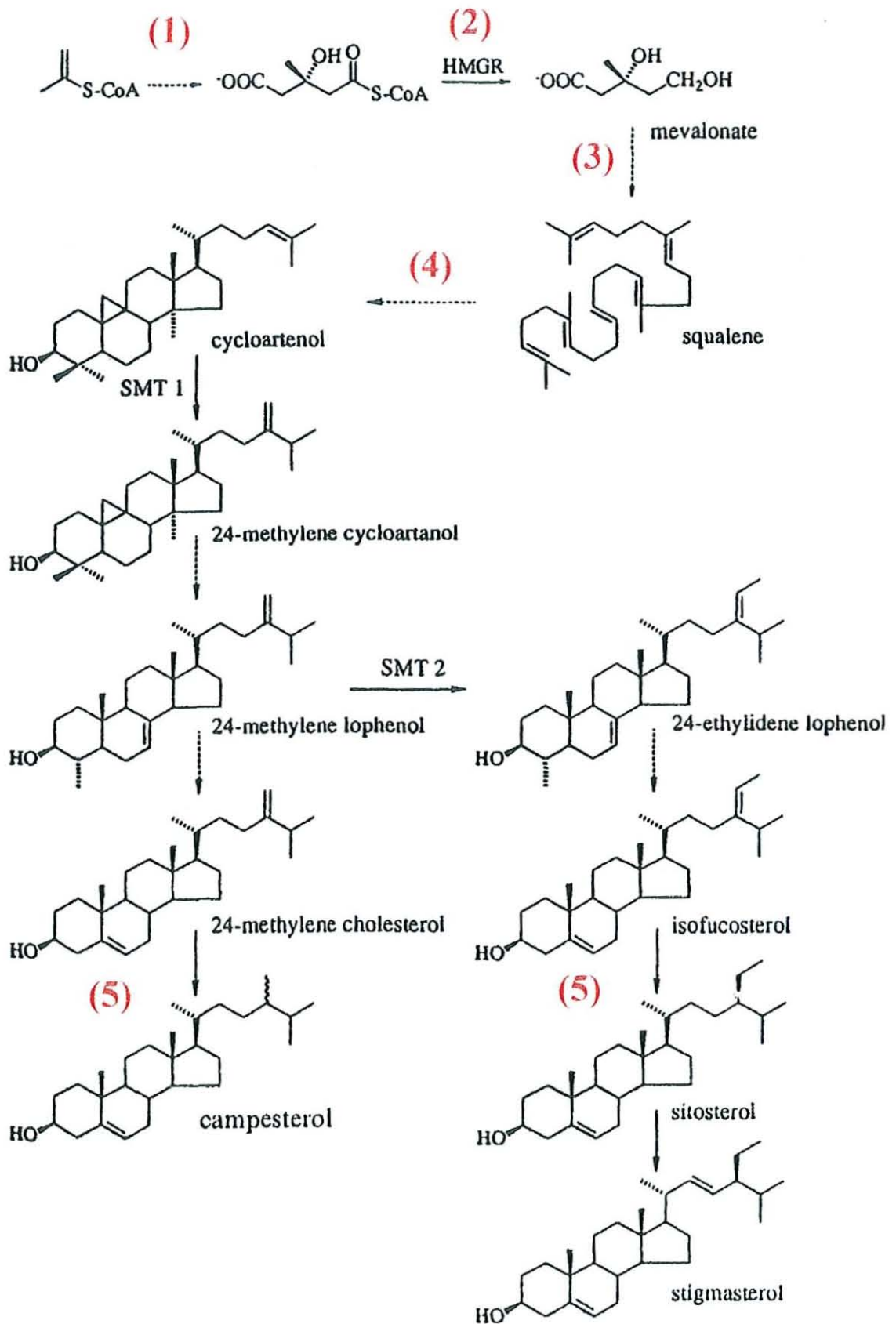


Figure 5 : Synthèse des *phytostérols* (53).

6. PHARMACOCINETIQUE DES STANOLS VEGETAUX

Malgré une structure chimique très similaire à celle du cholestérol, les stanols végétaux présentent un métabolisme différent chez l'Homme.

6.1. Hydrolyse intestinale des esters de stanols végétaux

Au cours de la digestion, les stanols conjugués (stérides ou glucosides) sont rapidement hydrolysés dans la partie supérieure de l'intestin par la cholestérol-estérase pancréatique puis sont transférés dans la phase micellaire. Ainsi, la moitié des esters de stanols est hydrolysée dans les cinquante premiers centimètres de l'intestin (53). Cependant, ce mécanisme n'a pas été totalement étudié chez l'Homme.

Cette hydrolyse apparaît très efficace car, chez des patients colectomisés consommant 2 g de stanols estérifiés, 90 % des stanols sont retrouvés sous forme libre (39).

6.2. Absorption intestinale des stanols végétaux

6.2.1. Taux d'absorption

Le cholestérol est absorbé au niveau intestinal de façon importante (entre 20 et 80 %) alors que l'absorption des *phytostérols* est très limitée. En effet, les études cliniques ont montré que chez l'Homme et les animaux, seulement 5 % des *phytostérols* ingérés sont absorbés (43).

Toutefois, il existe parmi les *phytostérols* des différences de taux d'absorption. Ces variations sont consécutives aux structures chimiques distinctes entre stérols et stanols.

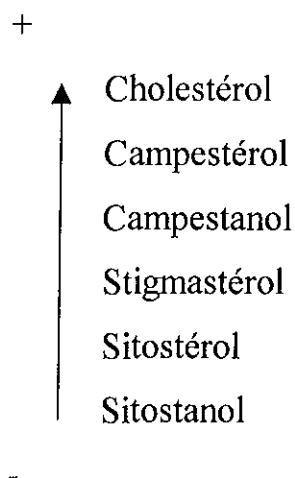
- D'une part, plus la chaîne carbonée latérale est longue (nombre élevé de carbones) ou complexe (groupements ou doubles liaisons supplémentaires), plus le *phytostérol* est hydrophobe et moins il est absorbé au niveau intestinal (48).

Ainsi, le sitostérol, qui possède un groupement *éthyle*, est moins absorbé que le campestérol, qui lui possède un groupement *méthyle*. De même, le stigmastérol, qui diffère du sitostérol par la présence d'une double liaison supplémentaire en Δ^{22} , est moins absorbé que ce dernier.

- D'autre part, la saturation de la double liaison en Δ^5 confère une limitation supplémentaire à l'absorption (48).

Ainsi, le sitostanol est pratiquement non absorbé alors que le sitostérol est absorbé à un faible degré. Il en est de même pour le campestanol, qui est très peu absorbé par rapport au campestérol.

Pourcentage d'absorption (du plus faible au plus élevé) :



Pour illustrer ces données, Heinemann *et al.* (24) ont mesuré les taux d'absorption intestinale du cholestérol et des différents *phytostérols* chez des hommes sains, en utilisant le sitostanol comme marqueur non absorbable, au cours d'une perfusion intestinale. Tandis que Lütjohann *et al.* (35) ont utilisé une prise orale continue d'un isotope radio-marqué.

Les résultats sont regroupés dans le tableau II.

Méthode	Absorption (%)					
	Cholestérol	Cholestanol	Campestérol	Campestanol	Sitostérol	Stigmastérol
Perfusion intestinale	31,2 ± 9,1	6,7 ± 6,2	9,6 ± 13,8	12,5 ± 4,8	4,2 ± 4,2	4,8 ± 6,5
Prise continue d'isotope	45 ± 2	ND	19 ± 1	ND	6 ± 1	ND

ND = "not determined" (non effectués).

Tableau II : Absorption des *phytostérols*, relative au sitostanol, mesurée par perfusion intestinale (24) chez dix volontaires et par prise continue d'isotope (35) chez trois volontaires.

Remarque :

L'absorption des différents *phytostérols* est généralement plus importante dans la seconde étude. Cette différence semble due au fait que la méthode utilisant la perfusion intestinale mesure uniquement le taux d'absorption sur un segment d'intestin alors que la prise continue d'isotope reflète l'absorption sur l'intestin en totalité (77).

Les deux méthodes confirment clairement que l'absorption du cholestérol est plus importante que celle des stérols et des stanols végétaux et que le cholestanol, le dérivé saturé du cholestérol, est moins absorbé que ce dernier, conclusion déjà relatée par Bhattacharyya (3).

De même, l'étude conclue que le campestérol est absorbé de façon plus importante que le sitostérol mais aussi que la saturation de la double liaison en $\Delta 5$ entraîne des réductions supplémentaires des taux d'absorption puisque le sitostanol est moins absorbé que le sitostérol (77).

Toutefois, l'absorption du campestanol est plus importante que celle de son dérivé insaturé, le campestérol car, dans les conditions de l'étude, le campestanol ne subit pas l'influence du sitostanol au niveau intestinal (cf. paragraphe 6.2.2.).

6.2.2. Interaction campestanol/sitostanol

Xu *et al.* (91) ont récemment étudié l'absorption et la distribution du campestanol radio-marqué, après administration orale et injection intraveineuse, chez des lapins consommant quotidiennement 150 g d'aliments. Leur nourriture est soit pauvre en stanols végétaux, soit supplémentée par 125 mg/jour de campestanol et 175 mg/jour de sitostanol.

Deux méthodes de calcul du pourcentage d'absorption ont permis d'obtenir les résultats suivants.

- La première méthode donne des résultats représentant l'absorption à un moment donné de la journée. Ainsi, le pourcentage d'absorption du campestanol

est similaire dans les deux groupes de lapins, respectivement 11,6 % avec une alimentation habituelle et 8,1 % pour une alimentation supplémentée en stanols.

Cependant, ce pourcentage représente l'absorption du campestanol en l'absence de compétition au niveau intestinal entre stérols et stanols (91).

- La seconde méthode, mesurant l'absorption sur 24 heures, indique par contre que 3 % du campestanol ingéré est absorbé au cours d'une alimentation pauvre en stanols. Alors qu'une alimentation supplémentée en campestanol et en sitostanol entraîne une réduction de l'absorption du campestanol, quantifiée à 0,3 % du campestanol ingéré (91).

Par conséquent, il semble que le sitostanol présent en quantités importantes dans l'intestin entre en compétition avec le campestanol, réduisant son absorption (91).

Cette compétition peut s'exercer à différentes étapes de l'absorption du campestanol :

- Les esters de sitostanol déplacent les esters de campestanol des micelles, empêchant leur hydrolyse par la cholestérol-estérase pancréatique (91). Or seules les formes non estérifiées peuvent être absorbées par l'intestin.
- Les esters de sitostanol interfèrent directement au niveau de la cholestérol-estérase pancréatique, réduisant l'hydrolyse des esters de campestanol (91).
- Après hydrolyse des esters, le sitostanol libre interfère avec l'assimilation du campestanol libre par les entérocytes (91).

- Dans les entérocytes, le sitostanol bloque de façon compétitive l'estérification du campestanol par l'acétyl-cholestérol acyltransférase (ACAT), étape nécessaire à son incorporation aux chylomicrons (91).

6.2.3. Facteurs limitant l'absorption intestinale des stanols végétaux

La combinaison de plusieurs facteurs permet d'expliquer les différences de taux d'absorption entre les *phytostérols*.

6.2.3.1. *La lipophilie*

Le sitostanol avec son groupement *éthyle* et sa double liaison en $\Delta 5$ est plus hydrophobe que le campestanol et les autres *phytostérols*. Cette propriété lui confère une forte affinité pour les micelles mais également une faible capacité à les saturer (63).

Au cours d'une alimentation enrichie en stanols estérifiés, le sitostanol représente le principal stanol présent dans l'intestin ($\approx 70\%$). Ainsi, il déplace préférentiellement le campestanol et le cholestérol des micelles, réduisant davantage leur absorption (63).

6.2.3.2. *L'entrée dans les entérocytes*

Child et Kuksis (9) suggèrent que la bordure en brosse des entérocytes exclue de manière sélective les *phytostérols* par rapport au cholestérol. En effet, les entérocytes semblent reconnaître les groupements *méthyle* et *éthyle* présents sur la chaîne latérale des *phytostérols* : leur entrée est donc refusée alors que celle du cholestérol est facilitée (63).

6.2.3.3. *L'estérification par l'acétyl-cholestérol acyltransférase (ACAT)*

Des études animales conduites par Kuksis et Huang (30) ont montré que pratiquement tout le cholestérol présent dans les chylomicrons se trouve sous forme estérifiée, alors que les *phytostérols* sont présents principalement sous forme libre.

Apparemment, les groupements *méthyle* et *éthyle* présents sur la chaîne latérale des *phytostérols* empêchent leur estérification par l'ACAT, ralentissant davantage leur absorption intestinale (63).

6.3. Transport et distribution des stanols végétaux

Malgré leur très faible absorption intestinale, les stanols présents dans la circulation sanguine sont transportés avec les esters de cholestérol et les triglycérides dans les chylomicrons (48). Après action de la lipoprotéine-lipase, ils sont transférés dans les particules *remnantes*, qui les transportent jusqu'au foie.

Comme le cholestérol, les stanols végétaux sont des composés lipophiles : ils sont donc transportés dans la circulation sanguine post-hépatique par des lipoprotéines sous forme libre ou estérifiée (53). Les études ont montré que chez les rats, les lipoprotéines HDL sont les transporteurs majeurs des stanols alors que chez l'Homme, il s'agit des lipoprotéines LDL (56).

Les études animales conduites par Sanders *et al* (64) ont montré que les stanols absorbés sont accumulés préférentiellement dans certains tissus. Le foie,

les glandes surrénales, les ovaires et l'épithélium intestinal présentent des taux élevés et stables de stanols.

6.4. Biotransformations des stanols végétaux

6.4.1. Hépatiques

Chez l'Homme, à l'inverse du cholestérol, les stanols ne sont pas convertis en acides biliaires : ils sont excrétés très rapidement dans la bile sans modification chimique et sous forme libre (77).

Toutefois, certaines études ont indiqué des biotransformations notamment, une étude animale chez le rat a montré la formation d'acides biliaires en C21 à partir des *phytostérols* (56).

6.4.2. Intestinales

Dans le gros intestin, les bactéries intestinales métabolisent le cholestérol et les stérols végétaux en saturant la double liaison en Δ^5 (77). Les métabolites ainsi formés sont : le coprostanol, le coprostanone, et les dérivés *méthyl* et *éthyl* du coprostanol et du coprostanone.

Par contre, au cours du transit intestinal, les bactéries n'ont aucun effet sur les stanols végétaux, ils sont alors excrétés dans les fèces sous forme inchangée (53).

6.5. Elimination extra-corporelle des stanols végétaux

Les stanols non absorbés sont excrétés sous forme inchangée dans les fèces (53).

Quant aux stanols absorbés par l'intestin, lorsque les particules *remnantes* sont captées par le foie, ils sont éliminés dans la bile sans aucune modification chimique, avec une plus grande efficacité et une plus grande rapidité que le cholestérol (56). Par conséquent, leur demi-vie dans la circulation sanguine est relativement courte par rapport à celle du cholestérol (56).

Ainsi, l'élimination des stanols, par voies biliaire et fécale, est extrêmement efficace puisqu'elle conduit à une excrétion totale des stanols consommés (53).

7. PHARMACODYNAMIE DES STANOLS VEGETAUX

7.1. Absorption du cholestérol

Le cholestérol présent dans la lumière intestinale provient principalement de la synthèse endogène hépatique (80 %) et de sources alimentaires (20 %).

Son absorption intestinale est un processus complexe, pouvant être divisé en trois étapes majeures (figure 6).

La première étape est la **solubilisation du cholestérol dans les micelles** (56). En effet, sa solubilité dans un système aqueux tel que le chyme intestinal est faible, son absorption dépend de la formation de micelles (mélange de cholestérol libre, de sels biliaires, de phospholipides, de monoglycérides et d'acides gras libres), qui le transportent à travers la couche aqueuse, interphase entre la lumière intestinale et les entérocytes.

Les micelles fonctionnent comme des détergents, en facilitant non seulement la solubilisation du cholestérol mais également son transport jusqu'aux cellules de la muqueuse intestinale. Le cholestérol ne peut être absorbé que lorsqu'il est solubilisé : ainsi, seulement 35 à 70 % du cholestérol intestinal est absorbé. Les micelles ne sont pas absorbées sous forme intacte mais leurs composants sont captés par les entérocytes selon des taux variables.

La seconde étape est le **passage du cholestérol des micelles aux entérocytes** (56). Le mécanisme par lequel le cholestérol micellaire traverse la bordure en brosse reste inconnu. Il semble s'agir d'une diffusion passive, car

aucune protéine spécifique du transport des stérols responsable de l'absorption intestinale active du cholestérol n'est connue.

Enfin, la troisième étape est l'**estérification du cholestérol** dans les cellules de la muqueuse intestinale (56). Le cholestérol intracellulaire est par la suite estérifié par une enzyme, l'ACAT, empêchant ainsi la diffusion et le transport de sa forme libre vers la lumière intestinale.

Pour finir, les esters de cholestérol sont incorporés dans les chylomicrons, qui sont sécrétés dans le système lymphatique et transportés par la circulation sanguine jusqu'au foie.

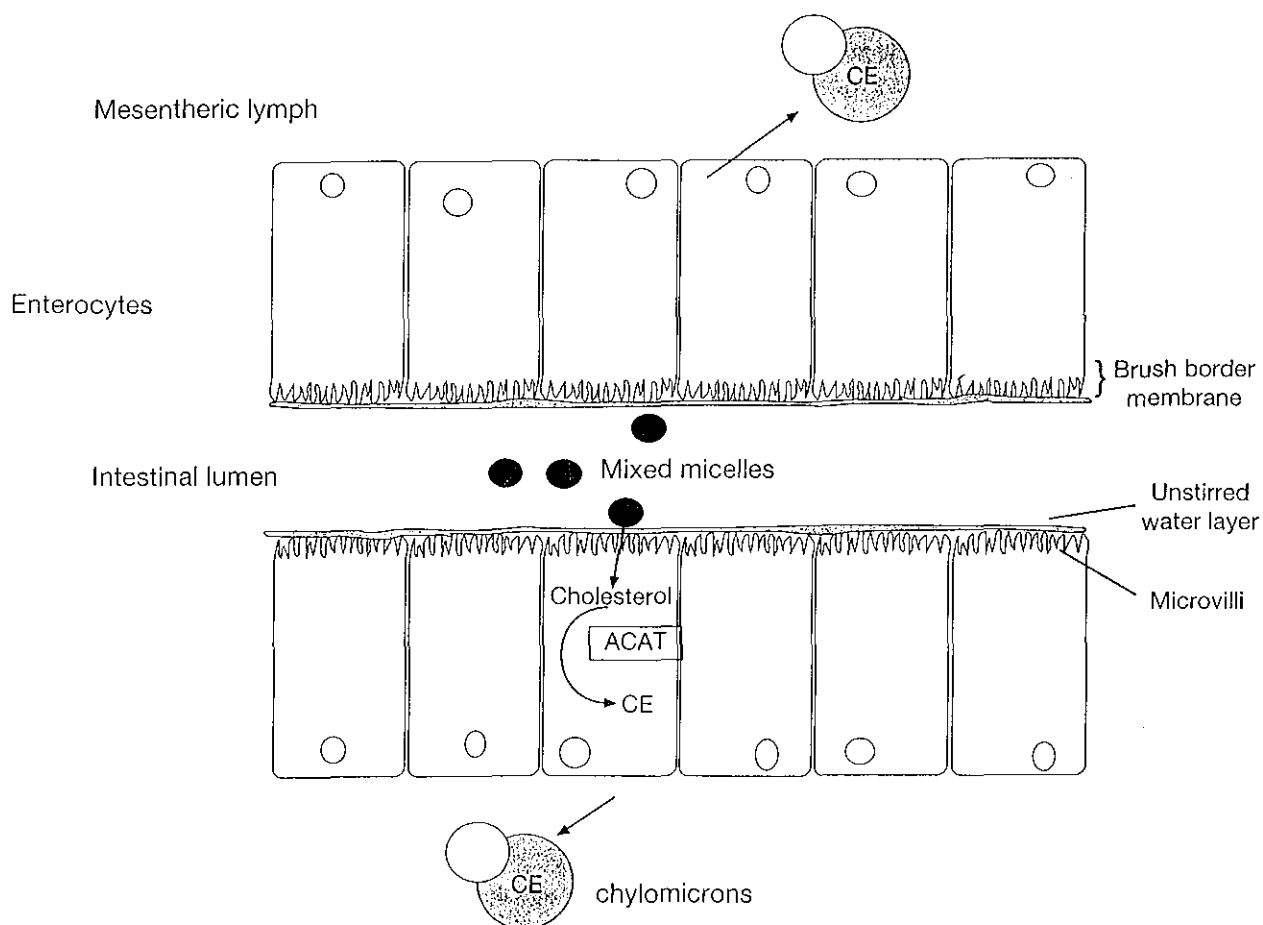


Figure 6 : Absorption gastro-intestinale du cholestérol (56).

CE = cholestérol estérifié

ACAT = acétyl-cholestérol acyltransférase

7.2. Mécanisme d'action des stanols végétaux

Les stanols végétaux diminuent les concentrations plasmatiques de cholestérol total et de LDL-cholestérol par inhibition de l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire et biliaire chez l'animal et chez l'Homme (56) :

- en diminuant sa captation, en particulier la solubilité du cholestérol dans les micelles intestinales,
- en augmentant son excrétion par la bile.

Cette inhibition est assurée par la grande similitude de leurs propriétés physico-chimiques avec celles du cholestérol (48).

Les scientifiques ont pensé dans un premier temps que les stanols empêchaient l'estérification du cholestérol par l'ACAT dans les entérocytes, étape nécessaire à son incorporation dans les chylomicrons. Or des études récentes ont montré que l'activité de l'ACAT n'était pas affectée en présence de stanols (48).

Or le mécanisme d'action par lequel les stanols inhiberaient l'absorption du cholestérol serait comparable à celui de la néomycine, qui précipite les stérols micellaires, diminue l'absorption du cholestérol et abaisse les concentrations de cholestérol plasmatique (48). Ainsi, l'absorption du cholestérol pourrait être inhibée par les stanols selon deux mécanismes : la précipitation du cholestérol d'une part et l'augmentation de son excrétion fécale d'autre part (figure 7).

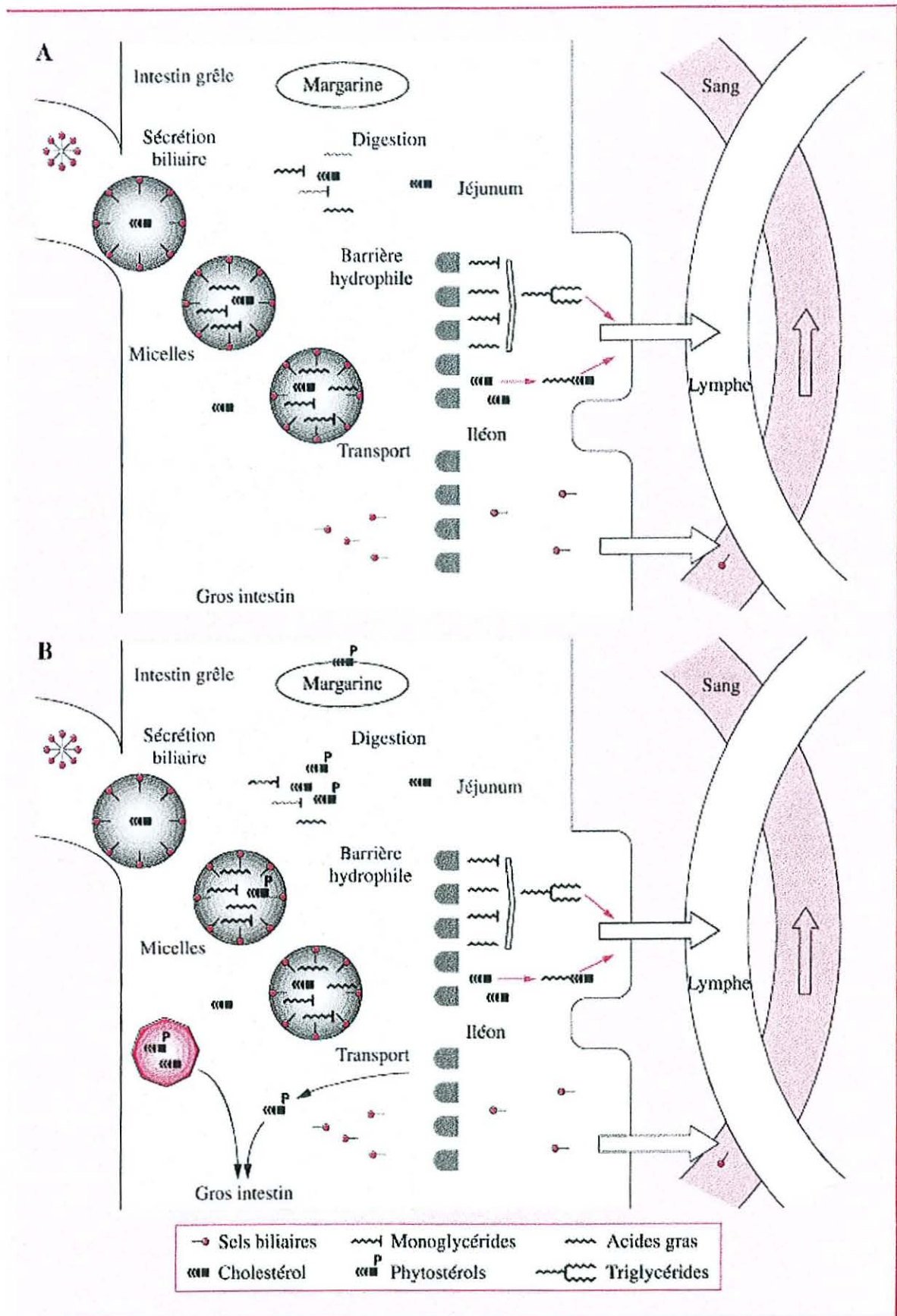


Figure 7 : Influence des *phytostérols* (B) sur l'absorption du cholestérol (A) (48).

7.2.1. Compétition entre le cholestérol et les stanols végétaux pour l'incorporation dans les micelles

De part leur structure chimique très similaire à celle du cholestérol, les stanols, lorsqu'ils cohabitent en quantités suffisantes ($\approx 2-3$ g) dans la lumière intestinale, entrent en compétition avec le cholestérol pour la formation des micelles : ils empêchent sa solubilisation, nécessaire à son absorption et interfèrent ainsi directement sur son incorporation dans les cellules intestinales (48).

De plus, comme l'absorption des stanols est extrêmement faible, ils restent plus longtemps à l'intérieur des micelles intestinales, empêchant d'autant plus la solubilisation du cholestérol (48).

Par cette compétition, la quantité de cholestérol absorbé au niveau de l'intestin est diminuée (48).

7.2.2. Précipitation du cholestérol par les stanols végétaux

Les concentrations en stérols augmentent donc dans la lumière intestinale, finissent par atteindre un seuil critique, précipitent et forment des cristaux, qui ne peuvent plus être absorbés. C'est la voie qu'emprunte le cholestérol en présence de stanols (48). Par conséquent, les stanols et le cholestérol non absorbé restent dans le tractus intestinal et sont éliminés dans les fèces.

De plus, quand ils sont en présence l'un de l'autre, ils empêchent mutuellement leur solubilisation respective. Ainsi, une augmentation importante de la quantité de stanols entraîne une diminution de la solubilité du cholestérol et provoque une augmentation de sa précipitation et de son excrétion fécale (48).

La consommation de stanols augmente non seulement l'élimination des stérols neutres dans les fèces mais également l'élimination fécale du cholestérol

endogène. La prise de 1,5 g/jour de sitostanol associée à un régime apportant moins de 200 mg de cholestérol par jour, chez des enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale, augmente l'excrétion fécale des stérols neutres de 88 % (48).

7.3. Conséquence de la diminution de l'absorption du cholestérol

L'inhibition de l'absorption intestinale du cholestérol diminue l'afflux du cholestérol alimentaire dans le foie, entraînant une diminution de la sécrétion du VLDL-cholestérol, et en conséquence une diminution du LDL-cholestérol (48).

En revanche, la diminution de l'afflux hépatique du cholestérol induit une augmentation de sa biosynthèse hépatique, mise en évidence par l'augmentation du taux sérique de ses précurseurs (lathostérol et desmostérol), pour compenser la perte du cholestérol dans les fèces (48). Cependant, cette compensation n'est pas totale.

L'effet net de la diminution du cholestérol hépatique est la stimulation de la synthèse des récepteurs LDL, processus qui conduit à la diminution effective de la concentration de LDL-cholestérol circulant (48).

Toutefois, il peut y avoir une certaine variabilité dans la réponse à la réduction de l'afflux hépatique de cholestérol. Certains individus peuvent combler la plupart du cholestérol perdu par une biosynthèse hépatique très augmentée, de sorte qu'il s'ensuit seulement une faible augmentation de la synthèse des récepteurs LDL et ainsi, seulement une diminution mineure du LDL-cholestérol. Au contraire, d'autres individus ont une réponse compensatoire lente, suivie d'une stimulation marquée de la synthèse des

récepteurs LDL, résultat d'une baisse importante de la concentration plasmatique de LDL-cholestérol (48).

7.4. Effets des stanols végétaux sur les lipides

Les stanols réduisent les concentrations sériques de cholestérol total et de LDL-cholestérol, respectivement de 15 % et de 20 % (53).

Plusieurs mécanismes sont responsables de ces résultats :

- une réduction de l'absorption intestinale du cholestérol (- 45 %),
- une augmentation de son excrétion dans les fèces (+ 32 %),
- une augmentation de sa sécrétion biliaire (+ 10 %),

malgré une stimulation de sa biosynthèse hépatique (+ 15 %) (53).

Par contre, les stanols n'ont pas d'impact sur les autres lipoprotéines : en particulier, les taux de triglycérides ne varient (43).

De même, ils n'affectent pas le HDL-cholestérol (53), bien que certaines études aient montré une augmentation de sa concentration (+ 11%) (43). Ce constat est très intéressant car, à l'inverse des stanols, un régime alimentaire hypocholestérolémiant entraîne une réduction du HDL-cholestérol, le « bon cholestérol ». En conséquence, le rapport LDL-cholestérol/HDL-cholestérol est diminué, entraînant une réduction potentielle de l'athérogénicité des lipoprotéines (48).

Seule la concentration d'apoB est réduite, dans les mêmes proportions que le LDL-cholestérol (- 5-6 %), car les lipoprotéines LDL en sont les principaux transporteurs (19).

7.5. Effets des stanols végétaux sur les autres stérols

7.5.1. Phytostérols

L'étude de Nguyen (44), sur 79 sujets hypercholestérolémiques consommant des stanols pendant huit semaines, indique que les stanols réduisent de façon marquée les concentrations sériques des principaux phytostérols, campestérol et sitostérol, reflétant l'inhibition de l'absorption intestinale de tous les stérols alimentaires comme celle du cholestérol.

La figure 8 schématise cette conclusion : les taux sériques de campestérol et de sitostérol étant réduits d'environ 53 % dans cette étude (44).

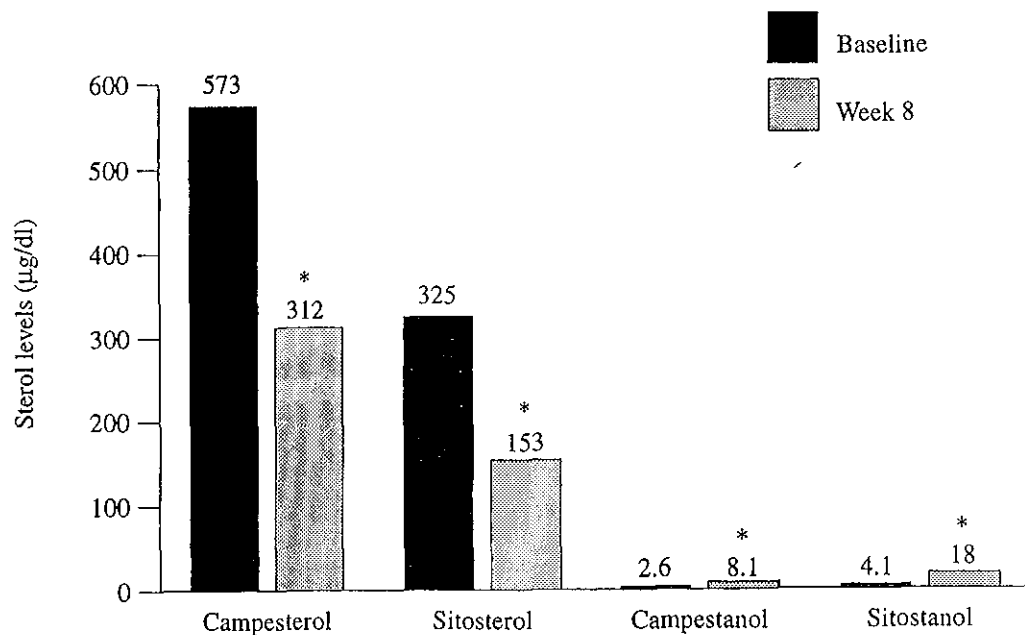


Figure 8 : Taux sériques des stérols et des stanols végétaux avant ("baseline") et après huit semaines ("week 8") de consommation de stanols (44).

* = $P < 0,0005$

De même, Gylling *et al.* (17) ont montré que les concentrations de cholestanol et de phytostérols sont corrélées positivement avec l'absorption du cholestérol. Par conséquent, comme les stanols inhibent l'absorption intestinale du cholestérol, ils réduisent également les concentrations sériques de phytostérols de 5 à 39 %.

De plus, la stimulation de la biosynthèse hépatique de cholestérol, compensatoire à la réduction de son absorption intestinale, entraîne une augmentation de sa sécrétion biliaire. De même, celle des phytostérols est augmentée, facteur supplémentaire contribuant à réduire leur taux sérique.

Ce constat est très important car la réduction du taux sérique de phytostérols est vivement recherchée car leur accumulation, chez des patients atteints de phytostérolémie ou d'hypercholestérolémie, entraîne un risque athérogène accru (17).

7.5.2. Précurseurs du cholestérol (lathostérol, desmostérol)

L'étude de Gylling *et al.* (17), sur 153 sujets hypercholestérolémiques consommant des stanols pendant un an, indique une augmentation significative de 10 à 46 % du taux sérique des précurseurs du cholestérol.

En effet, leurs proportions sériques sont corrélées positivement avec la biosynthèse hépatique de cholestérol et, négativement avec son absorption intestinale. Ainsi, l'augmentation du rapport précurseurs/cholestérol induite par la consommation de stanols traduit une biosynthèse hépatique de cholestérol accrue pour contre-balancer une absorption intestinale réduite (17).

Ainsi, l'augmentation de la biosynthèse de cholestérol permet d'expliquer que la réduction du taux sérique de cholestérol n'atteint que 10 %.

7.6. Facteurs modulant l'efficacité des stanols végétaux

7.6.1. Apolipoprotéine E

Vanhanen *et al.* (43) ont montré que la réduction du LDL-cholestérol consécutive à la consommation de stanols est plus importante chez les homozygotes pour l'apoprotéine E-4 que ceux possédant l'allèle apoE-3.

Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que l'absorption intestinale du cholestérol est plus importante chez les sujets apoE-4.

7.6.2. Rapport absorption/synthèse du cholestérol

Gylling *et al.* ont montré que l'efficacité hypocholestérolémiante des stanols est plus importante chez les sujets présentant une capacité d'absorption du cholestérol accrue et une faible synthèse hépatique de cholestérol (43). En effet, le degré de réduction du LDL-cholestérol par les stanols est corrélé de façon significative avec leur capacité à inhiber l'absorption intestinale du cholestérol (43).

Par conséquent, les sujets « bons répondeurs » peuvent être identifiés en mesurant les taux sériques de précurseurs du cholestérol (marqueurs de la synthèse du cholestérol) et de phytostérols (marqueurs de l'absorption du cholestérol intestinal) de façon à prévoir l'effet des stanols (43).

7.6.3. Concentration sérique basale de cholestérol

Tammi *et al.* ont étudié l'efficacité hypocholestérolémiante des stanols chez des enfants sains (67) et montré qu'elle est plus importante chez les enfants

présentant des concentrations sériques de cholestérol total et de LDL-cholestérol très élevées. En fait, plus les taux sériques de cholestérol total et de LDL-cholestérol sont élevés, plus leur réduction par les stanols est importante.

De même, des études sur des femmes ménopausées et des adultes des deux sexes ont conclu que l'effet des stanols sur le cholestérol est plus important chez les sujets présentant un taux sérique de cholestérol élevé (67).

7.6.4. Dose journalière de stanols végétaux

L'effet des stanols sur le cholestérol sérique est dose-dépendant (figure 9). Cependant, la dose pour laquelle aucun bénéfice supplémentaire n'est obtenu, n'est pas clairement définie. Aussi, Hallikainen *et al.* ont déterminé la relation dose-effet avec différentes doses de stanols (0 - 0,8 - 1,6 - 2,4 - 3,2 g/jour) chez des sujets hypercholestérolémiques (20).

La concentration de cholestérol total diminue de 2,8 %, 6,8 %, 10,3 % et 11,3 % pour des doses variant de 0,8 à 3,2 g. De même, le LDL-cholestérol est réduit de 1,7 %, 5,6 %, 9,7 % et 10,4 %. Bien que la réduction est numériquement plus importante avec les doses 2,4 et 3,2 g qu'avec la dose 1,6 g, ces différences ne sont pas significatives ($P = 0,054-0,516$).

Par conséquent, une réduction significative des concentrations de cholestérol total et de LDL-cholestérol est atteinte avec une dose de 1,6 g de stanols, et l'augmentation de la dose à 2,4 ou 3,2 g n'apporte pas d'effet clinique supplémentaire important.

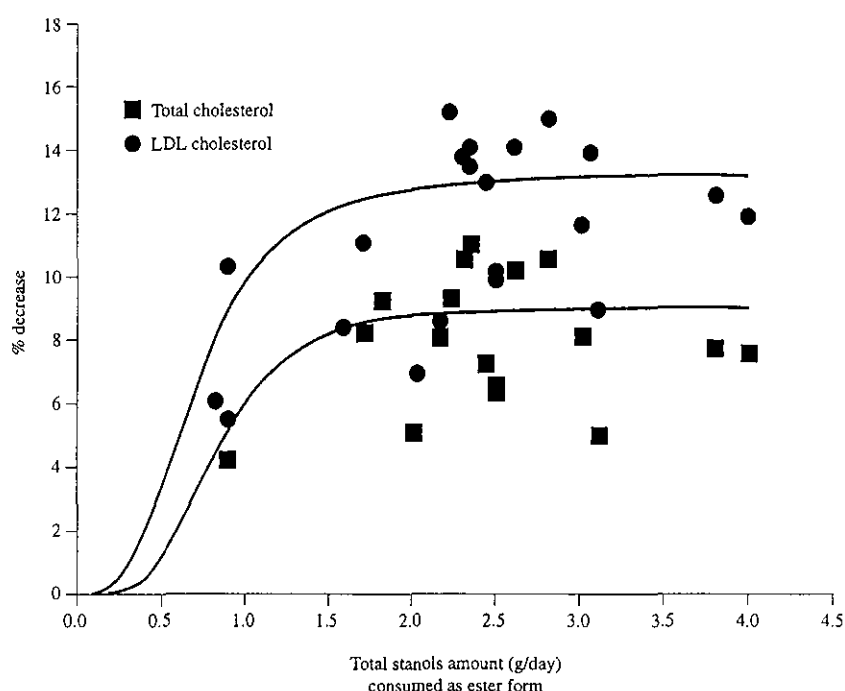


Figure 9 : Pourcentages de réduction du cholestérol total et du LDL-cholestérol en fonction des doses de stanols (83).

Comme l'effet hypocholestérolémiant des stanols est basé sur la compétition avec le cholestérol pour l'incorporation dans les micelles, lorsque les stanols sont présents dans l'intestin en quantités plus importantes que le cholestérol, aucun bénéfice clinique supplémentaire n'est obtenu, même si les doses de stanols sont augmentées (20).

Chez un adulte, 1000 à 1500 mg de cholestérol, d'origine biliaire ou alimentaire, entre dans la lumière intestinale chaque jour. Par conséquent, on estime que la saturation des micelles par les stanols est totale pour des doses journalières de 2-3 g de stanols (20).

De plus, les doses élevées de stanols semblent entraîner des effets similaires aux fibres alimentaires solubles sur l'émulsification des lipides et la

lipolyse, en raison de leur importante viscosité (83). En effet, les stanols sont dix fois plus visqueux que les graisses alimentaires à température ambiante.

Les fibres alimentaires solubles augmentent la viscosité des contenus gastrique et intestinal. Cette hyperviscosité affecte l'émulsification des graisses et l'activité des lipases et, par conséquent, diminue l'absorption intestinale des lipides (83).

Toutefois, cette propriété, pouvant potentialiser l'effet hypocholestérolémiant des stanols à doses élevées, doit être plus amplement étudiée (83).

7.6.5. Répartition journalière des doses de stanols végétaux

Les stanols réduisent la solubilité micellaire du cholestérol et diminuent par conséquent son absorption intestinale. Ce mécanisme d'action suggère que les stanols doivent être consommés à chaque repas pour obtenir un effet hypocholestérolémiant maximal (59).

Ainsi, Plat *et al.* ont étudié les effets d'une consommation journalière de 2,5 g de stanols (59). La dose de stanols étant consommée au cours d'un repas unique (au dîner) ou répartie sur les trois repas (0,4 g au petit déjeuner, 0,8 g au déjeuner et 1,2 g au dîner ; de cette façon, la répartition est identique à celle du cholestérol alimentaire).

Cette étude indique que la prise de stanols au dîner entraîne une réduction du LDL-cholestérol similaire à celle obtenue avec la même dose répartie sur les trois repas.

Ces résultats suggèrent que, pour réduire les concentrations de LDL-cholestérol, il n'est pas nécessaire de consommer des produits riches en stanols à chaque repas ou simultanément à la prise de cholestérol alimentaire, ce qui

permet de varier les repas et d'augmenter la compliance des consommateurs potentiels (59).

Les stanols demeurent donc actifs plusieurs heures dans l'intestin. Deux hypothèses peuvent expliquer ces données :

- soit les stanols restent dans la lumière intestinale,
- soit ils sont incorporés temporairement aux entérocytes, puis libérés dans la lumière intestinale après quelques heures.

Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour connaître la durée d'action des stanols dans l'intestin (59).

7.6.6. Durée de l'efficacité des stanols végétaux

Les études cliniques indiquent que l'effet hypocholestérolémiant des stanols apparaît dès la seconde semaine de traitement, et que les concentrations sériques de cholestérol total et de LDL-cholestérol retrouvent leurs valeurs initiales deux semaines après l'arrêt de la consommation de stanols (19).

7.7. Efficacité des stanols végétaux en association à un régime hypocholestérolémiant

La première intervention dans le traitement d'une hypercholestérolémie est diététique (73). Ainsi, il est possible de réduire à long terme le taux de LDL-cholestérol de sujets hypercholestérolémiques de 6 à 8 % avec une alimentation calquée sur les recommandations « Step 1 » (1^{ère} étape) du *National Cholesterol Education Program (NCEP)* (Acides Gras Saturés (AGS) = 8-10 %, Acides Gras Poly-Insaturés (AGPI) > 10 %, Acides Gras Mono-Insaturés (AGMI) > 15 %, cholestérol < 300 mg/jour) (73).

L'association des stanols à un régime hypocholestérolémiant doit permettre d'obtenir des réductions des concentrations sériques de cholestérol plus importantes que celles obtenues avec un régime hypocholestérolémiant seul. Plusieurs études récentes se sont attachées à vérifier l'effet de l'association des stanols à une alimentation pauvre en lipides et en cholestérol.

Hallikanen et Uusitupa ont étudié des sujets consommant une alimentation « Step 2 » (2^{ème} étape) recommandée par le *NCEP*, dans laquelle la consommation totale de lipides est de 26 %, celle des AGS de 6,9 % et celle de cholestérol de 146 mg/jour. Ils ont montré que les stanols réduisent en moyenne le cholestérol total et le LDL-cholestérol de 10,6 et 13,7 % respectivement, par comparaison avec le groupe contrôle (22).

De même, Andersson *et al.* ont étudié les effets de l'association stanols-régime hypocholestérolémiant chez des sujets hypercholestérolémiques (1). Ils ont montré que les stanols entraînent une réduction plus importante du cholestérol total et du LDL-cholestérol lorsqu'ils sont intégrés à un régime hypocholestérolémiant qu'à une alimentation normale. En effet, le cholestérol total et le LDL-cholestérol sont réduits de 15 % et 19 % respectivement par l'association stanols-régime hypocholestérolémiant alors qu'ils sont seulement réduits de 9 % et 12 % par l'association stanols-alimentation normale.

Ces études indiquent que les stanols sont tout aussi efficaces pour réduire le cholestérol lorsqu'ils sont associés à un régime hypocholestérolémiant. Donc les stanols peuvent non seulement interférer avec l'absorption du cholestérol alimentaire mais également avec celle du cholestérol biliaire (22). En effet, l'élimination fécale de stérols neutres augmente malgré d'une prise constante de cholestérol alimentaire (22).

7.8. Efficacité des stanols végétaux en association aux médicaments hypocholestérolémiants

Lorsqu'un régime diététique approprié et correctement suivi pendant trois à six mois n'a pas permis de normaliser les paramètres biologiques, la prescription d'hypolipidémiants, principalement de statines, peut se justifier. Cependant, l'efficacité des statines est variable car elles réduisent en moyenne les concentrations sériques de LDL-cholestérol de 24-50 % (56).

Les stanols comme les statines ont montré qu'ils réduisent le taux sérique de LDL-cholestérol, or leur principal mécanisme d'action diffère : les stanols inhibent l'absorption intestinale du cholestérol alors que les statines inhibent sa biosynthèse hépatique. Par conséquent, la combinaison de ces deux agents hypocholestérolémiants, affectant le métabolisme du cholestérol à des niveaux différents, semble être plus efficace que leur utilisation séparée (56).

Plusieurs études ont montré que les stanols sont efficaces en association aux traitements hypocholestérolémiants.

L'étude de Blair *et al.* a testé pendant huit semaines l'effet hypocholestérolémiant des stanols chez 167 patients conservant un taux sérique de LDL-cholestérol élevé malgré un traitement par statines (5).

Les résultats sont très intéressants : les stanols réduisent le cholestérol total de 12 % contre 5 % sous placebo, et le LDL-cholestérol de 17 % contre 7 % sous placebo (figure 10).

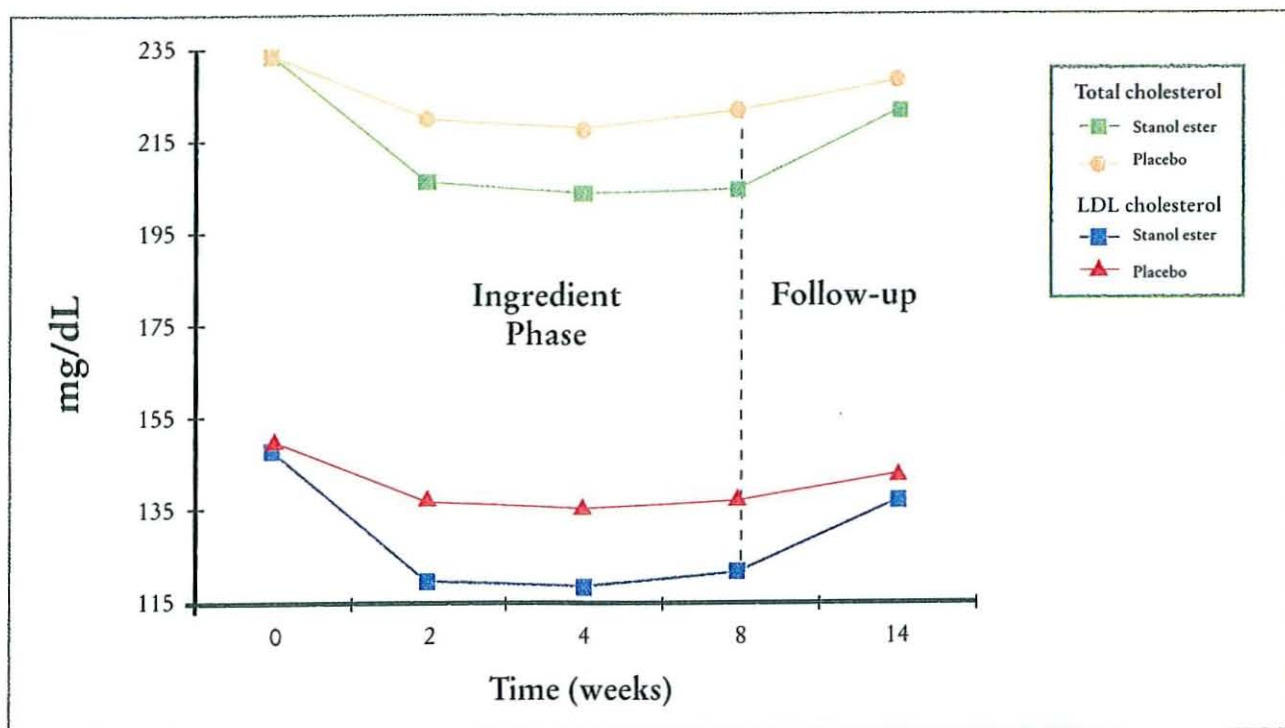


Figure 10 : Effets de l'association stanol/statines sur les concentrations de cholestérol total et de LDL-cholestérol durant 8 semaines de test (5).

Ingredient Phase = consommation de stanols
 Follow-up = arrêt de la consommation des stanols

Ainsi, l'association des stanols aux statines permet de réduire le LDL-cholestérol de 10 % supplémentaire. Cette réduction est plus importante que celle obtenue en doublant la dose de statine car elle entraîne généralement une réduction supplémentaire du LDL-cholestérol de 6 % (5).

Par conséquent, un effet hypocholestérolémiant similaire est obtenu avec des doses de statines plus faibles que les doses préconisées, lorsque les stanols sont consommés simultanément (37).

L'efficacité des stanols en association aux statines a également été démontré pour d'autres groupes de patients. Ainsi, Gylling et Miettinen ont évalué cette association sur huit hommes diabétiques non insulinodépendants et

hypercholestérolémiques. Les sujets ont pris dans un ordre randomisé sur une période de sept semaines soit, une margarine contrôle, une margarine enrichie en stanols (3 g/jour), de la pravastatine ou une margarine enrichie en stanols associée à de la pravastatine (56). La réduction du LDL-cholestérol est de 38 % sous pravastatine et de 14 % sous stanols, alors qu'elle est de 44 % pour le LDL-cholestérol et de 35 % pour le cholestérol total lorsque les stanols sont associés à la pravastatine.

Théoriquement, l'effet synergique des statines sur le LDL-cholestérol en association aux stanols peut être attendu, car l'augmentation de la synthèse endogène de cholestérol, consécutive à la consommation de stanols, est bloquée par les statines. Il semble toutefois que les stanols et les statines ont des effets cumulatifs plutôt que synergiques (37).

Les statines affectent aussi l'absorption intestinale des stérols végétaux augmentant leurs concentrations sériques (56). Or, les stanols réduisent l'absorption intestinale du cholestérol mais également celle des stérols végétaux. Par conséquent, leur association aux statines présente l'avantage de réduire voire d'annuler l'augmentation des taux sériques de stérols, conclusion intéressante car des taux élevés de stérols végétaux peuvent entraîner le développement prématuré d'une athérosclérose et de maladies cardio-vasculaires.

7.9. Effet des stanols végétaux sur l'athérosclérose

Le lien entre baisse du LDL-cholestérol et prévention cardio-vasculaire est bien établi. Cependant, à l'heure actuelle, il n'y a pas de preuve qu'un régime enrichi en stanols végétaux permette à long terme une prévention de l'athérosclérose chez l'Homme. Des études au long cours avec comme objectif

la réduction du taux des évènements cardio-vasculaires seraient donc très utiles (6).

Les effets des stanols sur la prévention ou la réduction des plaques d'athérome n'ont été étudiés que sur des modèles animaux.

Ntanios *et al.* ont étudié les effets du sitostanol sur le profil lipidique et le développement des plaques d'athérome chez des lapins blancs mâles de Nouvelle Zélande pendant dix semaines (50).

Les résultats montrent que la consommation journalière de 0,64 g de sitostanol réduit les concentrations sériques de cholestérol total et de LDL-cholestérol. Le sitostanol ralentit le développement des plaques d'athérome au niveau des artères coronaires et de l'aorte ascendante (50).

De même, Volger *et al.* ont examiné l'effet hypocholestérolémiant et anti-athérogène des stanols chez des souris transgéniques apoE*3-Leiden (75). Les souris ont reçu pendant trente-huit semaines soit un placebo, soit des stanols dérivés des huiles végétales ou dérivés du bois de pin, soit un mélange des deux.

Cette étude indique que les stanols dérivés des huiles végétales ou du bois de pin réduisent de façon similaire les concentrations sériques de cholestérol et la taille des plaques d'athérome : en effet, le cholestérol est réduit de 44 % et la taille des plaques d'athérome de 89 %. Cependant, la diminution du VLDL-cholestérol (- 70-77 %) est plus prononcée que celle du LDL-cholestérol (- 10-15 %).

Les stanols réduisent également la sévérité des plaques d'athérome : ainsi, les sujets consommant des stanols présentent des stries lipidiques récentes avec moins de dix macrophages spumeux dans l'intima alors que les témoins présentent des plaques fibrolipidiques dans la média. De plus, cette étude montre que les stanols n'affectent pas l'adhérence des monocytes à l'endothélium aortique, première phase du processus d'athérosclérose (75).

Par conséquent, ils réduisent considérablement la taille et la sévérité des plaques d'athérome, en diminuant principalement le VLDL-cholestérol chez les souris transgéniques apoE*3-Leiden.

8. EFFETS INDESIRABLES ET CONTRE-INDICATION DES STANOLS VEGETAUX

8.1. Effets indésirables des stanols végétaux

8.1.1. Toxicité générale

Les stanols végétaux sont naturellement présents dans une alimentation normale mais en très faibles quantités. Ainsi, de nombreuses études (43, 48) ont été menées sur la consommation de doses élevées de stanols chez l'animal comme chez l'Homme pendant plusieurs mois sans que des effets secondaires, y compris au niveau intestinal, ni d'anomalies biochimiques, mise à part la diminution des taux sanguins de cholestérol total et du LDL-cholestérol, n'aient été signalés.

Notamment, une étude de treize semaines, portant sur la toxicité orale des esters de stanols, a été menée sur des rats par Turnbull *et al.* (72). Les stanols estérifiés utilisés sont dérivés du bois de pin ou des huiles végétales. Les résultats indiquent que l'ingestion subchronique de stanols estérifiés n'entraîne pas d'effets secondaires pour des concentrations supérieures à 1 % de stanols libres (équivalent à $\approx 0,5$ g de stanols totaux/kg de poids/jour).

De plus, la commercialisation en Finlande d'une margarine enrichie en esters de stanols (BENECOL®) depuis 1995 n'a pas mis en évidence de nouveaux effets indésirables (56).

8.1.2. Mutagenèse

Des essais capables de détecter l'induction de mutations génétiques sur des cellules bactériennes et humaines, et d'aberrations chromosomiques sur des cellules humaines ont été conduits par Turnbull *et al.* (71) avec des stanols estérifiés, dérivés du bois de pin et des huiles végétales. Les tests ont donné des résultats négatifs pour les deux formulations : par conséquent, les stanols estérifiés ne présentent pas de pouvoir mutagène.

8.1.3. Effet œstrogénique

La littérature mentionne que les stérols végétaux pris à doses élevées présentent des effets secondaires sur les organes reproducteurs, reflétant une activité œstrogénique (43). Ainsi, lorsque le sitostérol est injecté à des rats mâles, le poids des testicules et la concentration du sperme diminuent (43). De même, une augmentation du poids de l'utérus des rats femelles et une augmentation de la sécrétion basale d'hormone lutéinisante des lapins mâles et femelles immatures ont été observées (43).

Cependant, une série de dosages *in vitro* et *in vivo* a montré que les stérols végétaux et en particulier le β -sitostérol, ne se fixent pas aux récepteurs des œstrogènes ni chez les animaux ni chez l'Homme (56).

Turnbull *et al.* (70) ont testé le potentiel œstrogénique à court-terme des stanols sous forme libre et estérifiée. Dans les conditions d'exposition testées, aucune formulation n'a mis en évidence une activité œstrogénique ou utéro-trophique.

De même, une étude portant sur des femmes ménopausées n'a montré aucun changement significatif des taux d'œstradiol après consommation de 3 g/jour d'une margarine enrichie en stanols pendant 14 semaines (43).

8.1.4. Térogénèse

Whittaker *et al.* (86) ont testé les effets des stanols, sur le développement et la reproduction des rats mâles et femelles de deux générations consécutives F0 et F1, consommés dans l'alimentation à des concentrations équivalentes à 1, 2,5 et 5% de stanols totaux.

Les résultats montrent qu'aucun effet indésirable n'a été observé ni sur le développement ni sur la reproduction des rats. Cependant, la concentration de 5 % de stanols totaux est associée à une augmentation de la consommation de nourriture chez les mâles et les femelles des générations F0 et F1 ainsi qu'à une diminution du poids à la naissance des générations F1 et F2 dans les deux sexes. Or ces effets sont imputables à la réduction de la valeur calorique de l'alimentation testée par rapport au contrôle et non aux stanols.

De même, Slesinski *et al.* (66) ont déterminé les effets potentiels des stanols sur le développement maternel et fœtal des rats au cours de la gestation. Cette étude n'indique aucun effet sur le développement maternel ni fœtal même pour des concentrations supérieures à 5 % de stanols totaux. De plus, aucune différence significative n'a été observée concernant : les performances reproductives, les poids de la mère et du fœtus, le sexe ratio, les malformations squelettiques et viscérales ou d'autres anomalies pouvant survenir lors de la gestation.

Par conséquent, les stanols n'engendrent pas d'embryotoxicité, pas de foetotoxicité ni d'effets térogènes chez les rats. En revanche, aucune donnée

scientifique n'est disponible concernant les effets des stanols au cours de la grossesse chez l'Homme (86).

8.1.5. Effets sur les composés liposolubles

Comme la voie d'absorption d'un certain nombre de nutriments liposolubles, tels que les vitamines et les caroténoïdes, est liée à celle du cholestérol, il était nécessaire de déterminer les effets des stanols sur l'absorption de ces nutriments (56). De nombreuses études s'y sont attachées.

Les études cliniques randomisées (16) ont montré que les stanols réduisent les concentrations sériques d' α -carotène et de β -carotène alors que celle de vitamine E n'est affectée. Toutefois, les taux de caroténoïdes restent dans des valeurs normales (56). Cette diminution est liée au fait que les stanols réduisent le nombre de lipoprotéines LDL, principaux transporteurs du β -carotène (59).

Actuellement, les répercussions cliniques de cette légère baisse du taux sérique de caroténoïdes ne sont pas connues mais il semble qu'elle ne présente aucun risque pour la santé (21). Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour déterminer les effets à long terme de la diminution des taux plasmatiques des caroténoïdes.

Cependant, la consommation d'aliments tels que les fruits et les légumes, riches en caroténoïdes, dans le cadre d'un régime appauvri en graisses peut permettre de négativer cette baisse du β -carotène (43).

Les vitamines A, D et K étant moins liposolubles que la vitamine E, il est fortement improbable que la consommation de stanols puisse en affecter leurs concentrations plasmatiques (48). Ces propos ont été confirmés au cours

d'essais cliniques effectués chez l'Homme : ainsi les concentrations sériques de vitamine A et de vitamine D ne sont modifiées par les stanols (56).

La concentration sérique de vitamine K, les facteurs de coagulation vitamine K-dépendants et les paramètres de la fibrinolyse ne sont pas affectés par les stanols. De plus, ils n'augmentent pas le temps de saignement et n'entraîne aucune modification des doses de warfarine chez des patients traités par anticoagulants (56).

Or, ces composés liposolubles, grâce à leurs propriétés anti-oxydantes, sont des facteurs parmi d'autres qui pourraient augmenter la résistance des LDL à l'oxydation et auraient ainsi, comme la vitamine E, un pouvoir anti-athérogène. Mais la baisse du β -carotène a-t-elle une incidence sur la susceptibilité des LDL à l'oxydation ?

8.2. Contre-indication des stanols végétaux : la phytostérolémie

8.2.1. Définition

La phytostérolémie, également appelée **sitostérolémie**, a été décrite pour la première fois en 1974 par Bhattacharyya et Connor (4). C'est une maladie génétique, autosomique récessive caractérisée par une accumulation de lipides : l'anomalie responsable a été localisée au chromosome 2p21 (63).

La prévalence de cette pathologie n'est pas connue, cependant, il s'agit d'une affection exceptionnelle puisqu'elle n'a été décrite que chez une cinquantaine de patients dans le monde (56).

8.2.2. Symptômes

Les symptômes *cliniques* sont :

- des xanthomes, correspondant à des dépôts de lipides au niveau de la peau et des tendons,
- une athérosclérose prématurée,
- des épisodes d'hémolyse,
- une thrombocytopénie,
- une arthrite,
- des arthralgies (56).

Au niveau *biologique*, les concentrations sériques et tissulaires de stérols et de stanols végétaux sont très élevées, pratiquement dans tous les tissus sauf au niveau du cerveau. Alors que la concentration sérique de cholestérol est augmentée, seulement de façon modérée (56).

Il faut préciser que les symptômes décrits ci-dessus ne sont observés que chez les sujets homozygotes et ce, dès leur plus jeune âge. Les sujets hétérozygotes, eux, apparaissent cliniquement normaux et ne présentent pas de concentrations sériques et tissulaires de *phytostérols* élevées (63).

8.2.3. Physiopathologie

Chez des sujets sains, les *phytostérols* sont absorbés dix fois moins efficacement que le cholestérol et, le foie les excrète très rapidement dans la bile. Par conséquent, leurs concentrations sériques sont très faibles.

Chez les sujets atteints de phytostérolémie, l'absorption du cholestérol semble normale. En revanche, ils présentent une incapacité à faire la distinction entre cholestérol et *phytostérols*, entraînant une absorption excessive des

phytostérols. Cette absorption accrue est accompagnée d'une diminution de la capacité à les excréter rapidement dans la bile. Ainsi, ces sujets présentent des concentrations sériques de *phytostérols* très élevées (50 à 60 fois plus élevée que la normale) (56).

Ces données sont consignées dans les résultats (tableau III) de l'étude menée par Salen *et al* sur un sujet homozygote, sa mère hétérozygote et trois sujets contrôles (63).

Patient	Cholestérol	Campestan ol	Campestér ol	Sitostanol	Sitostérol
	mg/dl ± SD				
Homozygote	118 ± 10	0,72 ± 0,06	6,67 ± 0,74	5,45 ± 0,55	18,5 ± 2,0
Hétérozygote	203 ± 10	0,09 ± 0,04	0,76 ± 0,11	0,19 ± 0,05	0,67 ± 0,13
Contrôle 1	208 ± 11	0,07 ± 0,04	0,44 ± 0,05	0,14 ± 0,02	0,46 ± 0,13
Contrôle 2	148 ± 10	0,06 ± 0,06	0,60 ± 0,37	0,12 ± 0,37	0,69 ± 0,37
Contrôle 3	188 ± 14	0,02 ± 0,01	0,27 ± 0,16	0,005 ± 0,002	0,03 ± 0,02

Tableau III : Concentrations plasmatiques du cholestérol et des *phytostérols* chez un homozygote sitostérolémique, sa mère hétérozygote et trois contrôles (63).

Cette étude démontre que le campestanol, comme les autres *phytostérols*, est absorbé en quantités importantes par l'intestin du sujet homozygote alors qu'il est très faiblement absorbé par les sujets contrôles. Les taux d'absorption

obtenus étant les suivants : 80 % pour l'homozygote, 14,3 % pour sa mère et 5,6 % pour les sujets contrôles. En comparaison, le sujet homozygote absorbe 14,6 fois plus de campestanol que les témoins et 5,6 fois plus que le sujet hétérozygote (63).

Cette étude démontre que l'excrétion des *phytostérols* est également ralentie chez le sujet homozygote : en effet, l'élimination biliaire du campestanol (figure 11) est 100 fois plus rapide chez les sujets contrôles que chez le sujet homozygote. En revanche, il existe une très faible différence d'élimination entre la mère hétérozygote et les sujets contrôles (63).

La faible concentration sérique du campestanol chez le sujet hétérozygote est due à une excrétion biliaire rapide, bien que le pourcentage d'absorption soit presque trois fois plus élevé que la valeur moyenne obtenue pour les sujets contrôles (63).

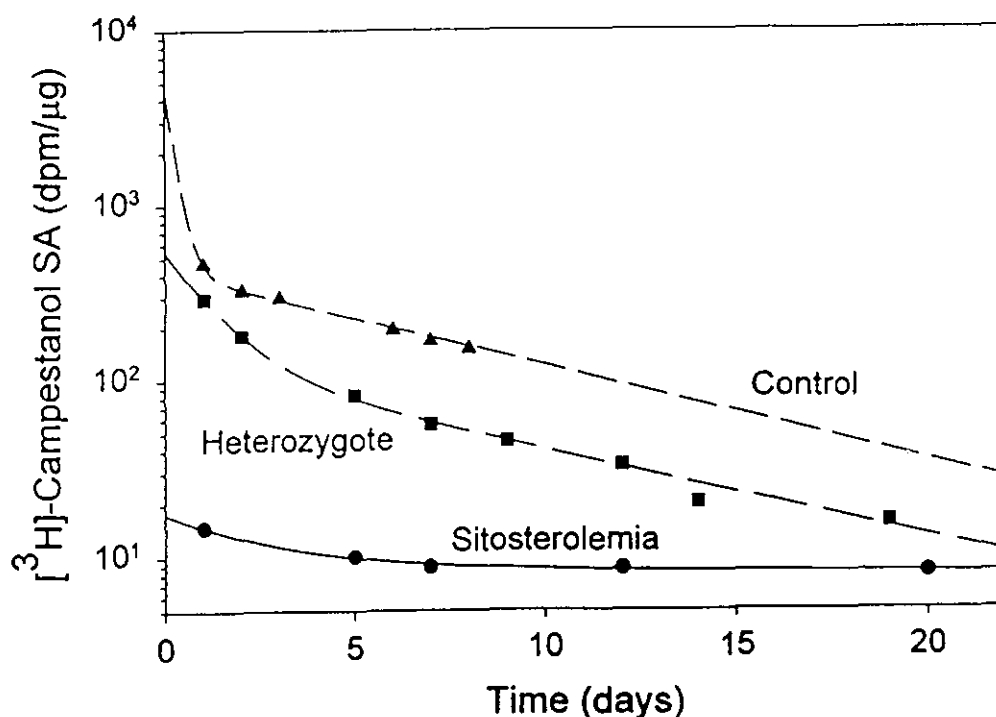


Figure 11 : Elimination biliaire du campestanol en fonction du temps chez un homozygote sitostérolémique, sa mère hétérozygote et trois contrôles (63).

De plus, les patients atteints de sitostérolémie présentent une réduction de l'activité de la cholestérol 7 α -hydroxylase (cyp7a1), enzyme intervenant dans la synthèse des acides biliaires, probablement due à l'inhibition du cyp7a1 par le sitostérol. De ce fait, le taux de cholestérol excrété dans la bile sous forme d'acides biliaires est réduit (56).

La biosynthèse hépatique du cholestérol est également réduite, cette conclusion est mise en évidence par une réduction importante de l'activité des enzymes impliquées dans cette synthèse. De même, l'excrétion biliaire du cholestérol est diminuée, de façon à compenser la faible synthèse endogène du cholestérol (56).

8.2.4. Consommation de stanols végétaux

La raison exacte du développement d'une athérosclérose prématurée n'est pas claire, bien que les *phytostérols* soient retrouvés en quantités plus importantes dans les lésions d'athérome des patients atteints de phytostérolémie (56). Par conséquent, la consommation d'aliments enrichis en *phytostérols* est déconseillée à ces patients ; l'étiquetage de ces produits (margarines, yaourts,...) leur permettra de les éviter.

Toutefois, la réduction des taux sériques de cholestérol et de stérols induite par les stanols peut être bénéfique à ces patients.

9. INTERET POTENTIEL DES STANOLS VEGETAUX

9.1. Relation LDL-cholestérol et maladies cardio-vasculaires

Des concentrations élevées de cholestérol total et de LDL-cholestérol sont associées à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, et de décès de cause cardio-vasculaire. De même, des concentrations basses de HDL-cholestérol sont associées à une élévation du risque d'accident ischémique myocardique (11).

Les essais thérapeutiques démontrent que l'abaissement thérapeutique du LDL-cholestérol est associé à une diminution de fréquence des infarctus du myocarde. Ainsi, une diminution de 10 % du taux sérique de cholestérol est associée à une réduction du risque de décès par maladies coronariennes de 50 % chez une personne de 40 ans et de 20 % chez une personne de 70 ans (48).

Les essais menés avec deux médicaments de la classe des statines (pravastatine et simvastatine) ont montré que la diminution prolongée du LDL-cholestérol permet :

- de diminuer la fréquence des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux constitués (pravastatine) et de la mortalité qui en résulte (simvastatine) chez les coronariens âgés de moins de 70 ans à l'inclusion (*prévention secondaire*) ;
- de diminuer la fréquence des infarctus du myocarde chez les sujets non connus comme coronariens mais à haut risque d'infarctus du myocarde,

âgés de moins de 65 ans à l'inclusion (pravastatine) (*prévention primaire*) (11).

9.2. Stratégie thérapeutique des hypercholestérolémies

9.2.1. Conduite à tenir

En prévention primaire, et avant toute prescription diététique ou médicamenteuse, il faut réaliser un inventaire complet des facteurs de risque et agir sur eux en première intention, soit en les éliminant (quand le facteur de risque est réversible), soit en les réduisant.

Les principaux facteurs de risque sont : l'hypertension artérielle, le tabagisme, l'obésité, la sédentarité, le diabète et l'hyperuricémie.

Dans tous les cas, des conseils hygiéno-diététiques sont nécessaires : encourager l'activité physique (augmentation du HDL-cholestérol), le contrôle pondéral et globalement, éviter l'excès d'apports glucido-lipidiques et de consommation d'alcool.

Une fois instauré, le traitement hypolipémiant (diététique ou diététique + médicament) doit être poursuivi au long cours.

En prévention primaire chez les adultes des deux sexes, la diététique hypocholestérolémiante est toujours proposée en première intention. Excepté pour les hypercholestérolémies majeures familiales, la constatation de l'échec de la diététique bien menée durant trois à six mois conduit à la prescription d'un médicament hypolipémiant.

9.2.2. Seuils d'intervention

Les concentrations idéales de LDL-cholestérol sont indiquées dans le tableau IV, extrait des recommandations de l'ANDEM ; elles dépendent des facteurs de risque associés et/ou de l'existence d'une pathologie coronaire associée. Ces concentrations idéales donnent pour chaque individu un objectif vers lequel il faut tendre ; le régime alimentaire permet une première approche.

Catégorie de patients ayant une élévation du LDL-cholestérol	Valeur d'instauration du traitement diététique	Valeur cible	Valeur d'instauration du traitement médicamenteux	Valeur cible
Prévention primaire des hommes de moins de 45 ans ou femmes non ménopausées n'ayant aucun autre facteur de risque	≥ 2,20 (5,7)++	< 1,60 (4,1)	Pas d'indication en première intention	
Prévention primaire des hommes de moins de 45 ans ou femmes non ménopausées n'ayant aucun autre facteur de risque après échec de la diététique			≥ 2,20 (5,7)++ malgré une diététique suivie pendant 6 mois	< 1,60 (4,1)
Prévention primaire des sujets ayant un autre facteur de risque	≥ 1,60 (4,1)	< 1,60 (4,1)	≥ 1,90 (4,9)	< 1,60 (4,1)
Prévention primaire des sujets ayant au moins deux autres facteurs de risque	≥ 1,30 (3,4)	< 1,30 (3,4)	≥ 1,60 (4,1)	< 1,30 (3,4)
Prévention secondaire des sujets ayant une maladie coronaire patente	≥ 1,30 (3,4)	≤ 1,00 (2,6)	≥ 1,30 (3,4) malgré une diététique suivie pendant 3 mois	< 1,00 (2,6)

Tableau IV : Valeurs du LDL-cholestérol (en g/l ou (mmol/l)) et risques cardio-vasculaires (11).

9.2.3. Régime alimentaire

Le régime doit être dans tous les cas normo-lipidique. Les lipides jouent un rôle causal mais ils ne sont les seuls facteurs. L'imputabilité athérogène des AGS est consensuelle. L'objectif est de limiter l'apport lipidique à 30 % de la ration calorique totale et, d'autre part, à l'intérieur de cet apport de limiter les

AGS à 10 %. L'apport d'AGPI doit être égal, voire supérieur à 10 % de la ration calorique totale et celui de cholestérol alimentaire réduit à 300 mg/jour.

La réduction des apports lipidiques doit être compensée par un apport en glucides de 50-55 % de la ration calorique totale, essentiellement sous forme de glucides complexes. L'apport protéique recommandé est de 15-20 % : cet objectif est atteint grâce au poisson, aux viandes maigres et aux protéines végétales, en particulier celles du soja. De plus, un apport de fibres alimentaires solubles (guar, pectine) de 20 à 30 g/jour est recommandé ainsi qu'une consommation régulière de fruits et légumes pour leur apport en vitamines anti-oxydantes.

9.2.4. Traitement médicamenteux

Lorsque le régime est insuffisant, les médicaments permettant d'atteindre l'objectif sont : les statines, les fibrates et la cholestyramine. Le principe de base est la monothérapie en ne dépassant pas la posologie maximale conseillée. Les associations autorisées combinent statines et cholestyramine ou fibrates et cholestyramine. L'association d'une statine et d'un fibrate est déconseillée en raison du risque d'addition des effets indésirables notamment musculaires.

9.3. Place des stanols végétaux dans la prévention des maladies coronariennes

Les stanols végétaux constituent une alternative de choix pour réduire le taux sérique de cholestérol. En effet, les études ont montré leur efficacité mais également leur bonne tolérance (aucun effet secondaire majeur) et l'absence de contre-indications à leur consommation (sauf cas rarissimes de

phytostérolémie). Ainsi, les stanols estérifiés peuvent parfaitement s'incorporer dans l'approche diététique des sujets hypercholestérolémiques.

Les études ont montré que la consommation régulière de stanols permet une réduction du LDL-cholestérol de 10 à 15 % alors que la diététique seule n'obtient que 6 %. Ainsi, l'action hypocholestérolémiante des stanols s'ajoute à celle du régime : par conséquent, une réduction du LDL-cholestérol de l'ordre de 19 % peut être espérée.

Cette association permet d'atteindre le taux sérique de LDL-cholestérol fixé et de retarder l'instauration d'un traitement médicamenteux. Cependant, les stanols ne peuvent 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.

De plus, le bénéfice des stanols s'ajoute à celui du traitement médicamenteux : ainsi, le taux sérique de LDL-cholestérol est réduit de 10 % supplémentaire, réduction supérieure au 6 % obtenu par doublement de la dose de statine.

L'association des stanols permet donc de débiter le traitement médicamenteux à faibles doses et de retarder la prise de doses maximales, évitant certains effets secondaires dose-dépendants (56). En effet, chez des sujets tels que les enfants atteints d'hypercholestérolémie d'origine familiale traités depuis leur plus jeune âge, les traitements couramment utilisés engendrent certains problèmes : la cholestyramine entraîne une constipation parfois importante et n'est pas d'emploi facile du fait de son goût et de sa consistance, quant aux statines, leur sûreté à long terme n'est pas établie (78).

10. UTILISATION ACTUELLE DES STANOLS VEGETAUX

Les graisses alimentaires représentent le véhicule le plus efficace pour délivrer les stanols végétaux au niveau de l'intestin. Ainsi, les investigateurs associés aux scientifiques de l'industrie alimentaire ont développé une forme liposoluble des stanols de façon à les introduire dans des produits alimentaires courants (8).

10.1. Incorporation des stanols végétaux dans l'alimentation

Le résultat de cette collaboration est le développement d'un processus d'estérification, rendant les stanols facilement solubles dans des aliments riches en lipides (figure 12).

Ce processus se décompose en trois étapes (8) :

- Les stérols dérivés de l'extrait huileux de bois de pin ou des huiles végétales sont **saturés** par hydrogénation, au niveau de la double liaison en $\Delta 5$, pour obtenir des stanols.
- Les stanols sont **estérifiés** par liaison à des acides gras au niveau de l'*hydroxyle* présent sur le carbone 3.
Les acides gras utilisés sont issus des huiles végétales telles que l'huile de colza : il s'agit le plus souvent des acides palmitique, oléique, linoléique et α -linoléique.
- Ces esters de stanols végétaux sont **solubilisés** dans des aliments riches en lipides.

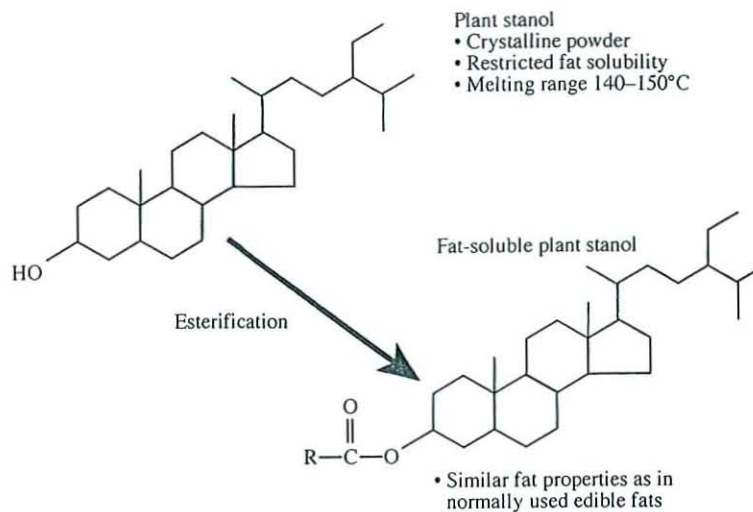


Figure 12 : Processus d'estérification des stanols végétaux (8).

L'incorporation des stanols estérifiés ne change pas les propriétés gustatives des produits finis, aucune modification du goût ni de l'aspect de l'aliment (6). Par conséquent, ils peuvent parfaitement s'incorporer au régime hypocholestérolémiant car les consommateurs ne font pas la différence entre les produits enrichis en stanols estérifiés et les produits ordinaires.

10.2. Aliments enrichis en stanols estérifiés

Les aliments enrichis en stanols estérifiés ont été développés en Finlande par le groupe Raisio dans les années 1990.

Le premier aliment commercialisé par le groupe McNeil Consumer Healthcare en 1995 est une margarine, sous le nom de **BENECOL®** (8). Depuis, la gamme s'est élargie et les produits **BENECOL®** se déclinent sous trois formes : margarine, préparation à tartiner et yaourts.



Ces aliments contiennent 8 g de stanols pour 100 g de produit. Les stanols sont fabriqués à partir de stérols saturés, extraits du *tall-oil*, et sont estérifiés par des acides gras végétaux issus de l'huile de colza. De plus, les produits BENECOL® ne contiennent pas de graisses saturées et pratiquement pas d'acides gras *trans* (moins de 0,3 g/100 g pour chaque produit).

- **BENECOL® ¾ Margarine** renferme 62 % de matières grasses à base d'huile de tournesol (riche en AGPI). Ce produit peut être utilisé sur une tartine et pour cuisiner. **BENECOL® Light Margarine** ne renferme que 32 % de matières grasses à base d'huile de tournesol et peut être utilisé sur une tartine ou fondu sur des légumes cuits. Cependant, il ne convient pas au régime végétarien car il contient de la gélatine.
- **BENECOL® Light Préparation à tartiner** renferme 14 % de matières grasses et existe en deux variétés : nature et ail& fines herbes. Ce produit peut être utilisé froid ou chaud : sur une tartine, sur des pommes de terre.
- **BENECOL® Préparation au yaourt** renferme un taux de matières grasses très bas (0,6 %) et existe en trois variétés : fraise, abricot et cerise. Ce produit contient des morceaux de fruits ainsi que du Bifidus actif, important pour la flore intestinale et pour stimuler la digestion.

Actuellement, tous ces produits sont disponibles sur le marché aux États-Unis, en Grande Bretagne, en Belgique, en Hollande, au Luxembourg et en Irlande.

Pour un effet hypocholestérolémiant optimal, il est conseillé de consommer 2 à 3 portions de BENECOL® chaque jour. Chaque portion de

BENECOL® contient une quantité similaire de stanols estérifiés. Le tableau ci-dessous permet de connaître la correspondance des portions.

Produit	Portion	Equivalent à
BENECOL® ¼ Margarine	12 g	1 cuillère à soupe
BENECOL® Light Margarine	12 g	1 cuillère à soupe
BENECOL® Light Préparation à tartiner	20 g	1,5 cuillère à soupe
BENECOL® Préparation au yaourt	150 g	1 pot

En France, seule une **margarine** enrichie en stérols végétaux **PRO-ACTIV®**, développée par les laboratoires de recherche UNILEVER, est actuellement commercialisée.

PRO-ACTIV® contient 8 g de stérols végétaux pour 100 g de produit, stérols extraits des huiles végétales. De plus, elle est riche en acides gras poly-insaturés et pauvre en acides gras saturés.

10.3. Prise de position des différents organismes internationaux

La **FDA** autorise depuis septembre 2000 l'utilisation, sur l'étiquetage des produits alimentaires, de messages de santé concernant le rôle des esters de stanols dans la réduction du risque de maladies cardio-vasculaires. Cette conclusion est basée sur les nombreuses études indiquant que les stanols estérifiés réduisent le risque de maladies cardio-vasculaires en diminuant le taux sérique de cholestérol.

Les messages de santé doivent préciser que la prise journalière de deux portions d'aliments riches en stanols estérifiés, consommées à des repas différents, associée à une alimentation pauvre en graisses saturées et en cholestérol, permet de réduire le risque de maladies cardio-vasculaires.

La CEE a rendu sa décision dans le Journal officiel n° L 200 du 08/08/2000 p. 0059-0060.

2000/500/CE : Décision de la Commission du 24 juillet 2000 relative à l'autorisation de mise sur le marché de « matières grasses à tartiner enrichies aux esters de phytostérol » en tant que nouvel aliment ou nouvel ingrédient alimentaire, en application du règlement (CE) n° 258/97 du Parlement européen et du Conseil (notifié sous le numéro C(2000) 2121).

Le comité scientifique de l'alimentation humaine a émis un avis selon lequel les « matières grasses à tartiner enrichies aux esters de phytostérols » (maximum de 8 % p/p de phytostérols, ce qui équivaut à 14 % p/p d'esters de phytostérols) peuvent être consommées sans danger par l'homme.

La commercialisation du produit doit être axée sur les personnes qui souhaitent réduire leur taux de cholestérol sanguin. De plus, il est recommandé aux patients sous hypocholestérolémiants de ne consommer le produit que sous contrôle médical.

Une réduction du taux de β -carotène plasmatique est à prendre en considération en ce qui concerne les personnes dont le niveau de vitamine A n'est pas optimal, notamment les femmes enceintes et allaitantes ainsi que les enfants de moins de cinq ans. Dès lors, il convient d'informer les consommateurs que le produit fait baisser le niveau de β -carotène et de leur donner des conseils diététiques appropriés au sujet de la consommation régulière de fruits et légumes.

CONCLUSION

Les esters de stanols végétaux, produits par hydrogénation et estérification des phytostérols, sont des agents hypocholestérolémiants efficaces : ils inhibent l'absorption intestinale du cholestérol et réduisent le taux sérique de LDL-cholestérol de 10 à 15 % des patients hypercholestérolémiques qui en consomment 2-3 g/jour. Mais ils n'affectent pas les concentrations de HDL-cholestérol et de triglycérides.

Un tel degré d'abaissement du LDL-cholestérol est supérieur à celui observé chez des patients suivant un régime hypocholestérolémiant. De plus ; ils sont tout aussi efficaces en association aux statines. En fait, cette combinaison peut permettre de réduire les doses de statines.

Du fait de leur grande solubilité, les esters de stanols sont facilement incorporables dans les aliments gras, et peuvent ainsi faciliter au maximum la compliance des patients. Par conséquent, les produits alimentaires enrichis en stanols estérifiés représentent une nouvelle stratégie de choix pour la réduction du LDL-cholestérol.

Les études au long cours ont indiqué qu'une réduction du LDL-cholestérol de 10 % est associée à une diminution de la survenue des maladies cardio-vasculaires. Les études avec les stanols estérifiés ont donc une importance majeure au niveau de la santé publique.

Si ces résultats sont confirmés par toutes les études en cours, incorporer les stanols estérifiés dans le régime habituel pourrait devenir une recommandation classique pour les sujets hypercholestérolémiques autant que pour le grand public.

Cette approche pourrait potentiellement contribuer à diminuer l'incidence des maladies cardio-vasculaires qui continue à être l'une des causes majeures de mortalité et de morbidité dans les pays industrialisés. Cependant, il reste à étudier et à confirmer le bénéfice de la prise à long terme de ces aliments, et à regarder de plus près les effets secondaires potentiels.



Liste des figures

- Figure 1 :** Le Soja, une plante riche en *phytostérols* (7). p.10
- Figure 2 :** Structure chimique du cholestérol (48). p.12
- Figure 3 :** Structures chimiques des stérols insaturés, sitostérol (A), campestérol (B) et stigmastérol (C) (48). p.13
- Figure 4 :** Structures chimiques des stérols saturés, sitostanol (D) et campestanol (E) (48). p.15
- Figure 5 :** Synthèse des *phytostérols* (53). p.20
- Figure 6 :** Absorption gastro-intestinale du cholestérol (56). p.31
- Figure 7 :** Influence des *phytostérols* sur l'absorption du cholestérol (48). p.33
- Figure 8 :** Taux sériques des stérols et des stanols végétaux avant ("baseline") et après huit semaines ("week 8") de consommation de stanols (44). p.37
- Figure 9 :** Pourcentages de réduction du cholestérol total et du LDL-cholestérol en fonction des doses de stanols (83). p.41
- Figure 10 :** Effets de l'association stanol/statines sur les concentrations de cholestérol total et de LDL-cholestérol durant 8 semaines de test (5). p.46
- Figure 11 :** Elimination biliaire du campestanol en fonction du temps chez un homozygote sitostérolémique, sa mère hétérozygote et trois contrôles (63). p.57
- Figure 12 :** Processus d'estérification des stanols végétaux (8). p.65

Liste des tableaux

Tableau I : Quantités de *phytostérols* présentes dans les aliments p.9 courants (53).

Tableau II : Absorption des *phytostérols*, relative au sitostanol, mesurée p.23 par perfusion intestinale chez dix volontaires (24) et par prise continue d'isotope (35) chez trois volontaires.

Tableau III : Concentrations plasmatiques du cholestérol et des p.56 *phytostérols* chez un homozygote sitostérolémique, sa mère hétérozygote et trois contrôles (63).

Tableau IV : Valeurs du LDL-cholestérol (en g/l ou (mmol/l)) et risques p.61 cardio-vasculaires (11).

Liste des abréviations



ACAT	acétyl-cholestérol acyltransférase
AGMI	acides gras mono-insaturés
AGPI	acides gras poly-insaturés
AGS	acides gras saturés
ANDEM	Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale
ApoB	apolipoprotéine B
ApoE	apoprotéine E
CEE	Communauté Economique Européenne
FDA	Food and Drug Administration, administration du contrôle pharmaceutique et alimentaire, équivalent à l'Afssaps (Agence Française Sanitaire et Sociale de l'Alimentation et des Produits de Santé)
HDL	High Density Lipoproteins ou lipoprotéines de haute densité, elles récupèrent le cholestérol dans les organes et le rapportent au foie où il est éliminé.
HMGR	HMG-coenzyme A réductase
LDL	Low Density Lipoproteins ou lipoprotéines de basse densité, elles déposent le cholestérol sur les parois des artères.
NCEP	National Cholesterol Education Program ou Programme National d'Education sur le Cholestérol
SMT1	cycloarténol C-24 méthyl transférase
SMT2	SAM-24-méthylène lophenol-C-24-méthyl transférase
VLDL	Very Low Density Lipoproteins ou lipoprotéines de très basse densité

BIBLIOGRAPHIE



1. **ANDERSSON A, KARLSTOM B, MOHSEN R *et al.***
Cholesterol-lowering effects of a stanol ester-containing low-fat margarine used in conjunction with a strict lipid-lowering diet.
Eur. Heart J., 1999; 1 (S) : 80-90.

2. **BECKER M, STAAB D, von BERGMANN K *et al.***
Treatment of severe familial hypercholesterolemia in childhood with sitosterol and sitostanol.
J. Pediatr., 1993; 122 : 292-296.

3. **BHATTACHARYYA A.**
Differences in uptake and esterification of saturated analogues of cholesterol by rat small intestine.
Am. J. Physiol., 1986; 251 : G495-G500.

4. **BHATTACHARYYA A, CONNOR W.**
 β -sitosterolemia and xanthomatosis. A newly described lipid storage disease in two sisters.
J. Clin. Invest., 1974; 53 : 1033-1043.

5. **BLAIR SN, CAPUZZI DM, GOTTLIEB SO *et al.***
Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy.
Am. J. Cardiol., 2000; 86 : 46-52.

6. BRUCKERT E.

Les phytostérols, place dans la prise en charge du patient hyperlipidémique.

Expansion Scientifique Française, 2000 : 1-6.

7. BRUNETON J.

Saponosides.

Dans : Pharmacognosie : phytochimie, plantes médicinales. (3^{ème} édition).

Paris : Editions Tec & Doc, 1999; 672-719.

8. CATER NB.

Historical and scientific basis for the development of plant stanol ester foods as cholesterol-lowering agents.

Eur. Heart J., 1999; 1 (S) : 36-44.

9. CHILD P, KUKSIS A.

Uptake of 7-dehydro derivatives of cholesterol, campesterol, and β -sitosterol by rat erythrocytes, jejunal villus cells, and brush border membranes.

J. Lipid. Res., 1983; 24 : 552-565.

10. CONDO AM Jr, BAKER DC, MOREAU RA *et al.*

Improved method for the synthesis of trans-feruloyl-beta-sitostanol.

J. Agric. Food Chem., 2001; 49 : 4961-4964.

11. Fiches de Transparence « Hypolipémiants ».

Paris : Agence Du Médicament, 1999, 45-51.

(143-147 bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex)

12. GRUNDY SM.

Stanol esters as a dietary adjunct to cholesterol-lowering therapies.

Eur. Heart J., 1999; 1 (S) : 132-138.

13. GUYTON JR.

Combination drug therapy for combined hyperlipidemia.

Curr. Cardiol. Rep., 1999; 1 : 244-250.

14. GYLLING H.

Studies of plant stanol esters in different patient populations.

Eur. Heart J., 1999; 1 (S) : 109-113.

15. GYLLING H, MIETTINEN TA.

Cholesterol reduction by different plant stanol mixtures and with variable fat intake.

Metabolism Clinical and Experimental, 1999; 48 : 575-580.

16. GYLLING H, PUSKA P, VARTIAINEN E *et al.*

Retinol, vitamin D, carotenes and α -tocopherol in serum of a moderately hypercholesterolemic population consuming sitostanol ester margarine.

Atherosclerosis, 1999; 145 : 279-285.

17. GYLLING H, PUSKA P VARTIAINEN E *et al.*

Serum sterols during stanol ester feeding in a mildly hypercholesterolemic population.

J. Lipid. Res., 1999; 40 : 593-600.

- 18. GYLLING H, RADHAKRISHNAN R, MIETTINEN TA.**
Reduction of serum cholesterol in postmenopausal women with previous myocardial infarction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine.
Circulation, 1997; 9 : 4226-4231.
- 19. HALLIKAINEN MA, SARKKINEN ES, GYLLING H *et al.***
Comparison of the effects of plant sterol ester and plant stanol ester-enriched margarines in lowering serum cholesterol concentrations in hypercholesterolemic subjects on a low-fat diet.
Eur. J. Clin. Nutr., 2000; 54 : 715-725.
- 20. HALLIKAINEN MA, SARKKINEN ES, UUSITUPA MIJ.**
Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner.
J. Nutr., 2000; 130 : 767-776.
- 21. HALLIKAINEN MA, SARKKINEN ES, UUSITUPA MIJ.**
Effects of low-fat stanol ester enriched margarines on concentrations of serum carotenoids in subjects with elevated serum cholesterol concentrations.
Eur. J. Clin. Nutr., 1999; 53 : 966-969.
- 22. HALLIKAINEN MA, UUSITUPA MIJ.**
Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low-fat diet in hypercholesterolemic subjects.
Am. J. Clin. Nutr., 1999; 69 : 403-410.

- 23. HASLER CM, KUNDRAT S, WOOL D.**
Functional foods and cardiovascular disease.
Curr. Atheroscler. Rep., 2000; 2 : 467-475.
- 24. HEINEMANN T, AXTMANN G, von BERGMANN K *et al.***
Comparison of intestinal absorption of cholesterol with different plant sterols in man.
Eur. J. Clin. Invest., 1993; 23 : 827-831.
- 25. HEINEMANN T, LEISS O, von BERGMANN K *et al.***
Effect of low-dose sitostanol on serum cholesterol in patients with hypercholesterolemia.
Atherosclerosis, 1986; 61 : 219-223.
- 26. IKEDA I, SUGANO M.**
Comparison of cholesterol absorption and metabolism of β -sitosterol and β -sitostanol in rats.
Atherosclerosis, 1978; 30 : 227-237.
- 27. JONES PJH, NTANIOS FY, RAEINI-SARJAZ M *et al.***
Cholesterol-lowering efficacy of a sitostanol-containing phytosterol mixture with a prudent diet in hyperlipidemic men.
Am. J. Clin. Nutr., 1999; 69 : 1144-1150.
- 28. JONES PJ, RAEINI-SARJAZ M, NTANIOS FY *et al.***
Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters.
J. Lipid. Res., 2000; 41 : 697-705.

- 29. KOOLMAN J, ROHM KH.**
Atlas de poche de Biochimie.
Paris : Flammarion, 1995, 426 p.- (Collection Médecine-Sciences)
- 30. KUKSIS A, HUANG TC.**
Differential absorption of plant sterols in the dog.
Can. J. Biochem., 1962; 40 : 11150-1493.
- 31. LAW MR.**
Plant sterol and stanol margarines and health.
Br. Med. J., 2000; 320 : 861-864.
- 32. LAW MR.**
Lowering heart disease risk with cholesterol reduction : evidence from
observational studies and clinical trials.
Eur. Heart J., 1999; 1 (S) : 3-8.
- 33. LEES AM, MOK HYI, LEES RS *et al.***
Plant sterols as cholesterol-lowering agents : clinical trials in patients
with hypercholesterolemia and studies of sterol balance.
Atherosclerosis, 1977; 28 : 325-338.
- 34. LICHTENSTEIN AH, DECKELBAUM RJ.**
Stanol/sterol ester-containing foods and blood cholesterol levels.
Circulation, 2001; 103 : 1177-1179.

- 35. LUTJOHANN D, BJORKHEM I, BEIL UF *et al.***
Sterol absorption and sterol balance in phytosterolemia evaluated by deuterium-labeled sterols : effect of sitostanol treatment.
J. Lipid. Res., 1978; 19 : 967-971.
- 36. MATTSON FH, GRUNDY SM, CROUSE JR.**
Optimizing the effect of plant sterols on cholesterol absorption in man.
Am. J. Clin. Nutr., 1982; 35 : 697-700.
- 37. MIETTINEN TA.**
Stanol esters in the treatment of hypercholesterolemia.
Eur. Heart J., 1999; 1 (S) : 50-57.
- 38. MIETTINEN TA, GYLLING H.**
Regulation of cholesterol metabolism by dietary plant sterols.
Curr. Opin. Lipid., 1999; 10 : 9-14.
- 39. MIETTINEN TA, VUORISTO M, NISSINEN M *et al.***
Serum, biliary, and fecal cholesterol and plant sterols in colectomized patients before and during consumption of stanol ester margarine.
Am. J. Clin. Nutr., 2000; 71 : 1095-1102.
- 40. MOGHADASIAN MH.**
Pharmacological properties of plant sterols. In vivo and in vitro observations.
Life Sci., 2000; 67 : 605-615.

41. MURRAY RK, GRAMMER DK.

Synthèse, transport et excrétion du cholestérol.

Dans : Harper BIOCHIMIE.- (24ème édition).

Pays Bas : Editions Mc Graw-Hill, 1999, 271-283.

42. NGUYEN TT.

Response to comments from Ntanios et al. regarding “The cholesterol-lowering action of plant stanol esters”.

J. Nutr., 2000; 130 : 2391-2392.

43. NGUYEN TT.

The cholesterol-lowering action of plant stanol esters.

J. Nutr., 1999; 129 : 2109-2112.

44. NGUYEN TT.

Recent clinical trial evidence for the cholesterol-lowering efficacy of a plant stanol ester spread in a USA population.

Eur. Heart J., 1999, 1 (S) : 73-79.

45. NGUYEN TT, DALE LC.

Plant stanol esters and vitamin K.

Mayo Clinic. Proc., 1999; 74 : 642-643.

46. NGUYEN TT, DALE LC, VON BERGMANN K *et al.*

Cholesterol-lowering effect of stanol ester in a US population of mildly hypercholesterolemic men and women : a randomized controlled trial.

Mayo Clinic. Proc., 1999; 74 : 1198-1206.

- 47. NGUYEN TT, DALE LC, VON BERGMANN K *et al.***
Cholesterol-lowering effect of stanol ester in a US population of mildly hypercholesterolemic men and women : a randomised controlled trial.
Mayo Clinic. Proc., 1999; 72 : 1198-1206.
- 48. NIGON F, SERFATY-LACROSNIERE C, CHAUVOIS D *et al.***
Les phytostérols : une nouvelle approche diététique de l'hypercholestérolémie.
Sang Thrombose Vaisseaux, 2000 ; 12 : 483-490.
- 49. NTANIOS FY, JONES PJH.**
Dietary sitostanol reciprocally influences cholesterol absorption and biosynthesis in hamsters and rabbits.
Atherosclerosis, 1999; 143 : 341-351.
- 50. NTANIOS FY, JONES PJH, FROHLICH JJ.**
Dietary sitostanol reduces plaque formation but not lecithin cholesterol acyl transferase activity in rabbits.
Atherosclerosis, 1998; 138 : 101-110.
- 51. NTANIOS F, MEIJER G, HEPBURN P.**
Comments on the review by Nguyen et al. (1999). "The cholesterol-lowering of plant stanol esters".
J. Nutr., 2000; 130 : 2390-2392.
- 52. PETERSON DW.**
Effect of soybean sterols in the diet on plasma and liver cholesterol in chicks.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1951 ; 78 : 143-147.

53. PIIRONEN V, LINDSAY DG, MIETTINEN TA *et al.*

Plant sterols : biosynthesis, biological function and their importance to human nutrition.

J. Sci. Food Agric., 2000; 80 : 939-966.

54. PLAT J, KERCKHOFFS DAJM, MENSINK RP.

Therapeutic potential of plant sterols and stanols.

Curr. Opin. Lipid., 2000; 11 : 571-576.

55. PLAT J, MENSINK RP.

Vegetable oil based versus wood based stanol ester mixtures : effects on serum lipids and hemostatic factors in non-hypercholesterolemic subjects.

Atherosclerosis, 2000; 148 : 101-112.

56. PLAT J, MENSINK RP.

Effects of plant sterols and stanols on lipid metabolism and cardiovascular risk.

Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis., 2001; 11 : 31-40.

57. PLAT J, MENSINK RP.

Effects of diets enriched with two different plant stanol ester mixtures on plasma ubiquinol-10 and fat-soluble antioxidant concentrations.

Metabolism, 2001; 50 : 520-529.

58. PLAT J, VAN ONSELEN ENM, MENSINK RP.

Dietary plant stanol ester mixtures. Effects on safety parameters and erythrocyte membrane fatty acid composition in non-hypercholesterolemic subjects.

Eur. Heart J., 1999; 1 (S) : 58-63.

59. PLAT J, VAN ONSELEN ENM, VAN HEUGTEN MMA *et al.*

Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters.

Eur. J. Clin. Nutr., 2000; 54 : 671-677.

60. POLLAK OJ.

Reduction of blood cholesterol in man.

Circulation, 1953; 7 : 702-706.

61. PUSKA P, ISOKAANTA M, KORPELAINEN V *et al.*

Village competition as an innovative method for lowering population cholesterol.

Eur. Heart J., 1999; 1 (S) : 64-72.

62. RELAS H, GYLLING H, MIETTINEN TA.

Effects of stanol ester on postabsorptive squalene and retinyl palmitate.

Metabolism, 2000; 49 : 473-478.

63. SALEN G, XU G, TINT GS *et al.*

Hyperabsorption and retention of campestanol in a sitosterolemic homozygote : comparison with her mother and three control subjects.

J. Lipid. Res., 2000; 41 : 1883-1889.

- 64. SANDERS DJ, MINTER HJ, HOWES D *et al.***
The safety evaluation of phytosterol esters. Part 6. The comparative absorption and tissue distribution of phytosterols in the rats.
Food Chem. Toxicol., 2000; 38 : 485-491.
- 65. SCHOENHEIMER R.**
New contributions in sterol metabolism.
Science, 1931; 74 : 579.
- 66. SLESINSKI RS, TURNBULL D, FRANKOS VH *et al.***
Developmental toxicity study of vegetable oil-derived stanol fatty acid esters.
Regul. Toxicol. Pharmacol., 1999; 29 : 227-233.
- 67. TAMMI A, RONNEMAA T, GYLLING H *et al.***
Plant stanol ester margarine lowers serum total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations of healthy children : The STRIP project.
J. Pediatr., 2000; 136 : 503-510.
- 68. TATU A, MIETTINEN MD, PUSKA P *et al.***
Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population.
N. Engl. J. Med., 1995; 333 : 1308-1312.
- 69. THOMPSON GR.**
Poor responders to statins : a potential target for stanol esters.
Eur. Heart J., 1999; 1 (S) : 114-117.

- 70. TURNBULL D, FRANKOS VH, LEEMAN WR *et al.***
Short-term tests of estrogenic potential of plant stanols and plant stanol esters.
Regul. Toxicol. Pharmacol., 1999; 29 : 211-215.
- 71. TURNBULL D, FRANKOS VH, VAN DELFT JHM *et al.***
Genotoxicity evaluation of wood-derived and vegetable oil-derived stanol esters.
Regul. Toxicol. Pharmacol., 1999; 29 : 205-210.
- 72. TURNBULL D, WHITTAKER MH, FRANKOS VH *et al.***
13-week oral toxicity study with stanol esters in rats.
Regul. Toxicol. Pharmacol., 1999; 29 : 216-226.
- 73. UUSITUPA M, HALLIKAINEN M.**
Efficacy of plant stanol esters in subjects consuming NCEP diets.
Eur. Heart J., 1999; 1 (S) : 91-95.
- 74. VAINIO H, MUANEN M.**
Functional foods-blurring the distinction between food and medicine.
Scand. J. Work. Environ. Health, 2000; 26 : 178-180.
- 75. VOLGER OL, MENSINK RP, PLAT J *et al.***
Dietary vegetable oil and wood derived plant stanol esters reduce atherosclerotic lesion size and severity in apoE*3-Leiden transgenic mice.
Atherosclerosis, 2001; 157 : 375-381.

- 76. VOLGER OL, VAN DER BOOM H, de WIT EC *et al.***
Dietary plant stanol esters reduce VLDL cholesterol secretion and bile saturation in apolipoprotein E*3-Leiden transgenic mice.
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2001; 21 : 1046-1052.
- 77. VON BERGMANN K, PRANGE W, LUTJOHANN D.**
Metabolism and mechanism of action of plant sterols.
Eur. Heart J., 1999; 1 (S) : 45-49.
- 78. VUORIO AF, GYLLING H, TURTOLA H *et al.***
Stanol ester margarine alone and with simvastatin lowers serum cholesterol in families with familial hypercholesterolemia caused by the FH-North Karelia mutation.
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2000; 20 : 500-506.
- 79. WAD AB, FINK CS.**
Phytosterols as anticancer dietary components : evidence and mechanism of action.
J. Nutr., 2000; 130 : 2127-2130.
- 80. WASAN KM, HOLTORF L, SUBRAMANIAN R *et al.***
Assessing plasma pharmacokinetics of cholesterol following oral coadministration with a novel vegetable stanol mixture to fasting rats.
J. Pharm. Sci., 2001; 90 : 23-28.
- 81. WEIHRAUCH J, GARDNER J.**
Sterol content of foods of plant origin.
J. Am. Diet. Assoc., 1978; 73 : 39-47.

82. WESTER I.

Cholesterol-lowering effect of plant sterols.

Eur. J. Lipid. Sci. Technol., 2000; 102 : 37-44.

83. WESTER I.

Dose responsiveness to plant stanol esters.

Eur. Heart J., 1999; 1 (S) : 104-108.

84. WESTER I.

Plant sterols to inhibit cholesterol absorption (Conference on fat and cholesterol reduced foods).

Current trends, ingredients and products. London : The Royal Society, 1997.

85. WESTSTRATE JA, MEIJER GW.

Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic subjects.

Eur. J. Clin. Nutr., 1998; 52 : 334-343.

86. WHITTAKER MH, FRANKOS VH, WOLTERBEEK APM *et al.*

Two-generation reproductive toxicity study of plant stanol esters in rats.

Regul. Toxicol. Pharmacol., 1999; 29 : 196-204.

87. WILLIAMS CL, BOLLELLA MC, STROBINO BA *et al.*

Plant stanol ester and bran fiber in childhood : effects on lipids, stool weight and stool frequency in preschool children.

J. Am. Coll. Nutr., 1999; 18 : 572-581.

- 88. WILLIAMS CL, BOLLELLA MC, STROBINO BA *et al.***
Lipid-lowering effects of a plant stanol ester spread in young children.
Eur. Heart J., 1999; 1 (S) : 96-103.
- 89. WILSON TA, DE SIMONE AP, ROMANO CA *et al.***
Corn fiber oil lowers plasma cholesterol levels and increases cholesterol excretion greater than corn oil and similar to diets containing soy sterols and soy stanols in hamsters.
J. Nutr. Biochem., 2000; 11 : 443-449.
- 90. WU LA, KOTTKE TE.**
Number needed to treat : Caveat emptor.
J. Clin. Epidemiol., 2001; 54 : 111-116.
- 91. XU G, SALEN G, TINT GS *et al.***
Campestanol (24-methyl-5 α -cholestan-3 β -ol) absorption and distribution in New Zealand white rabbits : effect of dietary sitostanol.
Metabolism, 1999; 48 : 363-368.
- 92. XU G, SALEN G, SHEFER S *et al.***
Plant stanol fatty acid esters inhibit cholesterol absorption and hepatic hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase activity to reduce plasma levels in rabbits.
Metabolism, 2001; 50 : 1106-1112.



DEMANDE D'IMPRIMATUR

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par Rachel GOYAT</p> <p><u>Sujet :</u></p> <p align="center">Les stanols végétaux et leurs esters : intérêt en thérapeutique</p> <p><u>Jury :</u></p> <p>Président : M. François MORTIER, Professeur</p> <p>Juges : M. Jeffrey ATKINSON, Professeur M. Serge KLEIN, Pharmacien, Toul</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 7 février 2002</p> <p align="center">Le Président du Jury,</p> <p align="center">  M. François MORTIER, Professeur </p>
<p align="center">Vu, Nancy, le 14 février 2002</p> <p align="center">Le Doyen de la Faculté de Pharmacie De l'Université Henri Poincaré - Nancy I,</p> <p align="center">  Chantal FINANCE </p> <p>  </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 20 février 2002 n° 1265</p> <p align="center">Le Président l'Université Henri Poincaré - Nancy I</p> <p align="center">  Claude BURLET </p> <p>  </p>

N° d'identification : PH Nanj 02 n° 16

LES STANOLS VEGETAUX ET LEURS ESTERS : INTERET EN THERAPEUTIQUE

Thèse soutenue le 21 mars 2002

Par Rachel GOYAT

RESUME :

Il est désormais établi que l'hypercholestérolémie et plus particulièrement l'augmentation du LDL-cholestérol, est un facteur majeur de risque cardio-vasculaire. La première approche visant à abaisser la cholestérolémie est diététique. Cependant, la compliance aux changements des habitudes alimentaires au long cours reste souvent imparfaite. De nouveaux moyens pour améliorer l'intervention diététique sont donc nécessaires.

De nombreuses études ont établi que les esters de stanols végétaux sont des agents hypocholestérolémiants efficaces. Bien que structurellement proches du cholestérol, ils ne sont pas absorbés de manière significative chez l'Homme et diminuent efficacement l'absorption intestinale du cholestérol et le taux de LDL-cholestérol plasmatique de 10 à 15 % chez les patients en consommant 2 à 3 g/j, et ce sans affecter les concentrations de HDL-cholestérol et de triglycérides. Cette réduction du LDL-cholestérol est supérieure à celle observée avec un régime hypocholestérolémiant. De plus, ils sont tout aussi actifs en association aux statines.

Du fait de leur grande liposolubilité, les esters de stanols végétaux sont facilement incorporables dans les aliments riches en graisses. Par conséquent, les produits alimentaires enrichis en phytostanols estérifiés (BENECOL®) représentent une nouvelle stratégie de choix pour réduire le LDL-cholestérol et diminuer l'incidence des maladies cardio-vasculaires.

MOTS CLES : phytostanols – phytostérols – sitostanol - campestanol
cholestérol – hypercholestérolémies

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Pr. François MORTIER	Laboratoire de Pharmacognosie	Expérimentale..... <input type="checkbox"/> Bibliographique..... <input checked="" type="checkbox"/> Thème.....4

Thèmes 1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle