



# Distinction entre patients bons synthétiseurs et bons absorbeurs pour optimiser le traitement hypocholestérolémiant

Rev Med Suisse 2006 ; 2 : 1910-5

**R. P. Radermecker**  
**A. J. Scheen**

Dr Régis P. Radermecker  
Pr André J. Scheen et  
Université de Liège  
Service de diabétologie, nutrition  
et maladies métaboliques  
CHU Sart Tilman  
B-4000 Liège |  
regis.radermecker@ulg.ac.be

## Distinction between good synthesizer and good absorber patients to optimize cholesterol-lowering therapy

The inhibition of cholesterol synthesis by a statin enhances intestinal absorption of both cholesterol and various phytosterols. The atherogenic role of phytosterols, well proven in hypersterolemia, is now suspected in patients with premature coronary artery disease. The cholestanol/cholesterol ratio can be used as a marker of intestinal cholesterol absorption. Individuals with elevated ratio («high absorbers») have less favourable cholesterol-lowering response and cardiovascular protection with statin therapy as compared to individuals with low ratio («high synthesizers»). They may benefit of an adjunct therapy with phytosterols or ezetimibe, both being capable to reduce plasma concentrations of cholesterol and of phytosterols.

Le blocage de la synthèse du cholestérol par une statine favorise l'absorption intestinale du cholestérol, mais aussi de divers phytostérols. Le rôle athérogène de ces derniers, bien démontré dans l'hyperstérolémie, est également suspecté chez certains patients avec coronaropathie précoce. Le rapport cholestanol/cholestérol peut être utilisé comme un marqueur de l'absorption intestinale du cholestérol. Les sujets à rapport élevé (gros absorbeurs) ont une moins bonne réponse hypocholestérolémiant et une moins bonne protection cardiovasculaire sous statine que les sujets avec un rapport bas (gros synthétiseurs). Ils pourraient bénéficier de l'adjonction d'un traitement par phytostanols ou par ézétimibe, tous deux capables de réduire les concentrations plasmatiques non seulement de cholestérol mais aussi de phytostérols.

## INTRODUCTION

Les dyslipidémies représentent un facteur de risque cardiovasculaire majeur et la pharmacothérapie de ces troubles métaboliques a fait des progrès considérables, surtout avec le développement des statines.<sup>1</sup> Ces molécules, en inhibant

l'HMG-CoA réductase hépatique, enzyme clé dans la synthèse du cholestérol, sont les médicaments hypocholestérolémiants les plus puissants, notamment en favorisant la surexpression des récepteurs LDL à la surface des hépatocytes.<sup>1</sup> Les statines ont largement démontré leur capacité à réduire l'incidence des accidents cardiovasculaires dans de grands essais prospectifs, tant en prévention secondaire que primaire.<sup>2</sup>

Une réduction énergique des taux de cholestérol LDL, grâce à l'utilisation d'une dose élevée de statine, s'accompagne d'une meilleure protection cardiovasculaire que l'approche hypocholestérolémiant standard, supportant ainsi le concept *the lower, the better*.<sup>2,3</sup> Force est cependant de constater que l'atteinte des valeurs cibles n'est pas toujours obtenue en pratique clinique. Cet échec relatif résulte à la fois de diverses causes extrinsèques (régime alimentaire mal suivi, tolérance imparfaite de hautes doses de statine, défaut d'observance thérapeutique) et, sans doute aussi, de causes intrinsèques (hétérogénéité génétique, compensation du blocage de la synthèse de cholestérol par une absorption intestinale accrue de stérols).<sup>4</sup> Enfin, si les statines se sont révélées remarquablement efficaces pour abaisser le risque relatif d'événements coronariens et cérébrovasculaires, il n'en demeure pas moins vrai que l'incidence des accidents vasculaires reste élevée en valeur absolue. Ce risque résiduel peut s'expliquer par le fait que le cholestérol LDL n'est qu'un des facteurs impliqués dans la pathogénie des complications de l'athérosclérose, mais peut-être aussi par le fait que les statines pourraient favoriser la résorption intestinale de divers stérols alimentaires,<sup>4</sup> parmi lesquels des phytostérols dont le rôle potentiellement toxique pour la paroi vasculaire est de plus en plus suspecté.<sup>5</sup>

Le pool circulant de cholestérol résulte, non seulement de sa synthèse hépatique (inhibée par la statine), mais aussi de son absorption intestinale, provenant à la fois du cholestérol alimentaire et du cholestérol biliaire. La régulation



de l'absorption intestinale du cholestérol suscite un intérêt croissant. En partie déterminée génétiquement,<sup>6</sup> elle peut aussi être influencée par diverses conditions environnementales, dont certaines manipulations alimentaires ou pharmacologiques :<sup>7</sup> les phytostérols ou les phytostanols, d'une part,<sup>8</sup> l'ézétimibe, d'autre part.<sup>9</sup>

## ABSORPTION INTESTINALE DU CHOLESTÉROL ET DES PHYTOSTÉROLS

Des progrès considérables ont été accomplis ces dernières années dans la compréhension des mécanismes d'absorption intestinale du cholestérol. Le cholestérol, d'origine alimentaire ou biliaire, est résorbé via des protéines spécifiques dont la Niemann-Pick C1-like 1 protéine (NPC1L1) présente dans les cellules de la bordure en brosse de l'intestin.<sup>10-12</sup> L'absorption intestinale du cholestérol est de l'ordre de 50%, mais peut varier selon les sujets de 30 à 80%. Le même processus de transport favorise l'absorption de stérols présents dans les végétaux appelés phytostérols. Cependant, ceux-ci sont rapidement rejetés vers la lumière intestinale par un autre système de transport (ABCG5/8) de telle sorte que la résorption finale de ces phytostérols est beaucoup plus basse (<3%) que celle du cholestérol, amenant des concentrations plasmatiques normalement très faibles. En cas de mutation amenant un défaut du système ABCG5/8, il existe une résorption massive de sitostérol et son accumulation conduit à une athérosclérose accélérée (maladie autosomique récessive appelée phytostérolémie ou sitostérolémie).<sup>5</sup> Cette maladie rare peut être désormais traitée par un inhibiteur sélectif de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols, l'ézétimibe.<sup>13</sup>

## PHYTOSTÉROLS ET PHYTOSTANOLS COMME AGENTS HYPOCHOLESTÉROLÉMIANTS

Les phytostérols sont des stérols végétaux qui ne sont pas synthétisés par l'homme. Leur structure est proche du cholestérol ; ils possèdent tous une double liaison qui, hydrogénée, donne le phytostanol correspondant. Les stérols végétaux se retrouvent essentiellement dans les graines, les légumineuses, les noix et les huiles végétales. L'effet hypocholestérolémiant des stérols et des stanols végétaux a été mis en évidence dans les années 50, mais c'est surtout dans les années 80 que plusieurs études ont confirmé ces données, amenant l'industrie agroalimentaire à développer divers produits spécifiques contenant ces composants.<sup>14</sup>

Les phytostérols et les phytostanols sont désormais reconnus comme étant une composante d'une approche diététique maximalisée visant à réduire les concentrations plasmatiques de cholestérol, notamment dans les recommandations du National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III).<sup>15</sup> Ils ont apporté la preuve de leur efficacité hypocholestérolémiante, non seulement dans la population générale avec hypercholestérolémie modérée,<sup>8</sup> mais aussi chez les patients avec une hypercholestérolémie familiale, dans ce dernier cas en complément d'un traitement par statine.<sup>16</sup> A la dose de 1 à 3 g

par jour, les phytostanols et les phytostérols peuvent réduire les concentrations de cholestérol total de l'ordre de 8 à 15%. Les phytostanols, dérivés des phytostérols, offrent certains avantages théoriques sur les phytostérols, notamment en raison d'une absence de résorption intestinale (meilleure sécurité possible à long terme : voir plus loin) et d'une meilleure tolérance digestive. Néanmoins, une comparaison rigoureuse des deux composés n'est pas disponible à ce jour de telle sorte que les recommandations du NCEP-ATP III ne font pas de différences entre stérols et stanols d'origine végétale.<sup>15</sup> Il faut par ailleurs reconnaître que, même s'ils sont largement promotionnés,<sup>8</sup> ces compléments alimentaires n'ont pas encore apporté la preuve de leur capacité à réduire l'incidence des événements cardiovasculaires dans des études contrôlées.<sup>17</sup> De plus, si les phytostanols réduisent les concentrations sériques de phytostérols, l'adjonction de quantité importante de phytostérols dans l'alimentation peut conduire à un accroissement de leurs concentrations circulantes et, peut-être, exercer des effets délétères à long terme.<sup>18</sup> Dès lors, il convient de privilégier la consommation d'esters de stanol plutôt que celle de phytostérols pour le traitement à long terme de l'hypercholestérolémie. Enfin, en l'absence d'études démontrant l'efficacité en termes de réduction des événements cardiovasculaires et l'innocuité d'un tel traitement, la consommation régulière de fortes doses de phytostérols, voire de phytostanols, n'est pas recommandée dans la population générale.<sup>17</sup>

## PHYTOSTÉROLS SANGUINS, DÉLÉTÈRES POUR LA PAROI ARTÉRIELLE

L'absorption excessive de phytostérols, suite à un déficit du système de transport ABCG5/8 comme il existe dans la sitostérolémie, conduit à une athérosclérose accélérée. Cette observation exemplative a fait envisager l'hypothèse que des concentrations plasmatiques modérément accrues de phytostérols, par exemple en relation avec un polymorphisme du système ABCG5/8, pourraient aussi contribuer au développement des maladies cardiovasculaires dans la population générale.<sup>5</sup> Dès 1991, il avait été rapporté que les concentrations plasmatiques de phytostérols étaient un marqueur de risque de coronaropathie précoce chez 595 sujets hypercholestérolémiques de moins de 55 ans, indépendamment du niveau de la cholestérolémie.<sup>19</sup> Une dizaine d'années plus tard, une étude réalisée chez des femmes postménopausées a confirmé que les concentrations sériques de phytostérols et de cholestérol prédisent, de façon indépendante, la survenue d'une coronaropathie.<sup>20</sup> De même, chez 53 patients avec une histoire familiale de coronaropathie, il a été montré que ceux-ci avaient des concentrations plasmatiques accrues de sitostérol et de campestérol (deux phytostérols), alors que les taux de cholestérol LDL n'étaient pas significativement différents.<sup>21</sup> Par ailleurs, l'étude épidémiologique cardiovasculaire allemande PROCAM a montré que les patients se trouvant dans le quatrième quartile en termes de taux de sitostérol présentaient un risque presque doublé d'événements coronariens par rapport à ceux du quartile inférieur.<sup>22</sup> Enfin, il a été montré récemment chez des sujets ayant subi une



thrombo-endarterectomie carotidienne que les taux de phytostérols circulants étaient significativement accrus et, fait remarquable, qu'il existait une relation entre les concentrations sanguines et les concentrations retrouvées dans les plaques d'athérosclérose examinées sur les pièces anatomopathologiques.<sup>23</sup> Dès lors, le rôle potentiellement délétère de certains phytostérols circulants dans la problématique complexe de l'athérosclérose mérite certainement d'être considéré. C'est d'autant plus vrai que les phytostérols sont plus sensibles à l'oxydation que le cholestérol, phénomène biochimique qui contribue au processus de l'athérosclérose.<sup>5</sup> Si tel est le cas, des approches visant à réduire les concentrations de phytostérols, par l'administration de stanols<sup>8</sup> ou d'ézétimibe,<sup>24</sup> ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques (voir ci-dessous).

## DISTINCTION PATIENTS ABSORBEURS VERSUS SYNTHÉTISEURS

Tous les individus n'ont pas les mêmes capacités de synthétiser et d'absorber le cholestérol (tableau 1). En ce qui concerne l'absorption intestinale, il existe une hétérogénéité interindividuelle, d'origine génétique,<sup>6</sup> permettant de distinguer des sujets avec un niveau élevé ou bas d'absorption intestinale de cholestérol.<sup>25</sup> Depuis plusieurs années, quelques équipes, surtout celle de Miettinen en Finlande, ont étudié les taux sériques de certains phytostérols comme marqueurs de l'absorption intestinale du cholestérol.<sup>26</sup> Même si les taux sanguins de phytostérols sont faibles en raison d'une excrétion rapide via le système ABCG5/8, il a été démontré qu'ils sont corrélés à la quantité de cholestérol intestinal absorbée. Ainsi, les concentrations plasmatiques de phytostérols (campestérol et sitostérol) et de précurseurs du cholestérol (cholesténo, desmostérol, lathostérol) reflètent l'importance des processus, respec-

tivement, d'absorption et de synthèse du cholestérol dans une population de sujets normaux.<sup>26</sup> L'analyse de la population finlandaise de l'étude 4S a montré une corrélation négative du ratio lathostérol (précurseur, marqueur de la synthèse du cholestérol) sur cholestérol et une corrélation positive du ratio campestérol (phytostérol alimentaire, marqueur de l'absorption du cholestérol) sur cholestérol avec le ratio cholestanol/cholestérol.<sup>27,28</sup> Le cholestanol est un stérol qui se distingue du cholestérol par l'absence d'une double liaison sur la chaîne B. Parmi les marqueurs d'absorption intestinale du cholestérol proposés, c'est le cholestanol qui est actuellement privilégié.<sup>29</sup> Les individus avec un rapport élevé cholestanol/cholestérol sont considérés comme de «gros absorbeurs» alors que ceux avec un tel rapport abaissé sont classés comme de «gros synthétiseurs». Dès lors, le cholestanol pourrait être considéré à l'avenir comme un marqueur sérique susceptible de guider les modalités de la thérapie hypocholestérolémiante.<sup>29</sup>

Outre les modifications de l'absorption intestinale du cholestérol d'origine génétique déjà citées,<sup>6,25</sup> le poids corporel et l'insulinorésistance influencent également les paramètres d'absorption du cholestérol.<sup>30</sup> Il a été montré que l'augmentation du poids corporel et le développement d'une insulinorésistance sont associés à une diminution de l'absorption intestinale du cholestérol. En présence d'un diabète de type 2, le processus de synthèse du cholestérol est accru alors que le processus d'absorption intestinale est diminué par comparaison à des sujets non diabétiques appariés pour le poids. Au contraire, en présence d'un diabète de type 1, les marqueurs de l'absorption du cholestérol sont augmentés et ceux de la synthèse sont diminués. L'ensemble de ces observations peut suggérer que la faible absorption intestinale de cholestérol au profit d'une plus forte synthèse de cholestérol fait partie du syndrome d'insulinorésistance. Le tableau d'insulinorésistance mimerait donc une situation de surexpression des gènes ABCG5/8.<sup>30</sup> Les conséquences cliniques de ces observations, en termes de risque vasculaire ou de réponse thérapeutique, doivent encore être déterminées.

S'il est possible d'individualiser les patients gros absorbeurs et si ceux-ci présentent un profil de risque et de réponse thérapeutique particulier, cette distinction synthétiseur-absorbeur devrait intéresser le praticien dans l'optique d'une meilleure prise en charge de ces patients (voir plus loin).

## MÉCANISME DE COMPENSATION SYNTHÈSE-ABSORPTION DU CHOLESTÉROL

Il est connu de longue date que les deux processus de synthèse et d'absorption du cholestérol sont intimement intriqués.<sup>31</sup> Le pool de cholestérol est réglé par des mécanismes de compensation: le blocage de la synthèse conduit à augmenter l'absorption du cholestérol tandis que l'inhibition de son absorption amène un accroissement de sa synthèse. Ainsi, un traitement par statine accroît les marqueurs de l'absorption du cholestérol et de phytostérols,<sup>32,33</sup> y compris dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.<sup>34</sup> L'effet des statines sur l'absorption intestinale des phytostérols est cependant complexe et peut être influencé

**Tableau 1. Comparaison des principales caractéristiques des sujets «gros absorbeurs» et «gros synthétiseurs» du cholestérol**

Caractéristiques	Absorbeurs	Synthétiseurs
Organe cible	Intestin	Foie
Substratum biochimique	Protéine NPC1L1	Enzyme HMG-CoA réductase
Stérols circulants	Phytostérols (sitostérol, campéstérol, etc.)	Stérols précurseurs du cholestérol (cholesténo, desmostérol, lathostérol)
Marqueur biologique	Cholestanol/cholestérol élevé	Cholestanol/cholestérol bas
Phénotype métabolique	Insulinosensible	Insulinorésistant (obésité, diabète type 2)
LDL cholestérol sous statine	Faible diminution	Forte diminution
Protection CV sous statine	Controversée	Démontrée
Ajustement thérapeutique	Ezétimibe, stanols	Forte dose de statine



par le niveau des marqueurs de l'absorption avant traitement et par la durée du traitement par statine.<sup>4</sup> Quoi qu'il en soit, ce contexte dynamique peut expliquer pourquoi certains sujets répondent mal aux statines (voir plus loin) et pourquoi l'ézétimibe n'exerce généralement qu'un effet hypocholestérolémiant assez modeste en monothérapie.<sup>9</sup>

S'il existe une balance entre les deux processus avec des mécanismes possibles de compensation, le recours à une double approche visant à bloquer la synthèse (par une statine) et à diminuer la résorption du cholestérol (et des phytostérols) (par des stanols ou l'ézétimibe) paraît logique. Un effet synergique sur les concentrations plasmatiques de cholestérol a été rapporté avec la combinaison statine-stanol<sup>35</sup> et avec l'association statine-ézétimibe.<sup>9,36</sup>

## RÉPONSE CLINIQUE ET RISQUE EN FONCTION DU STATUT ABSORBEUR/SYNTHÉTISEUR

Le concept *gros absorbeurs/gros synthétiseurs*, mis en exergue récemment, pourrait avoir des conséquences, tant en ce qui concerne l'amélioration du profil lipidique qu'en ce qui concerne la protection cardiovasculaire sous statine. Il a été montré dans un sous-groupe de patients adultes coronariens que les sujets avec des marqueurs plaçant pour un statut de «gros absorbeurs» requéraient des doses de simvastatine plus élevées pour abaisser suffisamment les concentrations de cholestérol.<sup>37</sup> Chez des enfants avec hypercholestérolémie familiale, les mauvais répondeurs à un traitement par pravastatine sont caractérisés par des taux accrus de sitostérol et de campestérol (marqueurs de l'absorption du cholestérol) à l'inclusion, alors que les marqueurs de synthèse du cholestérol sont comparables chez les mauvais et les bons répondeurs à la pravastatine.<sup>34</sup>

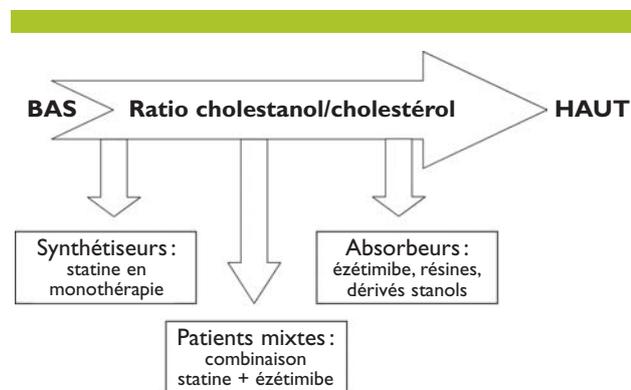
Dans le premier essai de prévention cardiovasculaire avec une statine, la célèbre étude scandinave 4S, aucune réduction des événements coronariens n'a été observée dans le groupe de patients présentant des taux élevés de stérols circulants.<sup>28,29</sup> Dans cet essai prospectif, l'absence de réduction des événements coronariens chez les sujets sous simvastatine qui étaient dans le quartile avec la concentration de cholestanol la plus élevée était davantage associée aux concentrations plasmatiques accrues de phytostérols qu'à la réduction moins marquée des concentrations de cholestérol total et LDL, par comparaison aux sujets qui étaient dans le quartile avec le ratio cholestanol/cholestérol le plus bas. Parmi les sujets dans le quartile avec le plus haut taux de cholestanol à l'entrée dans l'étude, le nombre d'événements coronariens a augmenté de 15% sous statine alors qu'il a diminué de 38% chez les sujets dans le quartile avec le taux de cholestanol le plus bas. Cette forte corrélation entre l'incidence d'accidents coronariens et le taux de base de cholestanol (ou d'autres phytostérols, marqueurs de l'absorption intestinale de cholestérol) était présente dans le groupe statine mais pas dans le groupe placebo.<sup>27,28</sup>

Au vu de ces observations encore fragmentaires, il apparaît donc que les patients qualifiés de *gros absorbeurs*, en raison d'un taux élevé de phytostérols, tirent moins de bénéfices (voire pourraient avoir des effets délétères) d'un traitement par statines alors que les patients qualifiés de

*gros synthétiseurs* sont ceux qui répondent le mieux à une intervention thérapeutique inhibant l'HMG-CoA réductase.<sup>29</sup>

## COMMENT OPTIMISER LE TRAITEMENT HYPOCHOLESTÉROLÉMIANT ?

Au vu de ce faisceau d'arguments en faveur d'un rôle délétère de certains phytostérols circulant dans l'athérosclérose, d'une part, d'une réponse biologique insuffisante et d'une protection cardiovasculaire imparfaite chez de nombreux patients sous statine, il paraît logique d'essayer d'optimiser le traitement proposé. Dès lors, il pourrait s'avérer utile de mesurer le taux de cholestanol, permettant de dépister les individus *gros absorbeurs*, pour guider le traitement hypocholestérolémiant (figure 1).<sup>29</sup>



**Figure 1. Tentative de classification des patients hypercholestérolémiques et suggestion d'orientation thérapeutique en fonction de leur statut synthétiseur/absorbeur**  
(Adapté de réf. 29).

L'équipe finlandaise de Miettinen a largement contribué à promouvoir l'utilisation de phytostérols et de phytostanols, non seulement dans la population générale, mais aussi chez les patients spécifiquement traités par statines.<sup>4</sup> Cependant, si les deux compléments alimentaires sont actifs pour potentialiser la baisse de la cholestérolémie chez les patients traités par statine, les phytostérols augmentent alors que les phytostanols diminuent les concentrations plasmatiques de phytostérols dont on vient de rappeler l'effet athérogène potentiel.<sup>35</sup> Dans ce contexte, il convient donc de privilégier l'utilisation d'esters de stanol.<sup>15</sup> Il a été montré récemment que l'ingestion de comprimés de stanols extraits de soja (1,8 g/jour) permet de réduire significativement les concentrations de cholestérol LDL chez des sujets qui n'atteignaient pas les cibles recommandées malgré un traitement par statine.<sup>38</sup>

Compte tenu du blocage exercé par l'ézétimibe sur l'absorption du cholestérol et sur celle des phytostérols, il paraît logique d'évoquer l'intérêt d'une combinaison statine-ézétimibe, à tout le moins chez les patients *gros absorbeurs* répondant imparfaitement à une monothérapie par statine et/ou chez les patients avec des concentrations plasmatiques accrues de phytostérols.<sup>24</sup> Dans ce contexte, l'ézétimibe offrirait le double avantage de renforcer l'effet hypocholestérolémiant de la statine et d'inhiber partiellement



la résorption des phytostérols (notamment en bloquant le mécanisme de compensation évoqué ci-dessus).<sup>36</sup> Il a été montré que la combinaison de suppléments de phytostérols dans l'alimentation avec un traitement par ézétimibe n'apporte pas d'avantage par rapport au seul traitement pharmacologique chez des sujets avec hypercholestérolémie modérée.<sup>39</sup> Il est possible que la pharmacogénétique permettra à l'avenir de mieux identifier les sujets susceptibles de particulièrement bien répondre aux divers médicaments hypocholestérolémiants. Il vient d'être démontré qu'une variation de la séquence du gène codant pour la protéase PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease gene*), régulant la vitesse de dégradation du récepteur au LDL, influence de façon majeure le taux de cholestérol LDL et la prédisposition aux maladies cardiovasculaires.<sup>40</sup> Cette observation suggère que le polymorphisme du gène codant pour cette protéase pourrait également influencer la réponse hypocholestérolémiante obtenue sous statine : en effet, alors que les statines, en bloquant l'HMG-CoA-réductase, inhibent la synthèse hépatocytaire de cholestérol, activent SREBP et accroissent l'expression du LDL récepteur, elles induisent également la synthèse de PCSK9, ce qui résulte dans une dégradation du récepteur LDL.<sup>41</sup> En ce qui concerne l'ézétimibe, il a été rapporté récemment que l'haplotype de la protéine NPC1L1 est associée avec une variabilité interindividuelle de la réponse hypocholestérolémiante à cet inhibiteur spécifique de l'absorption intestinale du cholestérol.<sup>42</sup>

## CONCLUSIONS

Des progrès ont été accomplis récemment dans la compréhension de la régulation du pool de cholestérol, en particulier depuis la mise en évidence de protéines intestinales spécifiques jouant un rôle dans l'absorption (NPC1L1) et dans l'expulsion (transporteurs ABCG5-ABCG8) du cholestérol et des phytostérols. La démonstration de l'existence de patients *gros absorbeurs* ou *gros synthétiseurs*, du rôle potentiellement délétère sur le plan cardiovasculaire de certains phytostérols circulants et d'une balance entre synthèse et absorption de cholestérol (et de phytostérols) devrait permettre de mieux comprendre certains échecs thérapeutiques. Ces nouveaux concepts devraient à terme faire proposer de nouvelles stratégies capables d'optimiser le traitement hypocholestérolémiant et la protection cardio-

vasculaire en fonction du statut absorbeur/synthétiseur du patient. Au vu de ces éléments, une double approche synergique bloquant la synthèse (statine) et l'absorption intestinale (ézétimibe, stanols) de cholestérol, tout en réduisant aussi l'absorption intestinale de certains phytostérols paraît prometteuse. Un essai clinique est actuellement en cours en Australie (TARGET-LDL) visant à adapter le traitement hypocholestérolémiant en fonction du rapport cholestanol/cholestérol des individus. L'avenir nous dira si le recours à des dosages systématiques de phytostérols ou de cholestanol circulants sera bientôt réalisé en pratique courante de façon à optimiser le traitement hypocholestérolémiant en fonction du statut synthétiseur versus absorbeur des patients et, si possible, d'accroître l'efficacité de la prévention des maladies cardiovasculaires chez les personnes à risque. ■

### Implications pratiques

- > Le pool de cholestérol résulte d'une balance entre la synthèse endogène et la résorption intestinale de cholestérol, balance caractérisée par une grande variabilité interindividuelle, d'origine génétique et environnementale
- > Le rapport cholestanol/cholestérol est un marqueur biologique permettant de différencier les *bons synthétiseurs* (rapport bas) et les *gros absorbeurs* (rapport élevé)
- > La protection cardiovasculaire prodiguée par les statines est moindre chez les sujets ayant un statut de *gros absorbeur*, en raison d'un effet hypocholestérolémiant plus faible et, sans doute aussi, d'une résorption accrue de phytostérols pathogènes pour la paroi vasculaire
- > La récente démonstration de l'existence de patients plutôt *synthétiseurs* et de patients plutôt *absorbeurs* devrait permettre d'optimiser le traitement hypocholestérolémiant en ciblant mieux les patients en fonction de leur capacité de réponse au traitement pharmacologique
- > Les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol (ézétimibe, phytostanols) devraient être particulièrement bénéfiques chez les *gros absorbeurs*, en raison de leur effet hypocholestérolémiant synergique avec une statine et d'une réduction de certains phytostérols, à confirmer dans des études prospectives de prévention cardiovasculaire

### Bibliographie

- 1 Knopp R. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999;341:498-511.
- 2 Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
- 3 Jacobson TA. «The lower the better» in hypercholesterolemia therapy: A reliable clinical guideline? *Ann Intern Med* 2000;133:549-54.
- 4 \* Miettinen TA, Gylling H. Effect of statins on non-cholesterol sterol levels: Implications for use of plant stanols and sterols. *Am J Cardiol* 2005;96(Suppl):40-6D.
- 5 \*\* Patel MD, Thompson PD. Phytosterols and vascular disease. *Atherosclerosis* 2006;186:12-9.
- 6 Lammert F, Wang D QH. New insights into the genetic regulation of intestinal cholesterol absorption. *Gastroenterology* 2005;129:718-34.
- 7 \* Sudhop T, Lütjohann D, von Bergmann K. Sterol transporters: Targets of natural sterols and new lipid lowering drugs. *Pharmacol Ther* 2005;105:333-41.
- 8 Gylling H, Miettinen TA. The effect of plant stanol and sterol-enriched foods on lipid metabolism, serum lipids and coronary heart disease. *Ann Clin Biochem* 2005;42:254-63.
- 9 Bays H. Ezetimibe. *Expert Opin Invest Drugs* 2002;11:1587-604.
- 10 von Bergmann K, Sudhop T, Lütjohann D. Cholesterol and plant sterol absorption: Recent insights. *Am J Cardiol* 2005;96(Suppl. 1A):10D-4.
- 11 Altmann SW, Davis HR, Zhu L, et al. Niemann-Pick C1 like protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004;303:1201-4.
- 12 Davis HR, Zhu LJ, Hoos LM, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole body cholesterol homeostasis. *J Biol Chem* 2004;279:33586-92.
- 13 Salen G, von Bergmann K, Lütjohann D, et al. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. *Circulation* 2004;109:966-71.
- 14 Thompson GR, Grundy SM. History and development of plant sterol and stanol esters for cholesterol-lowering



purposes. *Am J Cardiol* 2005;96(Suppl. 1A):3D-9.

**15** Grundy SM. Stanol esters as a component of maximal dietary therapy in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Report. *Am J Cardiol* 2005;96(Suppl. 1A):47D-50.

**16** Moruisi KG, Oosthuizen W, Opperman AM. Phytosterols/stanols lower cholesterol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects: A systematic review with meta-analysis. *J Am Coll Nutr* 2006;25:41-8.

**17** Rédaction La Revue Prescrire. Aliments enrichis en phytostérols et phytostanols. *Prescrire* 2005;25:763-8.

**18** Katan MB, Grundy SM, Jones P, et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003;78:965-78.

**19** Glueck CJ, Speirs T, Tracy T, et al. Relationships of serum plant sterols (phytosterols) and cholesterol in 595 hypercholesterolemic subjects, and familial aggregation of phytosterols, cholesterol, and premature coronary heart disease in hyperphytosterolemic probands and their first-degree relatives. *Metabolism* 1991;40:842-8.

**20** Rajaratnam RA, Gylling H, Miettinen TA. Independent association of serum squalene and noncholesterol sterols with coronary artery disease in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1185-91.

**21** Sudhop T, Gottwald BM, von Bergmann K. Serum plant sterols as a potential risk factor for coronary heart disease. *Metabolism* 2002;51:1519-21.

**22** Assmann G, Cullen P, Erbey JR, et al. Elevation in plasma sitosterol concentration is associated with an increased risk for coronary events in the PROCAM study (abstract). *Circulation* 2003;108:IV-730.

**23** Miettinen TA, Railo M, Lepäntalo M, Gylling H. Plant sterols in serum and in atherosclerotic plaques of patients undergoing carotid endarterectomy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1794-801.

**24** Radermecker RP, Scheen AJ. Serum plant sterols and atherosclerosis: Is there a place for statin-ezetimibe

combination? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1496-7.

**25** Gylling H, Miettinen TA. Inheritance of cholesterol metabolism of probands with high or low cholesterol absorption. *J Lipid Res* 2002;43:1472-6.

**26** Miettinen TA, Tilvis RS, Kesäniemi YA. Serum plant sterols and cholesterol precursors reflect cholesterol absorption and synthesis in volunteers of a randomly selected male population. *Am J Epidemiol* 1990;131:20-31.

**27** Miettinen TA, Strandberg TE, Gylling H, for the Finnish Investigators of the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Noncholesterol sterols and cholesterol lowering by long-term simvastatin treatment in coronary patients. Relation to basal serum cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1340-6.

**28** Miettinen TA, Gylling H, Strandberg T, Sarna S, for the Finnish 4S Investigators. Baseline serum cholesterol as predictor of recurrent coronary events in subgroup of Scandinavian simvastatin survival study. *BMJ* 1998;316:1127-30.

**29** \*\* Hoenig MR, Rolfe BE, Campbell JH. Cholesterol: A serum marker to guide LDL cholesterol-lowering therapy. *Atherosclerosis* 2006;184:247-54.

**30** Gylling H, Miettinen TA. Cholesterol absorption: Influence of body weight and the role of plant sterols. *Curr Atherosclerosis Rep* 2005;7:466-71.

**31** Grundy SM, Ahrens EH Jr, Davignon J. The interaction of cholesterol absorption and cholesterol synthesis in man. *J Lipid Res* 1969;10:304-15.

**32** Miettinen TA, Gylling H, Lindholm N, et al. Serum noncholesterol sterols during inhibition of cholesterol synthesis by statins. *J Lab Clin Med* 2003;141:131-7.

**33** Miettinen TA, Gylling H. Synthesis and absorption markers of cholesterol in serum and lipoproteins during a large dose statin treatment. *Eur J Clin Med* 2003;33:976-82.

**34** Hedman M, Miettinen TA, Gylling H, Ketomäki A, Antikainen M. Serum noncholesterol sterols in children

with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing pravastatin therapy. *J Pediatr* 2006;148:241-6.

**35** Thompson GR. Additive effects of plant sterol and stanol esters to statin therapy. *Am J Cardiol* 2005;96(Suppl):37D-9.

**36** Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002;106:1943-8.

**37** Miettinen TA, Gylling H. Ineffective decrease of serum cholesterol by simvastatin in a subgroup of hypercholesterolemic coronary patients. *Atherosclerosis* 2002;164:147-52.

**38** Goldberg AC, Ostlund RE, Bateman JH, et al. Effect of plant stanol tablets on low-density lipoprotein cholesterol lowering in patients on statin drugs. *Am J Cardiol* 2006;97:376-9.

**39** Jakulj L, Trip MD, Sudhop T, et al. Inhibition of cholesterol absorption by the combination of dietary plant sterols and ezetimibe: Effects on plasma lipid levels. *J Lipid Res* 2005;46:2692-8.

**40** Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264-72.

**41** Tall AR. Protease variants, LDL, and coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1310-2.

**42** Hegele RA, Guy J, Ban MR, Wang J. NPC1L1 haplotype is associated with inter-individual variation in plasma low-density lipoprotein response to ezetimibe. *Lipids Health Dis* 2005;12:4.

\* à lire

\*\* à lire absolument