



AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE CONCERNANT LES PHYTOSTEROLS

CSH 7798

Le Conseil Supérieur d'Hygiène (sous-sections IV/1&2) a, lors de sa séance du 29 janvier 2003, dont le compte rendu a été approuvé le 26 février 2003, étudié ce point.

Il a émis, lors de sa séance du 26 février 2003, dont le compte rendu a été approuvé le 26 mars 2003, l'avis suivant concernant les phytostérols :

1. Les phytostérols et phytostanols se trouvent dans plusieurs huiles, ainsi que dans l'écorce de certains arbres.
2. Effet principal : plusieurs études ainsi qu'une excellente méta-analyse par Law (voir référence) permettent de dire qu'un apport de 2 à 3 g par jour de phytostérols diminue le LDL-cholestérol de 5 à 15 %, soit en prenant la moyenne des moyennes entre 8 et 10 %. Pour Law, ceci pourrait diminuer le risque de cardiopathies ischémiques de 25 %. Signalons toutefois que ceci est un scénario possible mais qu'il n'y a pas d'étude à ce jour montrant les effets favorables de l'augmentation de l'apport en phytostérols sur les maladies cardio-vasculaires. D'autre part, on ne peut certainement pas extrapoler les résultats de diminution du risque coronarien par médication telles que les statines à l'effet éventuellement bénéfique que pourraient avoir les phytostérols.
3. Population cible : selon les différents fabricants les populations cibles sont essentiellement les sujets hypercholestérolémiques, encore faut-il définir la population. En effet selon le consensus de la Société Européenne de Cardiologie, on considère dans la population adulte que 5 mmol/l ou 190 mg/dl de cholestérol sérique soit une valeur cible vers laquelle il faut tendre.

En d'autres mots, la population cible devrait en fait être constituée par tous les sujets adultes masculins et féminins présentant une cholestérolémie supérieure à 190 mg/dl et considérés comme « hypercholestérolémiques ».

Dans une étude récente de sujets au travail, âgés de 35 à 59 ans, on a observé chez les hommes que 81,3 % présentaient une cholestérolémie supérieure à 190 mg/dl, la prévalence étant de 75 % chez les femmes. En d'autres termes, 4/5 des hommes et 3/4 des femmes peuvent être considérés en Belgique comme « ayant un cholestérol sérique élevé » et ceci pourrait même être des chiffres conservateurs, étant donné que " l'effet des travailleurs sains " (Healthy Workers effect) pourrait avoir réduit la moyenne du cholestérol dans cette population de sujets au travail.

Les épidémiologistes et cliniciens sont d'accord pour proposer que dans une population adulte hypercholestérolémique, tant en prévention primaire (sujets sains) qu'en prévention secondaire (sujets ayant déjà présenté une manifestation clinique d'athéromatose, soit une cardiopathie ischémique, un accident vasculaire cérébral, une artérite périphérique), le premier geste dans l'algorithme du traitement

d'hypercholestérolémie consiste en des modifications de l'apport en graisses saturées et poly-insaturées, voire une modification plus large de l'alimentation et éventuellement en une adjonction de " Novel Foods " tels que les produits contenant des phytostérols qui peuvent déjà diminuer le LDL-cholestérol de l'ordre de 8 à 10 %.

Ce n'est que dans un second temps après une modification alimentaire et ayant refait un bilan lipidique que l'on y ajoutera éventuellement un traitement hypocholestérolémiant par médication, en étant plus rapide et plus agressif en prévention secondaire qu'en prévention primaire.

En résumé donc, on pourrait dire qu'en Belgique la population cible pour les produits enrichis en phytostérols semble à première vue très importante, en excluant dans la population adulte les femmes enceintes et allaitantes.

4. Effets secondaires : ceci a été observé dans de nombreuses études et concerne essentiellement l'absorption intestinale des vitamines et pro-vitamines liposolubles; ce qui ressort des études et de la méta-analyse de Law est essentiellement une diminution en moyenne de 20 % du β -carotène plasmatique.

Il a été souvent dit que ceci reste dans les limites dites " physiologiques " du niveau en β -carotène. Il s'agit vraisemblablement de limites physiologiques concernant les effets du β -carotène, par sa transformation en vitamine A, sur la vision (xérophtalmie) et d'autres effets, néfastes éventuellement, qui n'ont pas été observés à court terme.

En ce qui concerne les effets anti-oxydants éventuellement favorables du β -carotène, il semble dangereux d'admettre que 2 populations, l'une ayant un certain niveau moyen de β -carotène plasmatique, l'autre un niveau moyen abaissé de 20 % auraient à long terme les mêmes risques, ceci en l'absence nous semble-t-il de données scientifiques valables.

Par ailleurs, le post-marketing launching program de Unilever est certainement un pas dans la bonne direction mais il semble que l'on doit penser de plus en plus à un organisme du nutrivigilance, assez semblable aux organismes de pharmaco-vigilance afin de vérifier les effets à long terme de ces " Novel Foods ", ici particulièrement les phytostérols mais ceci pourrait s'appliquer à d'autres " Novel Foods " bien entendu. Ceci nécessiterait des guidelines au niveau européen.

En attendant, on pourrait proposer un groupe de travail belge qui étudierait quelles seraient les techniques les plus efficaces ainsi que le coût/efficacité pour monitorer à long terme la sécurité des phytostérols en particulier, et des " Novel Foods " en général. Il s'agit de vérifier essentiellement la mortalité et la morbidité des maladies à incidence élevée telles que les maladies cardio-vasculaires et les cancers, mais aussi les cataractes, les réactions immunitaires et éventuellement, les réactions allergiques.

En ce qui concerne ces dernières, il serait très important de vérifier la possibilité de réactions allergiques (qui semble être niée à ce jour) par des études post-marketing rigoureuses. Nous avons été confrontés à une expertise dans laquelle il restait un doute quant à la relation causale entre la prise de graisses tartinables et une réaction dermatologique et, on trouvera une copie de la lettre d'un médecin mentionnant un cas d'une possibilité très réelle de relation causale entre prise de phytostérols et lésions dermatologiques.

5. Compte tenu de l'évolution très rapide de la mise sur le marché de " Novel Foods ", les enquêtes

éventuellement ad-hoc et répétées avec comme cas de figure les phytostérols devraient être initiées afin de connaître la grandeur des sous-groupes de la population belge consommant par exemple plus de 3 g de phytostérols par jour.

6. La limite de 7,4 g de ADI proposée par une firme Américaine ne semble pas basée sur les études ad-hoc.

Références

1. Law MR, Wald NJ, Thompson SG (1994). By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease ? *BMJ* 308 :367-372.
2. Law M (2000). Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 320 :861-864.
3. Plat J, Kerckhoffs DA, Mensink RP (2000) ; Therapeutic potential of plant sterols and stanols. *Curr Opin Lipidol* 11 :571-576.
4. Tamni A, Ronnema T, Gylling H, Rask-Nissila L, Viikari J, Tuominen J, Pulkki K, Simell O (2000). Plant stanol ester margarine lowers serum total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations of healthy children : the STRIP projet. Special Turku Coronary Risk Factors Intervention Project. *J Pediatr* 136 :503-510.
5. Amundsen AL, Ose L, Nenseter MS, Ntanios F (2002). Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total- and LDL-cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 76 :338-344.
6. Amundsen AL, Ose L, Ntanios F (2001). Effect of plant sterol ester-enriched spread on plasma lipids and safety parameters in children with familial hypercholesterolemia (FH) in controlled and follow-up groups. *Atherosclerosis* 2 (suppl) :A111.
7. Mussner MJ, Parhofer KG, Von Bergmann K, Schwandt P, Broedl U, Otto C (2002). Effects of phytosterol ester-enriched margarine on plasma lipoproteins in mild to moderate hypercholesterolemia are related to basal cholesterol and fat intake. *Metabolism* 51 :189-194.
8. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Gylling H, Erkkila AT, Uusitupa MI (2000). Comparison of the effects of plant sterol ester and plant stanol ester-enriched margarines in lowering serum cholesterol concentrations in hypercholesterolaemic subjects on a low-fat diet. *Eur J Clin Nutr* 54 :715-725.
9. Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen T, Morgan JM, Cater NB (2000). 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* 86 :46-52.
10. Neil HA, Meijer GW, Roe LS (2001). Randomised controlled trial of use by hypercholesterolaemic patients of a vegetable oil sterol-enriched fat spread. *Atherosclerosis* 156 :329-337.
11. Nigon F, Serfaty-Lacrosniere C, Beucler I, Chauvois D, Neveu C, Giral P, Chapman MJ, Bruckert E (2001). Plant sterol-enriched margarine lowers plasma LDL in hyperlipidemic subjects with low cholesterol intake : effect of fibrate treatment. *Clin Chem Lab Med* 39 :634-640.

12. Davidson MH, Maki KC, Umporowicz DM, Ingram KA, Dicklin MR, Schaefer E, Lane RW, McNamara JR, Ribaya-Mercado JD, Perrone G, Robins SJ, Franke WC (2001). Safety and tolerability of esterified phytosterols administered in reduced-fat spread and salad dressing to healthy adult men and women. *J Am Coll Nutr* 20 :307-319.
13. Gylling H, Puska P, Vartiainen E, Miettinen TA (1999). Retinol, vitamin D, carotenes and alpha-tocopherol in serum of a moderately hypercholesterolemic population consuming sitostanol ester margarine. *Atherosclerosis* 145 :279-285.
14. Hendriks HF, Ntanos F, Brink EJ, Princen HM, Buytenket DR, Meijer GW (2001). One-year follow-up study on the use of a low fat spread enriched with plant sterol-esters. *Ann Nutr Metab* 45 (suppl 1) :A100.
15. Noakes M, Clifton P, Ntanos F, Shrapnel Wn Record I, McInerney J (2002). An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. *Am J Clin Nutr* 75 :79-86.

Adresse :

**Conseil supérieur d'Hygiène
Esplanade 1201
Boulevard Pachéco 19 Bte 5
1010 Bruxelles**

**Téléphone : 02 – 214 42 45/46
Fax: 02 – 214 43 13**

Email: Guy.Devleeschouwer@health.fgov.be

