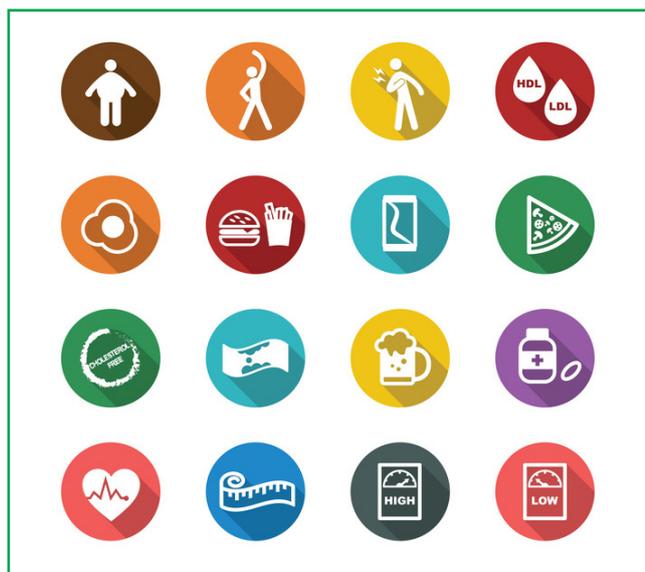


Le cholestérol, un ami qui vous veut du mal ?

Claude Monneret



Le cholestérol est un composé chimique parfaitement défini répondant à la formule brute $C_{27}H_{46}O$ et au nom chimique de 10,13-diméthyl-17-(6-méthylheptan-2-yl)-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodécahydro-1H-cyclopenta-[a]phénanthrén-3-ol, selon la nomenclature IUPAC. Découvert à l'état solide dans des calculs biliaires par Francis Poulletier de la Salle en 1758, il sera baptisé du nom de cholestérol par Eugène Chevreul [1].

C'est un lipide indispensable à la vie : il joue un rôle clé dans de nombreux processus biochimiques, entre dans la composition des membranes cellulaires et sert de base à la fabrication de nombreuses hormones comme les stéroïdes. Ces hormones jouent des rôles essentiels pour la reproduction, la gestion du stress, la croissance. Le cholestérol participe aussi à la synthèse de la vitamine D et des acides biliaires, qui jouent un rôle dans l'absorption des graisses lors de la digestion.

C'est seulement en 1970, après bien des débats scientifiques, que le nutritionniste américain Ancel Keys a montré qu'il existerait une corrélation entre le taux de cholestérol sanguin et les accidents cardiovasculaires [2], corrélation en partie contestée aujourd'hui.

Seul fait avéré, les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale voient leur risque de faire un accident cardiovasculaire multiplié par 3. Il convient donc de limiter leur taux de cholestérol lorsqu'il dépasse 3 g/L.

Le « bon » et le « mauvais » cholestérol

Le cholestérol étant un composé hydrophobe, son transport dans le sang s'effectue grâce à des lipoprotéines, et

c'est là qu'intervient la notion de bon et de mauvais cholestérol. Les lipoprotéines de basse densité (LDL pour « low density lipoprotein ») sont responsables du dépôt de cholestérol sur les parois des artères (plaques d'athérome). En revanche, les lipoprotéines de haute densité (HDL pour « high density lipoprotein ») ont la faculté de « débarrasser » les artères du cholestérol, pour le véhiculer vers le foie où il est capturé par un récepteur avant d'être dégradé [3].

Outre ce rôle au niveau des artères, moins de LDL-cholestérol et plus de HDL serait également bon pour le cerveau [4], tandis que l'activité physique est associée à une augmentation du HDL-cholestérol et à une diminution modeste du cholestérol total et du LDL-cholestérol [5].

On comprendra aisément que toutes les stratégies thérapeutiques auront pour but de diminuer le taux de LDL-cholestérol et donc d'abaisser le rapport LDL/HDL.

Les différentes classes thérapeutiques

Les fibrates

La première grande classe d'hypocholestérolémiants est celle des fibrates. Ce sont des agonistes des récepteurs nucléaires PPAR- α . Quatre composés ont ainsi été commercialisés : le gemfibrozil (*figure 1*) ou Lipur[®] en 1982, le bézafibrate ou Béfizal[®] en 1982, le fénofibrate ou Lipanthyl[®] en 1987 et le ciprofibrate ou Lipanor[®] en 1983. Responsables d'atteintes musculaires comme des myalgies et parfois de rhabdomyolyses sérieuses, ils ont été remplacés par les statines pour les traitements en première intention. Toutefois, dans un communiqué fin 2010 [6], l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), considérant que le rapport bénéfice/risque est favorable à leur utilisation, les recommandait lorsque les statines s'avèrent inefficaces ou mal tolérées.

Les statines, des médicaments controversés

Les statines ont été commercialisées sous les noms de rosuvastatine (*figure 1*) ou Crestor[®] (2003), atorvastatine (*figure 1*) ou Tahor[®] (1997), fluvastatine ou Lescol[®] (1994), pravastatine ou Elisor[®] (1991) et simvastatine ou Zocor[®] (1988). Quant à la lovastatine, elle n'est plus guère prescrite et la cérivastatine (1998) a été retirée du marché en 2001 à cause de ses effets secondaires graves (nombre élevé de cas de rhabdomyolyse avec insuffisance rénale aiguë et décès).

Toutes ces molécules agissent en diminuant ou en stoppant la synthèse du cholestérol en inhibant la HMG-CoA réductase qui est une oxydoréductase intervenant dans la voie du mévalonate (*figure 2*), dont elle régule l'intensité. La

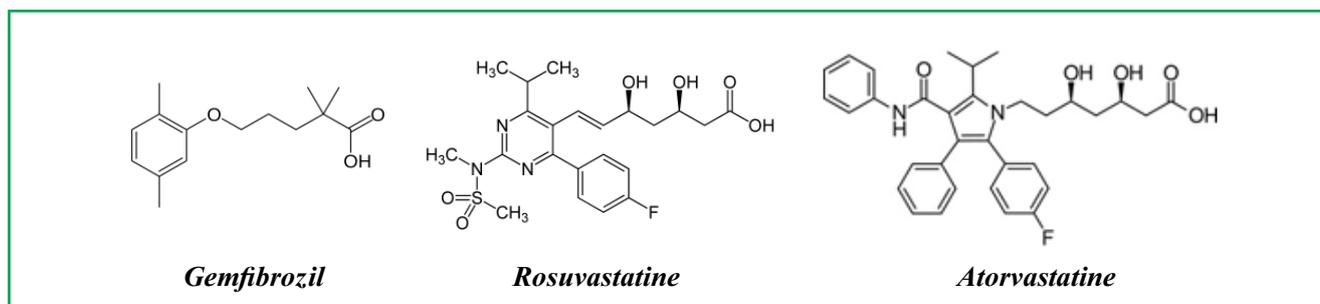


Figure 1 - Formules des gemfibrozil, rosuvastatine et atorvastatine.

voie du mévalonate est une voie métabolique importante chez les eucaryotes supérieurs et certaines bactéries car elle produit les précurseurs du cholestérol et d'autres terpénoïdes. Son gène est le HMGCR situé sur le chromosome 5 humain.

En dépit de la campagne médiatique menée par les professeurs Philippe Even et Bernard Debré [7] contre l'utilité des statines et leurs effets secondaires, celles-ci demeurent indispensables en prévention secondaire chez les sujets ayant fait un accident cardiovasculaire. Toutefois, comme le souligne le Pr Éric Bruckert [8], les statines sont trop souvent prescrites ou mal prescrites et leurs génériques insuffisamment prescrits, rejoignant sur ce dernier point l'avis de la Haute Autorité de Santé (HAS). Se pose également la question de l'utilité de leur prescription en prévention primaire chez les sujets sans antécédents.

Une nouvelle famille d'hypocholestérolémiants : les inhibiteurs de PCSK9

En 2003, un réseau international de chercheurs coordonné par Catherine Boileau de l'hôpital Necker mettait en évidence l'implication d'un nouveau gène dans le métabolisme du cholestérol [9]. Ce gène du nom de PCSK9, qui est situé sur le chromosome 1, assure la synthèse d'une enzyme, une subtilase exprimée majoritairement au niveau du foie, la « neural apoptosis regulated convertase 1 »

(NARC-1). Celle-ci joue un rôle dans la régulation du taux de cholestérol dans le sang, rôle qui a été découvert par la mise en évidence d'un excès de protéine PCSK9 chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale (gain de fonction) et l'observation inverse d'une réduction de près de 90 % d'événements cardiovasculaires chez des patients ayant un déficit en PCSK9 (perte de fonction). Bloquer PCSK9 est donc devenu une cible prioritaire dans ce domaine.

La seule stratégie thérapeutique actuellement développée est celle par anticorps monoclonaux très sélectifs du LDL-cholestérol, administrés par voie sous-cutanée tous les 15 jours ou tous les mois selon la posologie, avec une excellente tolérance. Deux anticorps médicaments sont en développement. Le premier, l'alirocumab (Sanofi/Regeneron), a montré son efficacité dans neuf essais cliniques dont l'essai ODYSSEY à long terme avec une excellente tolérance chez des patients hypercholestérolémiques, résistant aux statines [10]. Associé à une statine, l'alirocumab peut réduire jusqu'à 60 % le taux de LDL-cholestérol et de triglycérides. Cet anticorps a obtenu le feu vert de la FDA en juillet 2015 sous le nom de Praluent®. Le second anticorps monoclonal est l'évolocumab d'Amgen (essai « OSLER 1 et 2 ») [11] dont le profil global est le même ; il a obtenu le feu vert de la FDA et de son homologue européen, l'EMA (European Medicinal Agency), en août 2015 sous le nom de Repatha®. Les essais ont été menés sur au moins une année (12 à 18 mois) et sur de nombreux patients (2 341 et 4 465, respectivement) – des

patients non seulement atteints d'hypercholestérolémies familiales, mais aussi réfractaires ou peu répondeurs aux statines, et tous à très haut risque d'événements cardiovasculaires. Globalement, le LDL-cholestérol a chuté de plus de 50 % dans les deux essais (61 % avec l'évolocumab, passant d'une médiane de 120 à 48 mg/L pour atteindre chez certains patients des valeurs extrêmement basses de l'ordre de 20 à 30 mg/L).

De manière très claire, cette baisse très marquée du LDL-cholestérol par ces deux inhibiteurs de PCSK9 s'est traduite par une baisse de plus de 60 % des événements cardiovasculaires composant le critère primaire de ces études (décès de maladie coronaire, infarctus du myocarde non fatal, angor instable nécessitant une hospitalisation, accident vasculaire cérébral fatal ou non), ce qui conforte les résultats antérieurs menés sur de plus courtes durées. Dans les deux essais, le traitement a été bien toléré, voire même mieux

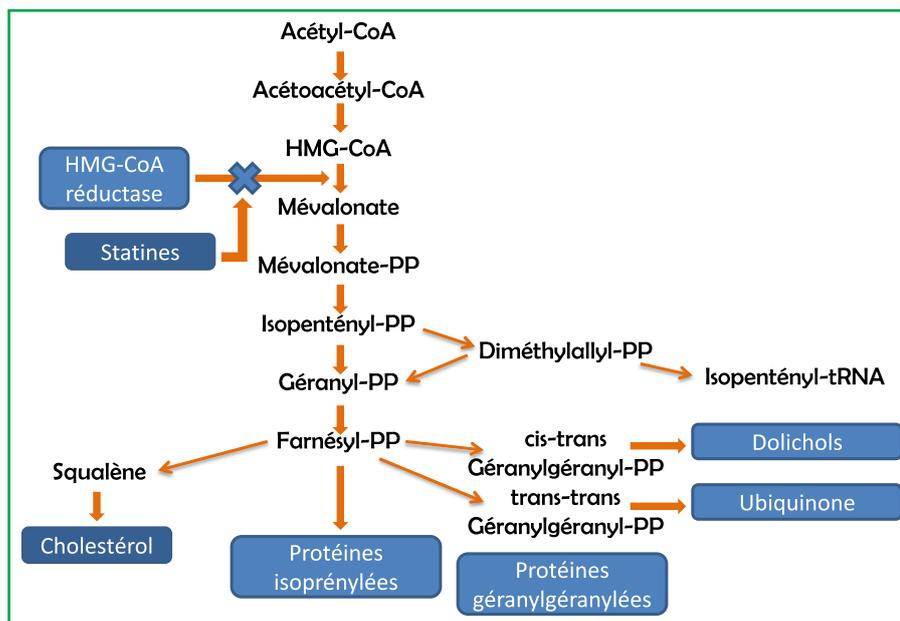


Figure 2 - Mécanisme d'action principes des statines.

que dans d'autres essais menés avec des hypocholestérolémiants agissant par des mécanismes différents.

Des normes qui évoluent et suscitent bien des interrogations

Alors que la norme généralement admise vers les années 1960 était celle d'un taux de cholestérol inférieur à 3 g/L, la norme actuelle est descendue à 2 g/L, permettant à l'industrie pharmaceutique d'engranger de substantiels bénéfices.

Une question de fond à laquelle il est difficile de répondre de façon formelle pour l'instant, faute d'un recul suffisant, est celle du taux minimum de cholestérol et de LDL-cholestérol à maintenir. Il s'agit notamment de la survenue possible d'accidents vasculaires cérébraux de nature hémorragique et surtout des conséquences de ces traitements sur le plan cognitif, car on sait que le LDL-cholestérol est nécessaire pour un maintien normal de ces fonctions. Soulignons que dans ces études, le taux de LDL-cholestérol peut, dans les cas extrêmes, être proche de celui du nouveau-né...

Selon les termes de l'éditorial du *New England Journal of Medicine* [12], ces résultats sont donc, pour l'instant, très encourageants sur le plan de la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire, mais ne permettent toutefois pas encore d'affirmer que « *lower is always better* » s'agissant de l'abaissement du LDL-cholestérol sanguin et qu'il faut, pour l'instant encore, réserver ces traitements aux malades atteints d'hypercholestérolémies familiales ou à ceux résistant aux statines.

Bien sûr, l'industrie pharmaceutique prétend que descendre à 0,5 g/L serait mieux.

Les compléments alimentaires

Deux catégories principales de compléments alimentaires sont censées abaisser le taux de LDL-cholestérol : la levure de riz rouge et le magnésium.

La commercialisation en France de plusieurs compléments alimentaires contenant de la levure de riz rouge, et revendiquant une allégation santé, peut réaliser un apport quotidien atteignant jusqu'à 10 mg de monacoline K, qui présente les caractéristiques pharmacologiques des statines. L'Académie nationale de pharmacie s'est prononcée pour l'interdiction en France de tous les compléments alimentaires contenant de la levure de riz rouge, à moins que ceux-ci ne renferment que des traces de monacoline et de citrinine, mycotoxine également présente dans la levure de riz rouge [13]. Il est en effet inadmissible qu'un tel produit soit commercialisé sans réglementation alors que les statines sont inscrites en France sur la liste I des médicaments (usage exclusif sur prescription et sous surveillance médicale), eu égard à leurs effets secondaires.

D'ailleurs vingt-cinq signalements d'effets indésirables (douleurs musculaires violentes, atteintes hépatiques...) ont été reçus par l'Anses suite à la consommation de ce complément alimentaire [14]. Le risque identifié par l'Agence est que ces produits fassent double emploi avec les traitements à base de statines. Dans un avis publié en février 2014, elle les a donc déconseillés aux malades prenant des statines et aux personnes qui y sont intolérantes [15].

Difficile par ailleurs de trancher quant aux effets bénéfiques ou non des compléments alimentaires à base de magnésium. Celui-ci participe à plus de 300 réactions métaboliques de l'organisme et est paré de nombreuses vertus dont l'augmentation des taux de lipoprotéines de haute densité dites « bon cholestérol ». Malgré près de 900 publications scientifiques recensées à ce jour, il est impossible d'avoir une vue claire [16].

Références

- [1] Bodo B., La saga du cholestérol : de la substance à la structure, *L'Act. Chim.*, **2015**, 399, p. 52 ; Les produits du jour : Cholestérol, www.societechimiquedefrance.fr/produit-du-jour/cholesterol.html.
- [2] Keys A., Coronary heart disease in seven countries, *Circulation*, **1970**, 41, p. 186.
- [3] Fabre A.C. et al., P2Y13 receptor is critical for reverse cholesterol transport, *Hepatology*, **2010**, 52(4), p. 1477.
- [4] Mak A.C. et al., Effects of the absence of apolipoprotein E on lipoproteins, neurocognitive function, and retinal function, *JAMA Neurol.*, **2014**, 71(10), p. 1228.
- [5] *Traité médecine et chirurgie de l'obésité*, A. Basdevant (coord.), Médecine Sciences/Lavoisier, **2011**.
- [6] Médicaments contenant des fibrates : l'Agence européenne des médicaments recommande leur utilisation en deuxième intention, Communiqué du 22 octobre **2010**.
- [7] Even P., Debré B., *Guide des 4 000 médicaments utiles, inutiles ou dangereux*, Le Cherche Midi, **2012**.
- [8] Bergmann J.-F. et al., *La vérité sur vos médicaments*, Odile Jacob, **2015**.
- [9] Abifadel M. et al., Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia, *Nat. Genet.*, **2003**, 34(2), p. 154.
- [10] Moriarty P.M. et al., Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial, *J. Clin. Lipidol.*, **2014**, 8(6), p. 554.
- [11] Koren M.J. et al., Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial, *Circulation*, **2014**, 129(2), p. 234.
- [12] Stone N.J., Lloyd-Jones D.M., Lowering LDL-cholesterol is good, but how and in whom?, *N. Engl. J. Med.*, **2015**, 372, p. 1564.
- [13] Avis de l'Académie nationale de pharmacie sur les risques liés à la présence de « levure de riz rouge » dans les compléments alimentaires, **2014** (www.acadpharm.org/dos_public/Avis_PrEsence_levure_riz_rouge_dans_compléments_alimentaires_Bureau_%28VF%29.pdf).
- [14] Compléments alimentaires à base de levure de riz rouge : mises en garde de l'ANSM - Point d'information, **2013** (<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Compléments-alimentaires-a-base-de-levure-de-riz-rouge-mises-en-garde-de-l-ANSM-Point-d-information>).
- [15] Avis de l'ANSM relatif aux risques liés à la présence de « levure de riz rouge » dans les compléments alimentaires, **2014** (<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012sa0228.pdf>).
- [16] Numéro spécial « Compléments alimentaires : démêler le vrai du faux », *Science & Santé* (Inserm), **2015**, 23 (www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-societe/compléments-alimentaires-demeler-le-vrai-du-faux).

Retrouvez-nous en ligne !
l'actualitechimique.org
 Archives, actus, photothèque...