

DIETARY CHOLESTEROL: FRIEND OR FOE ? CHOLESTÉROL ALIMENTAIRE, AMI OU ENNEMI ?

Phytostérols : un point sur les recommandations de l'ANSES

Frédéric Fumeron^{1,2,3,4,*}, Jean-Marie Bard⁵, Bruno Vergès⁶, François Paillard⁷ et Jean-Michel Lecerf⁸

¹ INSERM, UMR-S 1138, Centre de Recherche des Cordeliers, UMRS1138, équipe Complications vasculaires du diabète, 15 rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France

² Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR-S 1138, Centre de Recherche des Cordeliers, 75006 Paris, France

³ Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, UMR-S 1138, Centre de Recherche des Cordeliers, 75006 Paris, France

⁴ Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, UMR-S 1138, Centre de Recherche des Cordeliers, 75006 Paris, France

⁵ Université de Nantes EA 2160 – IUML – FR3473 CNRS, Institut de cancérologie de l'Ouest Saint-Herblain, France, Centre de recherche en nutrition humaine Ouest Nantes, France

⁶ Service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, Hôpital du Bocage, CHU de Dijon, INSERM CRI 866, Dijon, France

⁷ Centre de prévention cardiovasculaire, Pôle TVM, CHU Pontchaillou, Rennes, France

⁸ Institut Pasteur de Lille – Service de Nutrition, Lille, France

Reçu le 28 novembre 2014 – Accepté le 2 décembre 2014

Résumé – Récemment, l'ANSES a rendu un avis prudent sur la consommation des phytostérols/stanols dans le but de réduire le risque cardiovasculaire. Parmi les principales raisons justifiant la prudence de l'ANSES figurent notamment, d'une part la variabilité inter-individuelle de la réponse à la consommation de phytostérols/stanols, et, d'autre part, les relations entre phytostérolémie plasmatique et risque cardiovasculaire. Ces deux points font l'objet de la présente revue. Il existe une variabilité de la réponse individuelle à l'apport de stérols/stanols végétaux, avec une absence de réponse (baisse LDLC) chez 20 à 42 % des sujets. Parmi les sujets non-répondeurs, certains augmentent le LDLC. La diminution du cholestérol LDLC est proportionnelle à sa concentration initiale en valeur absolue, et constante en pourcentage. La réponse est corrélée négativement au taux de synthèse du cholestérol et positivement au niveau d'absorption. L'effet des facteurs génétiques sur la réponse reste encore à démontrer. Il existe un manque de puissance statistique générale dans toutes les études génétiques publiées à ce jour. Concernant la relation entre phytostérolémie et le risque cardiovasculaire, de nombreux résultats contradictoires ont été publiés. Une méta-analyse montre globalement une absence de relation, mais l'hétérogénéité significative entre ces études ne permet pas de conclure. D'autre part, des études génétiques montrent que les variants qui augmentent la phytostérolémie sont associés à une augmentation du risque. La phytostérolémie est liée à l'absorption du cholestérol. L'absorption pourrait être le facteur causal de la relation entre phytostérolémie et risque cardiovasculaire, mais il n'est pas exclu que les phytostérols circulants aient aussi un effet délétère. L'ANSES estime que des études cliniques sont nécessaires pour conclure sur l'impact cardiovasculaire de la consommation des produits contenant des phytostérols/stanols.

Mots clés : Phytostérols / cholestérol, absorption intestinale et synthèse / LDL-cholestérol / réponse individuelle / risque cardiovasculaire

Abstract – Update on the ANSES (French agency for food, environmental and occupational health & safety) recommendations. Recently, ANSES gave a prudent advice concerning consumption of plant sterols/stanols in order to lower cardiovascular risk. In particular, two of the main reasons for this advice were the inter-individual variability in the response to diet supplemented with these products on one side, and a relationship between plasma levels of plant sterols and cardiovascular risk on the other side. These two points are discussed in the present review. There is a large inter-individual variability in the response to plant sterols/stanols consumption, with a lack of response (LDLC lowering) in 20–42% of the subjects. In some of the non-responders, plasma LDLC were found to be increased. LDLC decrease is correlated with initial LDLC concentration. The response is positively correlated with cholesterol absorption and inversely with synthesis rate. The genetic influence on response remains to demonstrate since most of the studies on this matter were statistically underpowered. Concerning relationship between phytosterolemia and cardiovascular risk, many discrepant results have been published. A recent meta-analysis has shown a lack of association,

* Correspondance : frederic.fumeron@inserm.fr

but there was significant heterogeneity between studies, which precludes from firm conclusions. In genome wide association studies, variants associated with higher plasma plant sterol levels were also associated with higher cardiovascular risk. Phytosterolemia is correlated with cholesterol absorption. Absorption might be the causative factor of the relationship between plasma plant sterols and cardiovascular risk, but a direct deleterious effect of the phytostérols cannot be excluded. The ANSES considered that clinical studies are needed before conclusions on the cardiovascular impact of plant sterols/stanols consumption can be drawn.

Keywords: Plant sterols / cholesterol, intestinal absorption and synthesis / LDL-cholesterol / individual response / cardiovascular risk

1 Introduction

Suite à une saisine par « Que Choisir », l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a publié un avis le 6 juin 2014 (ANSES, 2014). Dans cet avis, il était conclu : « *L'Anses adopte les conclusions du CES « Nutrition humaine » qui estime que les données actuellement disponibles ne permettent pas de considérer, au plan de la santé publique, les aliments enrichis en phytostérols/stanols comme un moyen approprié de prévention des maladies cardiovasculaires.* » Parmi les justifications données, on relève notamment « ... *L'effet des phytostérols sur une réduction d'environ 10 % de la cholestérolémie totale et de la teneur en LDL-C circulant. Toutefois, la variabilité de la réponse est grande et environ 30 % de la population peut être considérée comme « non-répondeur.* » De plus, cet effet s'observe pour des apports évalués entre 1,5 et 2,4 g/j, ... » et « ... *Par ailleurs, la consommation de phytostérols en agissant sur la concentration plasmatique de LDL-C, diminue celle de β -carotène et augmente celle des phytostérols. Ces modifications pourraient augmenter le risque de maladies cardiovasculaires...* » Deux des principales raisons justifiant la prudence de l'ANSES sont donc d'une part, la variabilité inter-individuelle de la réponse à la consommation de phytostérols/stanols, et d'autre part, les relations entre phytostérolémie plasmatique et risque cardiovasculaire. Ces deux points font l'objet de la présente revue.

2 Généralités

Les phytostérols sont les stérols végétaux, contenus en particulier, mais pas seulement, dans les fruits oléagineux. Leur structure est proche du cholestérol, exclusivement d'origine animale. Les phytostanols sont produits par hydrogénation des phytostérols. Ces composés rentrent en compétition avec le cholestérol au niveau de l'intestin, et réduisent ainsi son absorption. La résultante de cet effet est une diminution du LDL-Cholestérol (LDLC). L'absorption des phytostérols est très inférieure à celle du cholestérol. Leur concentration plasmatique est corrélée à l'absorption du cholestérol, et environ 200 fois inférieure à la cholestérolémie. L'absorption des phytostanols et leur concentration plasmatique sont encore très inférieures à celles des phytostérols (De Smet *et al.*, 2012 ; Plat et Mensink, 2005).

3 Rôle des transporteurs NPC1L1 et ABCG5/ABCG8

Dans la lumière intestinale, le cholestérol et les phytostérols sont dans les micelles et pénètrent dans l'entérocyte par le transporteur NPC1L1. Le cholestérol peut être estérifié et rentrer dans les chylomicrons sécrétés dans la voie lymphatique, ou être pris en charge par le transporteur ABCA1 et sortir aussi sous forme de HDL (revue Othman *et al.*, 2013). Dans l'entérocyte, les phytostérols ne peuvent suivre ces circuits et sont réexcrétés dans la lumière intestinale par l'hétérodimère ABCG5/ABCG8. Ainsi, les homozygotes (rares) pour des mutations des gènes codant pour ces transporteurs ne peuvent réexcréter et possèdent des concentrations très élevées en phytostérols (hypersitostérolémie génétique). Une fraction minoritaire du cholestérol suit également cette voie d'excrétion. Les transporteurs ABCG5/G8 ont une autre fonction au niveau hépatique puisqu'ils participent à la sécrétion des acides biliaires.

4 Effet-dose des phytostérols/stanols

Une méta-analyse à partir de 124 études montre clairement un effet dose de la consommation des phytostérols/stanols (Ras *et al.*, 2014). Pour des doses de 1 à 4 g/jour, les baisses moyennes de LDLC vont de -6,4 % à -12,4 %. Pour une consommation entre 2 et 2,5 g/jour (2,1 en moyenne), la baisse moyenne est de 8,4 %. L'analyse séparée des stérols et des stanols montre des effets équivalents. Les expériences à des doses supérieures à 4 g/jour sont rares, et trop hétérogènes pour être rassemblées. On peut citer le travail de Mensink *et al.* (2010) (4 groupes en parallèle, 4 semaines, cholestérol total entre 5–8 mmol/l) qui montre pour 3 g/j, 6 g/j et 9 g/j de stanols des baisses de -7,4 %, -11,9 %, et -17,4 % respectivement.

5 Variabilité de la réponse du LDLC

Les études citées précédemment montrent des effets moyens de la consommation. Il existe une grande variabilité inter-individuelle de la réponse à la consommation des stérols/stanols. Une partie non négligeable des consommateurs ne répond pas à cette ingestion. Suivant les études, on peut observer de 20 à 42 % de sujets non-répondeurs (Jakulj *et al.*, 2005 ; Rideout *et al.*, 2010 ; Sierksma *et al.*, 2008 ; Thomsen *et al.*, 2004 ; Zhao *et al.*, 2008) (Tab. 1). Chez les non-répondeurs, non seulement le LDLC ne baisse pas ou peu, mais peut parfois augmenter dans une proportion non négligeable. Ainsi chez

Tableau 1. Consommation de stérols végétaux : les non-répondeurs.

Dose	Détails essais	Prévalence des non répondeurs	Effet LDL-C chez les non répondeurs
1,3 g/j et 1,6 g/j stérols	Lait, 4 semaines, $n = 71$	28–20 %	Thomsen <i>et al.</i> , 2004
2 g/j stérols	Margarine, 4 semaines	33 %	Jakulj <i>et al.</i> , 2005
0,8 g/j stérols	Margarine, 3 semaines	37 %	Sierksma <i>et al.</i> , 2008
2 g/j stérols	Margarine, 4 semaines, $n = 82$	38 %*	+9,4 ± 5,9 % Zhao <i>et al.</i> , 2008
1,6 g à 2 g stérols	Divers, 4 semaines, $n = 113$	42 %*	+3,7 ± 1,0 % Rideout <i>et al.</i> , 2010

*Non réponse = baisse de moins de 5 % du LDL-C.

Zhao *et al.* (2008), la variation de LDL-C chez les 38 % de non-répondeurs est une augmentation de 9,4 %. Dans cette étude, la non réponse est définie comme un LDL-C diminuant de moins de 5 %.

Comme dans tous les traitements, la réponse dépend de la magnitude du défaut. Plus le LDL-C initial est élevé, plus la baisse en valeur absolue est élevée. Naumann *et al.* (2008) montrent ainsi que l'effet dépend à la fois de la dose d'esters de stanol utilisés et de la valeur de base du LDL-C (p interaction < 0,001). Rapportés en %, les changements sont constants. Ainsi, pour une dose de 2 g/j de stanols, la baisse en LDL-C est comprise dans un intervalle de -8,0 % à -5,4 %, pour des LDL-C initiaux compris entre 3 et 5 mmol/l.

6 Relation avec la synthèse et l'absorption du cholestérol

Les principales caractéristiques individuelles susceptibles de modifier la réponse du LDL-C sont liées à la synthèse et/ou l'absorption du cholestérol. Dans une étude, Rideout *et al.* (2010) rapportent les résultats de 3 essais apportant de 1,6 à 2 g/j de stérols (supports soja, yaourt, margarine) chez 113 sujets. La baisse du LDL-C était en moyenne de -7,3 %, mais 66 sujets étaient classés comme répondeurs (baisse de plus de 5 %) avec une baisse moyenne de -15,2 %, et 47 sujets (soit 42 % des effectifs) étaient non-répondeurs (LDL-C : +3,7 %). Le taux fractionnel de synthèse (FSR) était calculé à partir de mesures avec incorporation d'isotopes stables (deuterium). Le FSR était corrélé négativement avec la baisse du LDL-C ($r = 0,22$, $p = 0,02$). Ainsi les sujets non-répondeurs avaient un taux de synthèse plus élevé de 23 % par rapport à celui des répondeurs en période contrôle, et de 14 % en période test. Corrélativement, après répartition des sujets en fonction du FSR, les sujets du quartile supérieur (synthèse élevée) avaient une baisse de -3,2 %, ceux du quartile inférieur (synthèse la plus faible) avaient une baisse de -12,3 %. Les sujets à synthèse intermédiaire avaient une baisse également intermédiaire (Fig. 1).

La synthèse et l'absorption du cholestérol sont inversement corrélées. Dans une autre expérience où synthèse et absorption sont mesurées par techniques aux isotopes stables, Zhao *et al.* (2008) montrent également que les sujets non-répondeurs (38 % des sujets) à 2 g/j phytostérols ont un taux de synthèse plus élevé. La phytostérolémie basale est corrélée positivement

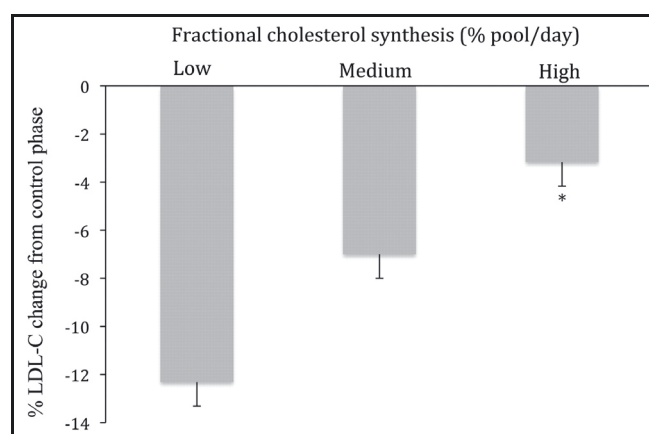


Fig. 1. Baisse du LDL-C en fonction du taux de synthèse du cholestérol (par quartiles) (d'après Rideout *et al.*, 2010).

avec l'absorption et négativement avec la synthèse, et elle est plus élevée chez les répondeurs que chez les non-répondeurs.

7 Facteurs génétiques de la réponse

Les hétérozygotes pour les mutations des transporteurs ABCG5/G8 provoquant l'hyperstérolémie à l'état homozygote ont une réponse en % analogue à celle des contrôles ou observées dans d'autres études (Stalenhoef *et al.*, 2001 ; Kwiterovich *et al.*, 2003 ; Kratz *et al.*, 2007 ; Myrie *et al.*, 2012). L'augmentation des phytostérols plasmatiques est également comparable en % à celle des témoins, mais plus importante en valeur absolue, puisqu'ils se situent dans les valeurs hautes de la distribution de la phytostérolémie basale. La baisse des phytostérols plasmatiques sous phytostanols est aussi comparable en % et plus importante en valeur absolue.

Chez les sujets hétérozygotes pour l'hypercholestérolémie familiale, la réponse LDL-C est analogue à celle des hypercholestérolémiques tout-venant (méta-analyse Moruisi *et al.*, 2006 ; Guardamagna *et al.*, 2011).

Les études de polymorphismes des transporteurs ABCG5/G8 et NPC1L1 impliqués dans l'absorption du cholestérol et des stérols végétaux ont montré peu de relation (Plat *et al.*, 2005 ; Zhao *et al.*, 2008 ; Gylling *et al.*, 2009). Seule une étude montre un effet d'un polymorphisme

d'ABCG8, mais seulement en interaction avec le niveau d'absorption, et un effet d'un haplotype NPC1L1 (combinaison de plusieurs polymorphismes) (Zhao *et al.*, 2008).

Parmi les polymorphismes du métabolisme lipidique, le plus étudié a été celui de l'apolipoprotéine E. Celle-ci existe sous trois formes E2, E3, E4. Au niveau des populations, ce polymorphisme est responsable de la plus grande partie de la variabilité génétique du LDLC. La forme E4 est associée à un cholestérol total et LDL augmenté, ainsi qu'à une plus grande absorption du cholestérol. Les premières études de ce polymorphisme en relation avec la réponse aux phytostérols/stanols montrent donc logiquement une meilleure réponse des porteurs de E4 (Vanhanen *et al.*, 1993; Miettinen et Vanhanen, 1994), cependant ce résultat n'a pas été confirmé par la suite (Banuls *et al.*, 2011; Geelen *et al.*, 2002; Ishiwata *et al.*, 2002; Lottenberg *et al.*, 2003; Plat et Mensink, 2002; Sanchez-Muniz *et al.*, 2009; Tammi *et al.*, 2002).

D'autres polymorphismes de gènes du métabolisme des lipides et lipoprotéines ont été étudiés, SR-B1 (Plat *et al.*, 2002), Apolipoprotéine AIV (Plat et Mensink, 2002), CETP (Lottenberg *et al.*, 2003; Plat et Mensink, 2002), HMGCoA Reductase (Plat et Mensink, 2002), CYP7A1 (De Castro-Oros *et al.*, 2011). On observe peu d'associations avec la réponse : les porteurs du génotype homozygote VV pour le polymorphisme de la CETP I405V sont non-répondeurs (18 % des sujets) (Lottenberg *et al.*, 2003), et les porteurs de l'allèle C du rs3808607 de CYP7A1 ont une réponse augmentée (De Castro-Oros *et al.*, 2011).

Cependant toutes ces études manquent de puissance statistique, et comprennent presque toutes moins de 100 sujets ce qui est insuffisant. Les études positives nécessitent une répétition pour confirmation.

En conclusion, il existe une variabilité de la réponse individuelle à l'apport de stérols/stanols végétaux avec une absence de réponse (baisse LDLC) chez 20 à 42 % des sujets. Parmi les sujets non-répondeurs, certains augmentent le LDLC. La diminution du cholestérol LDLC est proportionnelle à sa concentration initiale en valeur absolue, et constante en pourcentage. La réponse est corrélée négativement au taux de synthèse du cholestérol et positivement au niveau d'absorption. Enfin l'impact des facteurs génétique reste encore à démontrer. Il existe un manque de puissance statistique générale dans toutes les études génétiques publiées à ce jour (nombre insuffisant de sujets). Peu de résultats demandent une confirmation.

8 Phytostérolémie et risque cardiovasculaire

La phytostérolémie est corrélée à la consommation de phytostérols. Dans une méta-analyse des études contrôlées, on observe une relation de type dose-réponse entre la consommation et les changements en % de la concentration plasmatique de campestérol et de sitostérol (Ras *et al.*, 2013). La question se pose donc de savoir si des augmentations de phytostérolémie liées à une consommation accrue peuvent avoir des conséquences cardiovasculaires.

Un argument fort est donné par les patients atteints de sitostérolémie génétique (Revue dans Othman *et al.*, 2013). Ces patients, très rares (fréquence estimée à 1/1 000 000, ou moins)

sont homozygotes pour des variants défectueux des gènes codant pour les transporteurs ABCG5 et/ou ABCG8. Ils ont une xanthomatose tendineuse, ainsi qu'une athérosclérose précoce (dès 16 ans). Chez ces sujets, l'absorption des phytostérols est multipliée par un facteur de 3 à 12. La phytostérolémie est, elle, multipliée par un facteur 30 à 100.

Les sujets hétérozygotes pour ces mutations ont des phytostérolémies dans les valeurs hautes de la distribution normale, et on n'a pas rapporté de risque cardiovasculaire accru chez ceux-ci.

De nombreux travaux épidémiologiques ont étudié la relation entre phytostérolémie et risque cardiovasculaire dans différentes populations. Leurs résultats sont contradictoires, avec parfois une relation significative positive, parfois significative inverse, et parfois pas de relation (Vergès et Fumeron, 2015). Une partie de l'hétérogénéité pourrait provenir de l'origine des sujets et de leur style de vie ou d'alimentation, puisque il a été dit que dans les pays du Sud où la relation est inverse, la protection apparente liée à une phytostérolémie élevée pourrait provenir d'une consommation plus élevée de fruits et légumes. La phytostérolémie pourrait être un marqueur de cette consommation. Dans ces conditions, il n'est pas étonnant que la méta-analyse de ces données aboutisse à la conclusion d'une absence de relation entre niveau plasmatique des stérols végétaux et risque cardiovasculaire, dans un sens ou dans l'autre (Genser *et al.*, 2012).

En fait, l'hétérogénéité de ces études rend toute conclusion peu sûre. . .

Une grande étude pangénomique (GWAS) apporte des arguments à l'hypothèse d'une relation positive. Dans cette étude on a recherché les variants génétiques les plus associés aux concentrations circulantes de phytostérols. Les polymorphismes les mieux associés étaient ceux du gène ABCG8, ainsi qu'un polymorphisme des groupes sanguins ABO. Ces variants étaient très associés également au risque coronarien, toujours dans le sens élévation phytostérol → élévation du risque (Teupser *et al.*, 2010).

Cependant, dans cette étude, ces variants sont également associés à des variations du LDLC, et il est donc difficile de conclure à une relation de cause à effet. De plus, la concentration de phytostérols est d'une part un indice de consommation des stérols végétaux, mais d'autre part un indice d'absorption du cholestérol. Des auteurs ont émis l'hypothèse que l'association entre phytostérolémie et risque cardiovasculaire pouvait être due, en fait, à une relation sous-jacente entre absorption du cholestérol et risque. Ils ont donc étudié un indice d'absorption indépendant de la consommation des stérols végétaux, le cholestanol, métabolite du cholestérol (Silbernagel *et al.*, 2013).

Dans une méta-analyse, ces auteurs montrent que le cholestanol, et/ou le rapport cholestanol/cholestérol, est effectivement un facteur de risque significatif de maladie cardiovasculaire (soit par comparaison du tertile supérieur au tertile inférieur, soit par la différence standardisée entre cas et témoins). Ils ont ensuite étudié dans deux cohortes la relation des polymorphismes ABCG8 et ABO de l'étude précédente (Teupser *et al.*, 2010) avec le cholestanol et le cholestanol rapporté au cholestérol. Ces polymorphismes associés aux phytostérols plasmatiques étaient associés également, dans le même sens, à l'indice d'absorption. Ainsi, la relation

phytostérolémie/risque cardiovasculaire semble être le reflet de la relation entre absorption de cholestérol et risque cardiovasculaire (Silbernagel *et al.*, 2013). Cependant, cette étude ne permet pas d'éliminer complètement l'hypothèse que les phytostérols circulants aient également un impact cardiovasculaire, indépendant de celui de l'absorption... Ainsi, chez une patiente consommant une margarine enrichie, l'apparition de xanthélasma a été décrite, bien que sa concentration en LDLC ait diminué, concomitante à un campesterol plasmatique multiplié par 6 (Vergès *et al.*, 2009).

9 Conclusion

Dans son rapport final, l'ANSES (2014) résume par un schéma l'impact possible de la consommation de phytostérols sur le risque cardiovasculaire, avec un effet positif sur le LDLC mais qui ne concerne que 70 % des sujets, des impacts mal connus sur d'autres facteurs de risque (non abordé ici), un impact peut-être négatif à travers une augmentation de la phytostérolémie, ainsi qu'à travers une baisse de la concentration de bêta-carotène (non abordé ici). Il n'y a actuellement pas de consensus entre les différentes sociétés savantes/médicales sur des recommandations (Weingärtner *et al.*, 2014). Pour conclure, on peut encore citer l'ANSES : «...*Seule une étude évaluant l'impact des produits enrichis en phytostérols ou en phytostanols sur le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires permettrait d'évaluer la résultante de l'ensemble de leurs effets sur le risque de développement de ces maladies.* »

Références

- ANSES. 2014. Avis de l'Anses Saisine No. 2010-SA-0057: 1–15.
- ANSES. 2014. Rapport d'expertise collective: Evaluation du risque et du bénéfice liés à la consommation de produits alimentaires enrichis en phytostérols ou en phytostanols 1–138.
- Banuls C, Martinez-Triguero ML, Lopez-Ruiz A, *et al.* 2011. Serum lipid responses to phytosterol-enriched milk in a moderate hypercholesterolemic population is not affected by apolipoprotein E polymorphism or diameter of low-density lipoprotein particles. *Eur. J. Clin. Nutr.* 65: 255–261.
- De Castro-Orós I, Pampín S, Cofán M, *et al.* 2011. Promoter variant -204A °C of the cholesterol 7 α -hydroxylase gene: Association with response to plant sterols in humans and increased transcriptional activity in transfected HepG2 cells. *Clin. Nutr.* 30: 239–246.
- De Smet E, Mensink RP, Plat J. 2012. Effects of plant sterols and stanols on intestinal cholesterol metabolism: suggested mechanisms from past to present. *Mol. Nutr. Food Res.* 56: 1058–72.
- Geelen A, Zock PL, de Vries JH, Katan MB. 2002. Apolipoprotein E polymorphism and serum lipid response to plant sterols in humans. *Eur. J. Clin. Invest.* 32: 738–742.
- Genser B, Silbernagel G, De Backer G, *et al.* 2012. Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J.* 33: 444–451.
- Guardamagna O, Abello F, Baracco V, *et al.* 2011. Primary hyperlipidemias in children: Effect of plant sterol supplementation on plasma lipids and markers of cholesterol synthesis and absorption. *Acta Diabetol* 48: 127–133.
- Gylling H, Hallikainen M, Raitakari OT, *et al.* 2009. Long-term consumption of plant stanol and sterol esters, vascular function and genetic regulation. *Br. J. Nutr.* 101: 1688–1695.
- Ishiwata K, Homma Y, Ishikawa T, Nakamura H, Handa S. 2002. Influence of apolipoprotein E phenotype on metabolism of lipids and apolipoproteins after plant stanol ester ingestion in Japanese subjects. *Nutrition* 18: 561–565.
- Jakulj L, Trip MD, Sudhop T, Von Bergmann K, Kastelein JJP, Vissers MN. 2005. Inhibition of cholesterol absorption by the combination of dietary plant sterols and ezetimibe: Effects on plasma lipid levels. *J. Lipid Res.* 46: 2692–2698.
- Kratz M, Kannenberg F, Gramenz E, *et al.* 2007. Similar serum plant sterol responses of human subjects heterozygous for a mutation causing sitosterolemia and controls to diets enriched in plant sterols or stanols. *Eur. J. Clin. Nutr.* 61: 896–905.
- Kwiterovich Jr PO, Chen SC, Virgil DG, Schweitzer A, Arnold DR, Kratz LE. 2003. Response of obligate heterozygotes for phytosterolemia to a low-fat diet and to a plant sterol ester dietary challenge. *J. Lipid Res.* 44: 1143–1155.
- Lottenberg AM, Nunes VS, Nakandakare ER, *et al.* 2003. The human cholesteryl ester transfer protein I405V polymorphism is associated with plasma cholesterol concentration and its reduction by dietary phytosterol esters. *J. Nutr.* 133: 1800–1805.
- Mensink RP, de Jong A, Lutjohann D, Haenen GR, Plat J. 2010. Plant stanols dose-dependently decrease LDL-cholesterol concentrations, but not cholesterol-standardized fat-soluble antioxidant concentrations, at intakes up to 9 g/d. *Am. J. Clin. Nutr.* 92: 24–33.
- Miettinen TA, Vanhanen H. 1994. Dietary sitostanol related to absorption, synthesis and serum level of cholesterol in different apolipoprotein E phenotypes. *Atherosclerosis* 105: 217–226.
- Moruisi KG, Oosthuizen W, Opperman AM. 2006. Phytosterols/stanols lower cholesterol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects: a systematic review with meta-analysis. *J. Am. Coll. Nutr.* 25: 41–48.
- Myrie SB, Mymin D, Triggs-Raine B, Jones PJH. 2012. Serum lipids, plant sterols, and cholesterol kinetic responses to plant sterol supplementation in phytosterolemia heterozygotes and control individuals. *Am. J. Clin. Nutr.* 95: 837–844.
- Naumann E, Plat J, Kester AD, Mensink RP. 2008. The baseline serum lipoprotein profile is related to plant stanol induced changes in serum lipoprotein cholesterol and triacylglycerol concentrations. *J. Am. Coll. Nutr.* 27: 117–126.
- Othman RA, Myrie SB, Jones PJ. 2013. Non-cholesterol sterols and cholesterol metabolism in sitosterolemia. *Atherosclerosis* 231: 291–299.
- Plat J, Bragt MCE, Mensink RP. 2005. Common sequence variations in ABCG8 are related to plant sterol metabolism in healthy volunteers. *J. Lipid Res.* 46: 68–75.
- Plat J, Mensink RP. 2002. Relationship of genetic variation in genes encoding apolipoprotein A-IV, scavenger receptor BI, HMG-CoA reductase, CETP and apolipoprotein E with cholesterol metabolism and the response to plant stanol ester consumption. *Eur. J. Clin. Invest.* 32: 242–250.
- Plat J, Mensink RP. 2005. Plant Stanol and Sterol Esters in the Control of Blood Cholesterol Levels: Mechanism and Safety Aspects. *Am. J. Cardiol.* 96: 15–22.
- Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. 2014. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Br. J. Nutr.* 112: 214–219.

- Ras RT, Hiemstra H, Lin Y, Vermeer MA, Duchateau GS, Trautwein EA. 2013. Consumption of plant sterol-enriched foods and effects on plasma plant sterol concentrations—a meta-analysis of randomized controlled studies. *Atherosclerosis* 230: 336–346.
- Rideout TC, Harding SV, Mackay D, Abumweis SS, Jones PJ. 2010. High basal fractional cholesterol synthesis is associated with non-response of plasma LDL cholesterol to plant sterol therapy. *Am. J. Clin. Nutr.* 92: 41–46.
- Sanchez-Muniz FJ, Maki KC, Schaefer EJ, Ordovas JM. 2009. Serum lipid and antioxidant responses in hypercholesterolemic men and women receiving plant sterol esters vary by apolipoprotein E genotype. *J. Nutr.* 139: 13–19.
- Silbernagel G, Chapman MJ, Genser B, *et al.* 2013. High intestinal cholesterol absorption is associated with cardiovascular disease and risk alleles in ABCG8 and ABO: evidence from the LURIC and YFS cohorts and from a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 62: 291–299.
- Stalenhoef AF, Hectors M, Demacker PN. 2001. Effect of plant sterol-enriched margarine on plasma lipids and sterols in subjects heterozygous for phytosterolaemia. *J. Intern. Med.* 249: 163–166.
- Tammi A, Ronnema T, Miettinen TA, *et al.* 2002. Effects of gender, apolipoprotein E phenotype and cholesterol-lowering by plant stanol esters in children: the STRIP study. Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project. *Acta Paediatr* 91: 1155–1162.
- Teupser D, Baber R, Ceglarek U, *et al.* 2010. Genetic regulation of serum phytosterol levels and risk of coronary artery disease. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 3: 331–339.
- Thomsen AB, Hansen HB, Christiansen C, Green H, Berger A. 2004. Effect of free plant sterols in low-fat milk on serum lipid profile in hypercholesterolemic subjects. *Eur. J. Clin Nutr.* 58: 860–870
- Vanhanen HT, Blomqvist S, Ehnholm C, *et al.* 1993. Serum cholesterol, cholesterol precursors, and plant sterols in hypercholesterolemic subjects with different apoE phenotypes during dietary sitostanol ester treatment. *J. Lipid Res.* 34: 1535–1544.
- Vergès B, Athias A, Petit JM, Brindisi MC. 2009. Extravascular lipid deposit (xanthelasma) induced by a plant sterol-enriched margarine. *BMJ Case Reports* doi : 10.1136/bcr.10.2008.1108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822448>.
- Vergès B, Fumeron F. Potential risks associated with increased plasma plant sterol levels. *Diabetes Metab* 2015, sous presse.
- Weingärtner O, Baber R, Teupser D. 2014. Plant sterols in food: no consensus in guidelines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 446: 811–813.
- Zhao HL, Houweling AH, Vanstone CA, *et al.* 2008. Genetic variation in ABC G5/G8 and NPC1L1 impact cholesterol response to plant sterols in hypercholesterolemic men. *Lipids* 43: 1155–1164.

Cite this article as: Frédéric Fumeron, Jean-Marie Bard, Bruno Vergès, François Paillard, Jean-Michel Lecerf. Phytostérols : un point sur les recommandations de l'ANSES. OCL 2015, 22(2) D205.