

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

# Cholestérol alimentaire et morbi/mortalité cardiovasculaire

Boris Hansel<sup>1,\*</sup> et Philippe Giral<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hôpital Bichat-Claude Bernard, Université Paris-Diderot, Paris, France

<sup>2</sup> Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

Reçu le 1 décembre 2014 – Accepté le 6 janvier 2015

**Résumé** – Si l'hypercholestérolémie est un facteur de risque avéré des maladies cardiovasculaires, le rôle du cholestérol alimentaire dans la survenue de ces maladies reste discuté. À l'origine, les travaux d'Anitshkoff chez le lapin ont montré qu'une alimentation riche en cholestérol se traduit par le développement de plaques d'athérome. Les études d'intervention chez l'homme ont examiné l'effet du cholestérol alimentaire et/ou des œufs sur les lipides plasmatiques, aboutissant à des résultats contradictoires. Elles ont également fait émerger la notion complexe d'hypo- et d'hyper-répondeur au cholestérol. L'épidémiologie observationnelle ne permet pas non plus de conclure à un effet délétère du cholestérol alimentaire chez l'homme. Néanmoins, chez les sujets diabétiques, une association positive entre la consommation et l'incidence des événements cardiovasculaires est retrouvée assez constamment, sans que l'on puisse l'expliquer de manière convaincante. Il n'existe pas d'essai clinique examinant l'impact des aliments riches en cholestérol sur la survenue des événements cardiovasculaires. Toutefois, les résultats des études MRFIT et PREDIMED ne vont pas dans le sens d'un effet délétère du cholestérol alimentaire. À l'inverse, les travaux réalisés sur le transporteur intestinal du cholestérol NPC1L1 sont en faveur de l'intérêt d'inhiber l'absorption du cholestérol pour réduire l'incidence des maladies cardiovasculaires. L'ensemble des données disponibles n'est pas en faveur d'un rôle clé du cholestérol alimentaire dans la survenue des maladies cardiovasculaires. Elles ne permettent donc pas d'en faire un cible prioritaire du régime à proposer pour prévenir les maladies cardiovasculaires.

**Mots clés** : Œufs / cholestérol / maladies cardiovasculaires / athérosclérose

**Abstract** – **Dietary cholesterol and cardiovascular disease.** Even if hypercholesterolemia is a risk factor for cardiovascular (CV) disease (CVD), the role of dietary cholesterol remains controversial. Basically, the works of Anitshkoff in rabbits have shown that a high cholesterol diet resulted in the development of atherosclerotic plaques. In man intervention studies examined the effect of dietary cholesterol and/or eggs on plasma lipids, leading to conflicting results. They also brought out the complex concept of hypo- and hyper-responder to intestinal cholesterol. Nevertheless observational epidemiology does not allow to conclude about the deleterious effect of dietary cholesterol in humans. However, in diabetic patients, a positive association between consumption and the incidence of CV events is found fairly consistently, without clear explanation. It seems difficult to organize a specific clinical trial examining the impact of foods high in cholesterol on the occurrence of cardiovascular events. But, the results of the two major dietetic intervention studies (MRFIT and PREDIMED) argue against the deleterious effect of dietary cholesterol on CVD. Conversely, the studies on the pharmacological inhibition of intestinal transporter NPC1L1 cholesterol showed not only a decrease of LDL cholesterol level but also a decrease of CVD. But available data are not in favor of a key role of dietary cholesterol in the occurrence of CVD. They do not allow making it a priority target of the diet to prevent cardiovascular disease.

**Keywords:** Eggs / cholesterol / cardiovascular disease / atherosclerosis

## 1 Introduction

Le cholestérol joue de multiples fonctions chez l'homme et de façon générale dans le règne animal. Outre son rôle structural de la membrane cellulaire, il est aussi le précurseur de

la vitamine D et des hormones stéroïdes surrénaliennes et gonadiques. Enfin, il participe à la constitution de la bile. Sa synthèse endogène est suffisante pour assurer toutes ses fonctions physiologiques. L'apport alimentaire de cholestérol n'est donc pas indispensable, d'autant plus que les capacités de synthèse augmentent si nécessaire, comme c'est le cas chez les

\* Correspondance : [boris.hansel@bch.aphp.fr](mailto:boris.hansel@bch.aphp.fr)

végétariens. Depuis les débuts du 20<sup>e</sup> siècle, la question de l'innocuité des apports alimentaires excessifs en cholestérol a été fréquemment examinée. Des essais cliniques ont étudié l'impact du cholestérol alimentaire sur les lipides plasmatiques. D'autres études ont directement analysé l'effet du cholestérol exogène sur l'appareil et les maladies cardiovasculaires. Il s'agissait d'expérimentations animales, puis d'études épidémiologiques observationnelles. Enfin, bien qu'aucun essai randomisé n'ait testé directement l'effet du cholestérol alimentaire sur les maladies cardiovasculaires, les résultats des grandes études d'intervention nutritionnelles, en particulier MRFIT et PREDIMED apportent des éléments de réponse concernant cette question.

## 2 Les recommandations diététiques lipidiques au cours du temps

Les recommandations concernant les apports alimentaires en lipides n'ont cessé d'évoluer au cours des 60 dernières années. Alors que les travaux d'Anitshkoff (Anitschkow, 1933, 1933) avaient suggéré l'hypothèse d'un rôle athérogène du cholestérol alimentaire dès 1913, il a fallu attendre 55 ans pour que la réduction de la consommation de cholestérol apparaisse dans les textes de recommandations d'experts. En effet, la réduction des apports en graisses totales était la mesure diététique principale à mettre en œuvre selon l'American Heart Association en 1957 (Page *et al.*, 1957) tandis que cette même société savante recommandait en 1961 (American Heart Association, 1961) de substituer les acides gras saturés par des acides gras polyinsaturés. C'est encore plus tard que s'ajoutait la recommandation de réduire la consommation de cholestérol à moins de 300 mg/jour. Plus récemment, le doute concernant l'intérêt de réduire le cholestérol alimentaire persiste. Pour s'en convaincre, il suffit de constater les différences des textes publiés à un an d'intervalle par des sociétés savantes européennes (European Atherosclerosis Society et European Society of Cardiology). Les recommandations publiées en 2011 pour la prise en charge des dyslipidémies mentionnaient, parmi les mesures diététiques à mettre en œuvre pour la « gestion du risque cardiovasculaire globale », un apport en cholestérol en dessous de 300 mg/jour (European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation *et al.*, 2011). En 2012, les mêmes sociétés savantes publiaient des recommandations pour la « prévention des maladies cardiovasculaires » (Perk *et al.*, 2012). La limitation du cholestérol alimentaire n'apparaissait plus dans le chapitre des mesures hygiéno-diététiques.

## 3 Effet du cholestérol alimentaire sur les lipides plasmatiques

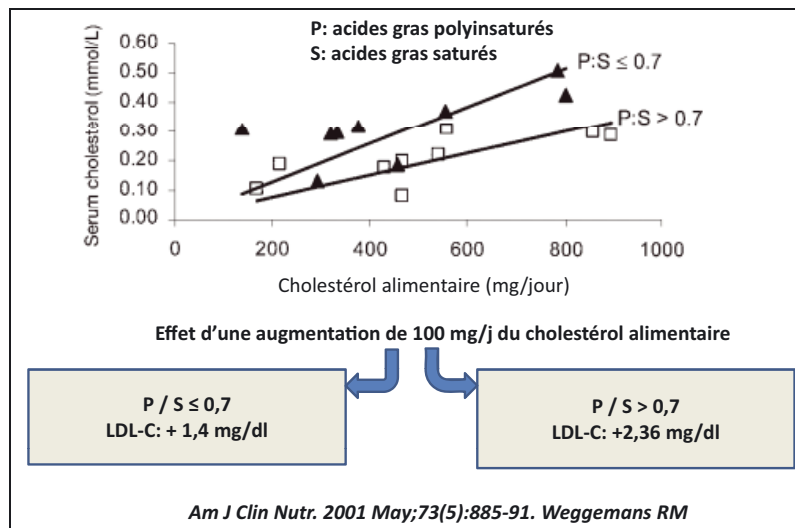
L'effet du cholestérol alimentaire sur les lipides plasmatiques a fait l'objet de nombreux essais cliniques chez l'homme. Des expérimentations effectuées par l'équipe d'Ansel Keys (Keys *et al.*, 1965) ont permis d'établir une équation prédictive de la variation de la cholestérolémie totale en fonction de celle des apports en graisses saturées, in-

saturées et en cholestérol. Selon cette équation, pour un apport constant d'acides gras, une augmentation de 200 mg/jour du cholestérol chez un individu consommant 2000 kcal/j s'accompagne d'une hausse théorique de 10 mg/dl de la cholestérolémie. Une seconde équation, assez différente, a été proposée à la même période par Hegsted *et al.* (1965). Les études ultérieures ont toutefois remis en question l'exactitude de ces équations appliquées à l'alimentation usuelle, en montrant la complexité de prédire l'effet des modifications du taux plasmatiques du cholestérol en fonction des variations de l'alimentation. La difficulté provient notamment de l'incapacité à isoler les effets respectifs du cholestérol et des acides gras saturés qui sont souvent associés dans les produits d'origine animale (Tab. 1). Parmi ces derniers, l'œuf est l'un des rares à contenir une grande quantité de cholestérol (environ 250 mg par unité) et relativement peu de graisses saturées. Pour cette raison, un grand nombre d'essais cliniques et d'études observationnelles ont considéré l'œuf comme un bon indicateur du cholestérol alimentaire. La méta-analyse de Weggeman *et al.* (2001) a quantifié l'effet du cholestérol alimentaire sur les paramètres lipidiques. Seules les études randomisées, réalisées en parallèle ou en *cross-over* d'une durée d'au moins 14 jours, et dans lesquelles la quantité de cholestérol et/ou d'œufs ingérés était le seul changement alimentaire testé, ont été incluses. Les auteurs ont ainsi sélectionné 17 études, testant 24 régimes et regroupant 566 sujets normo- ou hyper-cholestérolémiques. La cholestérolémie totale augmentait avec tous les régimes enrichis en cholestérol. Le LDL-C s'élevait également avec 21 des 22 régimes pour lesquels le taux de LDL-C était disponible. Bien qu'une hausse du HDL-C était aussi constatée avec ces régimes, le rapport cholestérol total/HDL-C augmentait presque toujours (23 régimes/24). Ainsi, cette méta-analyse montre qu'une augmentation de 100 mg/j de la consommation de cholestérol entraîne une hausse des taux plasmatiques de cholestérol total et de LDL-C respectivement de 2,2 mg/dl et 1,9 mg/dl. Le rapport cholestérol total/HDL-C augmente de 0,02. Une analyse complémentaire montre que les résultats dépendent du régime alimentaire sous-jacent. En effet, après avoir distingué deux sous-groupe en fonction de l'apport relatif en graisses saturées et polyinsaturées ( $P/S \leq 0,7$  et  $P/S > 0,7$ ), les auteurs révèlent un effet plus marqué du cholestérol alimentaire chez les sujets dont le rapport est élevé (Fig. 1). Ainsi, il existe une interaction entre l'effet hypercholestérolémiant des œufs et du cholestérol alimentaire et la qualité des acides gras consommée, ce qui explique en partie les discordances observées dans la littérature scientifique. Ainsi chez des sujets normolipidémiques ou hyperlipidémiques avec un régime alimentaire hypolipidique, très riche en fibres et avec un rapport acides gras saturés/polyinsaturés relativement faible, Edington *et al.* (1987) ont montré qu'une augmentation de la consommation d'œufs de 2/semaine à 7/semaine n'a pas d'impact significatif sur la cholestérolémie.

D'autres facteurs peuvent influencer sur la réponse au cholestérol alimentaire. On peut citer le niveau de l'apport calorique : la consommation d'œufs dans le cadre d'un régime hypocalorique semble avoir peu d'influence sur le LDL-C (Mutungi *et al.*, 2008 ; Harman *et al.*, 2008). En outre, les sujets insulino-résistants et/ou caractérisés par un syndrome métabolique paraissent moins sensibles au cholestérol alimentaire

**Tableau 1.** Teneur en cholestérol et acides gras saturés des aliments les plus riches en cholestérol.

|                        | Cholestérol mg/100 g | AGS g/100 g |
|------------------------|----------------------|-------------|
| Cervelle               | 3100                 | 2           |
| Jaune d’œuf            | 1140                 | 8           |
| Beurre                 | 224                  | 55          |
| Huile de foie de morue | 510                  | 22          |
| Pâté de foie de porc   | 95                   | 12          |
| Crevette               | 280                  | 0,1         |
| Pâté de campagne       | 140                  | 10          |
| Fromage                | 90                   | 20          |
| Steak haché 20%        | 84                   | 7           |



**Fig. 1.** Effet du cholestérol alimentaire sur la cholestérolémie selon les apports en acides gras saturés du régime alimentaire.

(Knopp *et al.*, 2003). Enfin la composition des œufs peut varier en fonction de l'alimentation des poules pondeuses et ce point n'est pas toujours vérifié dans les études.

#### 4 Y a-t-il des hypo- et des hyper-répondeurs au cholestérol alimentaire ?

Une autre hypothèse pour expliquer la variabilité des résultats des essais testant l'impact du cholestérol alimentaire sur les lipides plasmatiques est fondée sur la notion de réponse individuelle variable : il y aurait des hyper- et des hypo-répondeurs au cholestérol alimentaire. Les premiers seraient capables de moduler leurs capacités d'absorption intestinale et/ou d'excrétion biliaire en réponse à un apport élevé en cholestérol alimentaire. Cela est bien illustré par l'observation extrême d'un homme de 88 ans qui, malgré une consommation quotidienne de 25 œufs, maintenait un taux plasmatiques normal de cholestérol (Kern, 1991). Les hypo-répondeurs seraient, à l'inverse, peu capables d'adapter leurs capacités de synthèse et d'excrétion du cholestérol en fonction des apports alimentaires. Suivant cette hypothèse, des auteurs estiment que seuls 25 à 30 % des individus peuvent

être classés hyper-répondeurs (Fernandez, 2012). Toutefois, cette estimation est relativement peu documentée et une analyse de la littérature scientifique montre que la réalité de la notion d'hyper- et d'hypo-répondeurs est peu quantifiée. Si la variabilité de réponse au cholestérol alimentaire est évidente, il est possible qu'elle soit liée en grande partie à des fluctuations dues au hasard et/ou à la variabilité de mesure. Pour confirmer ou infirmer l'existence d'hyper- et d'hypo-répondeurs, certains auteurs ont examiné la constance de la réponse des individus lors d'un apport en cholestérol. Ainsi, Edington *et al.* (1989) ont réparti 52 sujets en fonction de l'effet de la consommation d'œufs sur la cholestérolémie. Ceux dont le taux avait augmenté de plus 5 % étaient classés parmi les « hyper-répondeurs », les individus dont la cholestérolémie baissait de plus de 5 % étaient considérés comme des « hypo-répondeurs ». Après avoir soumis à nouveau ces sujets à un régime riche en œufs, les auteurs n'ont pas pu mettre en évidence de corrélation entre les réponses individuelles obtenues lors de la première et de la seconde série d'analyses. Les travaux de Katan *et al.* ont également relativisé la notion d'hyper- et d'hypo-répondeurs en montrant qu'une large part de la variabilité de réponse au cholestérol alimentaire est liée à des fluctuations dues au hasard (Katan *et al.*, 1986). Sur le

**Tableau 2.** Apports lipidiques dans MRFIT et PREDIMED.

|                      | MRFIT        |         | PREDIMED            |               |               |
|----------------------|--------------|---------|---------------------|---------------|---------------|
|                      | Intervention | Témoins | Med+<br>Huile Olive | Med +<br>noix | Hypolipidique |
| Graisses totales (%) | 34,1         | 38,1    | 41,2                | 41,5          | 37,0          |
| AGS (%)              | 10,5         | 13,7    | 9,4                 | 9,3           | 9,1           |
| Cholestérol (mg/j)   | 269          | 414     | 339                 | 338           | 324           |
| AGMI (%)             | 12,7         | 14,9    | 22,1                | 20,9          | 18,8          |
| AGPI (%)             | 8,4          | 6,7     | 6,1                 | 7,7           | 5,5           |
| Ac. Linoléique (g/j) | NA           | NA      | 12,2                | 16,0          | 10,0          |
| Ac. linoléique (g/j) | NA           | NA      | 1,3                 | 1,9           | 1,1           |
| Oméga 3 LC (g/j)     | NA           | NA      | 0,9                 | 0,8           | 0,7           |

plan pratique, il n'existe pas de méthode permettant de classer un sujet donné dans la catégorie des hyper- ou des hypo-répondeurs au cholestérol.

## 5 Effet du cholestérol alimentaire sur les lipoprotéines

L'effet du cholestérol alimentaire sur les lipides plasmatiques évalués à jeun est un indicateur partiel de son impact sur le métabolisme des lipoprotéines. Des études cliniques ont complété l'exploration des effets du cholestérol alimentaire en mesurant l'influence des œufs sur les taux et la répartition des sous populations de lipoprotéines. Dans un essai randomisé en *cross-over*, une consommation de 3 œufs pendant 30 jours n'altère pas significativement la concentration des LDL (Greene *et al.*, 2006). En revanche celle des LDL larges, considérées comme les moins athérogènes, augmente, en particulier chez les sujets classés dans le groupe des hyper-répondeurs (hausse de la cholestérolémie > 2,2 mg/dl/100 mg de cholestérol alimentaire) (Greene *et al.*, 2006). Ces résultats concordent avec d'autres travaux montrant aussi une augmentation de la taille des LDL en réponse à la consommation du cholestérol alimentaire et/ou d'œufs (Mutungi *et al.*, 2010; Herron *et al.*, 2004; Zanni *et al.*, 1987). Comme les LDL, la taille des HDL s'accroît lors d'une consommation d'œufs (Greene *et al.*, 2006; Mutungi *et al.*, 2010). Bien que la signification clinique de cet effet ne soit pas connue, il est possible qu'elle soit favorable car une relation négative entre la concentration des HDL larges et l'incidence des maladies cardiovasculaires a été mise en évidence (Krauss, 2010).

## 6 Effet du cholestérol sur les artères

L'effet du cholestérol alimentaire sur l'athérosclérose a été étudié chez l'animal. Les travaux d'Anitschkow, au début du 19<sup>e</sup> siècle, montraient que des lapins nourris avec des quantités importantes de cholestérol développaient des lésions artérielles histologiquement comparables à l'athérosclérose humaine (Anitschkow, 1983, 1933). Au cours de ces expériences, l'apport en cholestérol était très élevé, sans commune mesure avec celui qui est observé chez l'homme dans des conditions usuelles. La cholestérolémie des lapins atteignait 10 g/l, ce

qui correspond aux taux qui caractérisent la situation exceptionnelle de l'hypercholestérolémie familiale dans sa forme homozygote. En outre, les expérimentations réalisées avec d'autres espèces animales n'ont pas retrouvé les résultats observés chez le lapin. Il a donc fallu attendre les années 1950 pour que les travaux d'Anitschkow soient pris au sérieux par la communauté scientifique, à une époque où le rôle des lipides et des lipoprotéines dans l'athérogenèse commençait à faire l'objet de vastes études épidémiologiques chez l'homme (Steinberg, 2013).

## 7 Cholestérol et fonction endothéliale

Une autre façon d'estimer l'effet du cholestérol alimentaire sur les artères est d'évaluer son impact sur la fonction endothéliale dont on sait qu'elle est perturbée en cas d'athérosclérose. Tessaka *et al.* (2008) ont testé trois régimes (« régime normal », « régime cafétéria », « régime riche en cholestérol ») chez des souris normales et d'autres, déficitaires pour le transporteur ABCG1. Dans les deux groupes de souris, le régime riche en cholestérol était associé à un défaut de la vasodilatation induite par l'acétylcholine, témoignant d'une altération de la fonction endothéliale provoquée par ce régime comparativement aux deux autres régimes. Bien que ces résultats soient en faveur d'un effet délétère du cholestérol alimentaire, il faut remarquer la quantité élevée de cholestérol administrée, correspondant chez l'homme à un apport de 9500 mg/jour, soit l'équivalent de 33 œufs. Un essai clinique a évalué l'effet d'une consommation quotidienne de 3 œufs et celui de substituts d'œufs ingérés quotidiennement pendant 4 semaines (Njike *et al.*, 2010). Cette étude, réalisée en *cross-over* chez 40 sujets hyperlipidémiques avec des altérations de la fonction endothéliale ne montre pas d'aggravation de cette dernière dans aucun des groupes. Bien que cela soit discutable, les auteurs concluent à l'absence d'effet délétère du cholestérol alimentaire sur la fonction endothéliale.

## 8 Autres effets du cholestérol alimentaire sur l'athérogenèse

En dehors des effets précédemment décrits, des travaux ont mis en évidence d'autres actions potentiellement

**Tableau 3.** Œufs et maladies cardiovasculaires chez les diabétiques.

| Étude                          | Population                           | Résultat  |
|--------------------------------|--------------------------------------|---|
| Hu <i>et al.</i> 1999          | HPFS/NHS<br>N = 5309 total : 117 933 | Positive  |
| Tananescut <i>et al.</i> 2004  | Femmes 30–55 ans<br>N = 5672         | Positive <sup>1</sup>                                 |
| Trichopolou <i>et al.</i> 2006 | Volontaires grecques<br>N = 1013     | positive  |
| Qureshi <i>et al.</i> 2007     | NHEFS – 25–74 ans<br>N = 349         | positive  |
| Djousse <i>et al.</i> 2008     | PHS1 N = 21 327<br>Hommes 40–85 ans  | Négative pour les MCV Mais<br>positive pour les décès |
| Houston <i>et al.</i> 2011     | ABC study 70–79 ans<br>N = 341       | positive  |
| Scrafford <i>et al.</i> 2011   | NHANESIII<br>N ? (total : 14 946)    | négative  |

<sup>1</sup> Cholestérol alimentaire - ajustement sur les autres graisses.

proathérogène du cholestérol alimentaire. On peut citer l'accumulation des chylomicrons, en particulier en situation post prandiale, après un apport en cholestérol et celle des macrophages associée à une inflammation au sein du tissu adipeux. En outre, une stimulation de l'expression du LRP (LDL-receptor related protein) par le cholestérol alimentaire a été mise en évidence. La signification clinique de ces observations reste difficile à préciser et ces observations ne suffisent certainement pas à considérer le cholestérol alimentaire comme cliniquement proathérogène.

## 9 Cholestérol alimentaire et morbi-mortalité cardiovasculaire en épidémiologie observationnelle

Comme nous l'avons mentionné, il est difficile de dissocier, au sein de l'alimentation, les apports en cholestérol de ceux des graisses saturées. Compte tenu de la colinéarité entre ces deux apports, les modèles multivariés incluant un ajustement statistique sur l'un des apports pour tester l'influence du second ne permettent pas de résoudre cette difficulté. Malgré ces limites, de nombreuses études observationnelles ont mis en relation la consommation de cholestérol évaluée grâce à des questionnaires alimentaires et l'incidence des maladies cardiovasculaires. L'étude des 7 pays a conclu à des effets positifs statistiquement indépendants des acides gras saturés et du cholestérol alimentaire sur l'incidence de la mortalité coronaire. D'autres études et une méta-analyse ont également conclu à la relation positive entre la consommation de cholestérol et la survenue de maladies cardiovasculaires (Stamler et Shekelle, 1988). Ces résultats sont controversés notamment par ce qu'elles confondent apport en cholestérol alimentaire et en graisses saturées. Pour limiter ce biais, il est préférable d'examiner l'association entre la consommation d'œufs, considéré comme un reflet du cholestérol ingéré, et l'incidence des événements. Avec cette approche, la relation entre le cholestérol alimentaire et le risque cardiovasculaire n'est plus

apparente. Ainsi, dans la méta-analyse de Rong *et al.* (2013) regroupant 17 analyses (260 000 sujets suivis pendant une durée moyenne s'échelonnant entre 8 et 22 ans), une consommation régulière d'œufs (jusqu'à 1 œuf/jour) n'est pas associée à une augmentation des événements cardiovasculaires. Toutefois, dans le sous-groupe des sujets diabétiques, l'incidence de la maladie coronaire est positivement associée à la consommation des œufs. Ce dernier résultat a été souligné dans une seconde méta-analyse également parue en 2013 (Li *et al.*, 2013) mais pas dans une dernière méta-analyse de la même année (Shin *et al.*, 2013). Des différences dans les critères d'inclusion des études prises en compte expliquent ces discordances. Le tableau 3 synthétise les conclusions des principales études de cohorte réalisées chez des sous-populations diabétiques. En résumé, il est probable qu'un effet délétère du cholestérol alimentaire existe particulièrement chez les diabétiques sans que l'on en connaisse la raison.

Les relations entre le cholestérol alimentaire et l'athérosclérose infraclinique a rarement été explorée. Une étude a mis en relation le nombre de jaunes d'œufs consommés (quantifié en jaunes d'œufs-années) et la surface des plaques d'athérome carotidienne chez 1262 patients consécutifs consultant une clinique de prévention cardiovasculaire. Après ajustement sur les facteurs de risque traditionnels (mais pas sur les habitudes alimentaires associées à la consommation d'œufs), la relation positive restait statistiquement significative.

## 10 L'apport des grandes études d'intervention nutritionnelle

Jusqu'à ce jour aucun essai clinique n'a spécifiquement testé l'effet du cholestérol alimentaire sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. En revanche, les résultats de deux principaux essais d'intervention nutritionnelle ayant évalué l'incidence des maladies cardiovasculaires en réponse à une intervention diététique sont plutôt en défaveur de l'importance du cholestérol alimentaire dans la survenue de ces maladies.

L'étude MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) (1982) était un essai randomisé incluant des sujets à haut risque cardiovasculaire mais n'ayant jamais fait d'événements cardiovasculaires. Il testait l'effet d'une intervention multifactorielle sur les facteurs de risque cardiovasculaires, chez 12 866 hommes âgés de 35 à 57 ans. Les sujets randomisés dans le groupe intervention bénéficiaient d'une aide pour le sevrage tabagique, d'un traitement de l'hypertension artérielle et de recommandations diététiques pour réduire la cholestérolémie. Les témoins étaient pris en charge de façon « usuelle ». Au cours de la période de suivi moyenne de 7 ans, le niveau des facteurs de risque a décliné dans les deux groupes, mais de façon plus importante dans le « groupe intervention ». Malgré cela, l'intervention n'a pas réduit la mortalité coronaire de façon significative. Le tableau 3 présente les caractéristiques des apports lipidiques des deux groupes. Ils se distinguent notamment par l'apport en cholestérol, respectivement de 269 mg/j et 414 mg/j chez les sujets bénéficiant de l'intervention et les témoins. Ainsi, cette étude montre que réduire le cholestérol alimentaire dans le cadre d'une prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire ne réduit la mortalité coronaire.

L'étude PREDIMED (Estruch *et al.*, 2013) est la plus vaste étude de l'effet du régime méditerranéen en prévention cardiovasculaire. Réalisé entre 2003 et 2012, cet essai randomisé a inclus 7447 hommes et femmes à haut risque cardiovasculaire. Trois régimes ont été testés en parallèle après un tirage au sort : (1) régime méditerranéen enrichi en huile d'olive, (2) régime méditerranéen enrichi en noix et autres amandes et (3) régime hypolipidique. Le régime méditerranéen dans ses deux variantes a réduit de 30 % l'incidence des événements cardiovasculaires. Les caractéristiques des apports lipidiques des trois groupes de sujets sont présentées dans le tableau 3. On remarquera la similitude des apports en cholestérol qui étaient supérieurs aux recommandations usuelles, notamment américaines et européennes.

Ainsi, les résultats des études MRFIT et PREDIMED laissent entendre que la réduction du cholestérol alimentaire n'est pas une mesure indispensable, ni même efficace pour réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire des sujets à risque. Toutefois, cette interprétation ne doit pas être considérée comme une conclusion formelle, ces études n'ayant pas testé directement l'impact cardiovasculaire des apports en cholestérol.

## 11 Des éléments de réponse dans l'étude de NPC1L1 ?

Les mécanismes en cause dans l'absorption intestinale du cholestérol ne sont pas parfaitement connus. Toutefois, on connaît depuis quelques années l'existence d'un transporteur dont l'absence caractérise la maladie de Niemann-Pick et dont il existe des polymorphismes génétiques. Une étude génomique a mis en évidence une relation entre ces polymorphismes et l'incidence des maladies cardiovasculaires (Stitzel *et al.*, 2014). Ainsi, les formes du gène associées à une moindre absorption du cholestérol sont aussi associées à une réduction de l'incidence des événements cliniques. Dans le même temps l'étude IMPROVE-IT (communication AHA 2014) a démontré l'efficacité de l'ézétimibe, un inhibiteur de l'absorption du

cholestérol au niveau du NPC1L1, pour réduire les coronaropathies. Ces résultats sont en faveur du rôle délétère du cholestérol intestinal. Toutefois, celui-ci étant essentiellement d'origine endogène (synthèse hépatique puis excrétion biliaire), il n'est pas possible d'en conclure à l'effet athérogène du cholestérol alimentaire.

## 12 Conclusion

Il existe une discordance importante entre la connaissance de l'action des nutriments et de l'alimentation sur les maladies cardiovasculaires et celle que nous avons de l'action pharmacologique des médicaments qui agissent sur le métabolisme du cholestérol et les cardiopathies ischémiques. L'environnement et le mode de vie jouent un rôle essentiel dans l'absorption et l'action des nutriments, en revanche, les médicaments sont sélectionnés pour l'intensité et la permanence de leur action. Il est donc difficile, lors de l'étude des nutriments, d'avoir des résultats aussi faciles à interpréter que ceux d'une étude en double aveugle avec une statine. De plus, le cholestérol sérique n'a rien à voir avec le cholestérol alimentaire ; le premier est principalement transporté par les LDL qui sont les lipoprotéines avec la demi-vie la plus longue résultant du métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides, alors que le cholestérol alimentaire n'est qu'une part minoritaire du cholestérol intestinal. Tous ces paramètres ne peuvent être contrôlés lors des études réalisées chez l'homme et ils expliquent la grande incertitude de l'action du cholestérol alimentaire sur le taux de cholestérol sérique et surtout de son influence sur l'incidence des maladies cardiovasculaires. Néanmoins, depuis une cinquantaine d'année, malgré toutes les études épidémiologique ou d'intervention, il n'a pas été possible de démontrer indubitablement l'importance de la consommation du cholestérol alimentaire sur son taux sérique et sur la survenue des MCV et il semble donc raisonnable de ne pas se focaliser sur ce point dans le cadre de la prévention cardiovasculaire.

## Références

- American Heart Association. 1961. Dietary fat and its relation to heart attacks and strokes. Report by the Central Committee for Medical and Community Program of the American Heart Association. *JAMA* 175: 389–391.
- Anitschkow N. 1983. Classics in arteriosclerosis research: On experimental cholesterol steatosis and its significance in the origin of some pathological processes by Anitschkow N and Chalataw S, translated by Mary Pelias Z, 1913. *Arteriosclerosis* 3: 178–182.
- Anitschkow N. Experimental atherosclerosis in animals. In: Cowdry EV, ed. Macmillan: New York Arteriosclerosis, 1933, pp. 271–322.
- Edington J, Geekie M, Carter R, *et al.* 1987. Effect of dietary cholesterol on plasma cholesterol concentration in subjects following reduced fat, high fibre diet. *Br. Med. J. (Clin Res. Ed.)* 294: 333–336.
- Edington JD, Geekie M, Carter R, *et al.* 1989. Serum lipid response to dietary cholesterol in subjects fed a low-fat, high-fiber diet. *Am. J. Clin Nutr.* 50: 58–62.

- Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J *et al.* 2013. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N. Engl. J. Med.* 368: 1279–1290.
- European Association for Cardiovascular Prevention, Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, *et al.* (2011) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 32: 1769–1818.
- Fernandez ML. 2012. Rethinking dietary cholesterol. *Curr. Opin. Clin Nutr. Metab. Care* 15: 117–121.
- Harman NL, Leeds AR, Griffin BA. 2008. Increased dietary cholesterol does not increase plasma low density lipoprotein when accompanied by an energy-restricted diet and weight loss. *Eur. J. Nutr.* 47: 287–293.
- Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, Stare FJ. 1965. Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am. J. Clin Nutr.* 17: 281–295.
- Herron KL, Lofgren IE, Sharman M, Volek JS, Fernandez ML. 2004. High intake of cholesterol results in less atherogenic low-density lipoprotein particles in men and women independent of response classification. *Metabolism* 53: 823–830.
- Greene CM, Waters D, Clark RM, Contois JH, Fernandez ML. 2006. Plasma LDL and HDL characteristics and carotenoid content are positively influenced by egg consumption in an elderly population. *Nutr. Metab. (Lond)* 3: 6.
- Katan MB, Beynen AC, de Vries JH, Nobels A. 1986. Existence of consistent hypo- and hyperresponders to dietary cholesterol in man. *Am. J. Epidemiol.* 123: 221–234.
- Kern F, Jr. 1991. Normal plasma cholesterol in an 88-year-old man who eats 25 eggs a day. Mechanisms of adaptation. *N. Engl. J. Med.* 324: 896–899.
- Keys A, Anderson JT, Grande F. 1965. Serum cholesterol response to changes in the diet: II. The effect of cholesterol in the diet. *Metabolism* 14: 759–765.
- Knopp RH, Retzlaff B, Fish B, *et al.* 2003. Effects of insulin resistance and obesity on lipoproteins and sensitivity to egg feeding. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23: 1437–1443.
- Krauss RM. 2010. Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. *Curr. Opin. Lipidol.* 21: 305–311.
- Li Y, Zhou C, Zhou X, Li L. 2013. Egg consumption and risk of cardiovascular diseases and diabetes: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 229: 524–530.
- Multiple risk factor intervention trial. 1982. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA* 248: 1465–1477.
- Mutungi G, Ratliff J, Puglisi M, *et al.* 2008. Dietary cholesterol from eggs increases plasma HDL cholesterol in overweight men consuming a carbohydrate-restricted diet. *J. Nutr.* 138: 272–276.
- Mutungi G, Waters D, Ratliff J, *et al.* 2010. Eggs distinctly modulate plasma carotenoid and lipoprotein subclasses in adult men following a carbohydrate-restricted diet. *J. Nutr. Biochem.* 21: 261–267.
- Myocardial Infarction Genetics Consortium I, Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, *et al.* 2014. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 371: 2072–2082.
- Njike V, Faridi Z, Dutta S, Gonzalez-Simon AL, Katz DL. 2010. Daily egg consumption in hyperlipidemic adults—effects on endothelial function and cardiovascular risk. *Nutr. J.* 9: 28.
- Page IH, Stare FJ, Corcoran AC, Pollack H, Wilkinson CF, Jr. 1957. Atherosclerosis and the fat content of the diet. *J. Am. Med. Assoc.* 164: 2048–2051.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, *et al.* 2012. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. Heart J.* 33: 1635–1701.
- Rong Y, Chen L, Zhu T, *et al.* 2013. Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 346: e8539.
- Shin JY, Xun P, Nakamura Y, He K. 2013. Egg consumption in relation to risk of cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin Nutr.* 98: 146–159.
- Stamler J, Shekelle R. 1988. Dietary cholesterol and human coronary heart disease. The epidemiologic evidence. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 112: 1032–1040.
- Steinberg D. 2013. In celebration of the 100th anniversary of the lipid hypothesis of atherosclerosis. *J. Lipid. Res.* 54: 2946–2949.
- Terasaka N, Yu S, Yvan-Charvet L, *et al.* 2008. ABCG1 and HDL protect against endothelial dysfunction in mice fed a high-cholesterol diet. *J. Clin. Invest.* 118: 3701–3713.
- Weggemans RM, Zock PL, Katan MB. 2001. Dietary cholesterol from eggs increases the ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol in humans: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 73: 885–891.
- Zanni EE, Zannis VI, Blum CB, Herbert PN, Breslow JL. 1987. Effect of egg cholesterol and dietary fats on plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins of normal women consuming natural diets. *J. Lipid Res.* 28: 518–527.

**Cite this article as:** Cholestérol alimentaire et morbi/mortalité cardiovasculaire. Cholestérol alimentaire et morbi/mortalité cardiovasculaire. OCL 2015, 22(2) D202.