

# Cholestérol et nutrition : quels conseils diététiques pour quel impact ?

Véronique Maindix

Cholesterol and nutrition:  
Which dietary advices  
should we provide and for  
which impact?

LDL-cholesterol is the major therapeutic target in the management of cardiovascular risk factors.

Several dietary interventions showed significant improvements whilst lowering blood LDL-C levels, such as replacing atherogenic fats by unsaturated fats, eating plant sterols from enriched foods, increasing soluble fiber consumption, consuming unsalted nuts, and, at times reducing dietary cholesterol. When considered separately, each result seems modest. If we however associate the proposed dietary interventions, the results are cumulative, resulting in a greater impact on LDL-C levels that decrease by 20 to 30%. This is relevant for primary prevention and for target groups at the highest cardiovascular risk, thereby increasing the nutritional quality of the diet.

## KEY WORDS

Blood lipid levels, LDL cholesterol, cholesterol, fatty acids, fat, dietary fibre, plant sterols, dietary intervention

Le LDL-C représente une cible prioritaire dans la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires. Plusieurs interventions diététiques montrent des résultats significatifs de baisse du taux sérique de LDL-C : le remplacement des graisses athérogènes par des graisses insaturées, la prise quotidienne d'aliments enrichis en stérols/stanols végétaux, la consommation d'une portion de fruits oléagineux non salés, l'augmentation des aliments riches en fibres visqueuses et le contrôle du cholestérol alimentaire chez les grands absorbeurs. Considérés séparément, les résultats semblent modestes. Si on associe les mesures diététiques proposées, les résultats sont cumulés et la diminution du taux de LDL-C peut atteindre -20% à -30%. Cela présente un intérêt en prévention primaire, et également pour des groupes cibles à plus haut risque cardiovasculaire, tout en augmentant la qualité nutritionnelle de l'alimentation.

## Que savons-nous à ce propos ?

Les conseils diététiques visant à contrôler le taux de LDL-C concernent la diminution des acides gras saturés, des acides gras trans et du cholestérol alimentaire, et l'augmentation des fibres alimentaires, des phytostérols et des féculents. Quelques récentes revues systématiques et méta-analyses prétendent qu'il n'existe pas de relation entre certaines interventions diététiques et le risque cardiovasculaire, avec des résultats très hétérogènes.

## Que nous apporte cet article ?

Cet article vise à préciser les modifications diététiques et nutritionnelles ayant un impact significatif sur le LDL-C. Par exemple, lorsqu'on aborde l'effet des graisses sur la santé cardiovasculaire, il est capital de faire la différence entre les acides gras athérogènes et les autres. Les AG athérogènes sont 3 AG saturés et les AG trans d'origine industrielle. La question essentielle est de savoir par quels nutriments ces graisses vont être remplacées. Les AG saturés ne doivent pas seulement être diminués, ils doivent être remplacés par des graisses insaturées cis ou par des céréales peu ou pas raffinées, et non par des féculents raffinés ou des sucres.

Les conseils diététiques doivent tenir compte précisément des impacts sur la santé avérés de leurs recommandations.

## What is already known about the topic?

Dietary advices to lower blood LDL-cholesterol concentrations concern the reduced consumption of saturated fatty acids, trans-fatty acids, and cholesterol, along with an increased intake of dietary fiber, plant sterols, and starchy foods. However, several recent systematic reviews or meta-analyses claim that there was no association found between some of these dietary interventions and cardiovascular risk, with very heterogeneous results.

## What does this article bring up for us?

This paper addresses in a more precise manner the nutritional and dietary modifications that significantly impact LDL-cholesterol levels. For example, when we talk about the effects of fats on cardiovascular health, it is relevant to distinguish between atherogenic fatty acids and others. Atherogenic fats are 3-saturated fatty acids as well as industrially-produced trans-unsaturated fatty acids. The key question is to understand which nutrients should replace these fats. Saturated fatty acids must not only be lowered but rather replaced by either cis-unsaturated fatty acids or whole grains, and not by refined starches and sugars.

Dietary guidelines must thus carefully take into account the health effects of these recommendations.

Dans un contexte toujours inquiétant de maladies cardiovasculaires (MCV), l'alimentation fait partie des mesures accessibles pour contrôler certains facteurs de risque, dont les dyslipidémies. L'attention doit porter sur le taux de cholestérol total (CT) et principalement sur le taux de cholestérol associé aux lipoprotéines de faible densité (LDL-C), ou encore sur le non HDL-cholestérol, représentatif des lipoprotéines athérogènes (1).

Après l'évaluation du risque cardiovasculaire (système SCORE) et la détermination des valeurs cibles à atteindre (LDL-C), plusieurs stratégies d'intervention peuvent être mises en place dont des modifications du mode de vie. Certains changements alimentaires peuvent avoir un impact intéressant sur le LDL-C, à condition de faire passer les bons messages. Les recommandations de l'ESC/EAS pour la prise en charge des dyslipidémies (1) proposent différentes mesures pouvant diminuer le LDL-C et améliorer le profil de la lipémie.

Essayons de les rappeler et les concrétiser.

## DIMINUER LES GRAISSES ATHÉROGÈNES

Dans un contexte de prévention cardiovasculaire et plus particulièrement en cas de dyslipidémie athérogène, limiter l'apport en acides gras athérogènes est certainement la priorité, quel que soit l'âge (1,2). Parmi les acides gras (AG) athérogènes, il faut compter trois acides gras saturés (AGS) et plusieurs acides gras trans d'origine industrielle (AGTr). Plusieurs méta analyses et revues systématiques ont démontré un lien évident entre la consommation de ces AG athérogènes et le risque cardiovasculaire ; en effet, à la fois ils élèvent le taux de LDL-C, mais ils influencent également la fonction endothéliale, l'hémostase, la sensibilité à l'insuline et l'inflammation systémique (1,3,4).

Parmi les AGS, ce sont l'acide laurique (C12:0), l'acide myristique (C14:0) et l'acide palmitique (C16:0) qui sont athérogènes, avec la particularité d'élever à la fois le LDL-C et le HDL-C. L'acide stéarique (C18:0) et les AG à chaîne moyenne (C8:0, C10:0) ont, quant à eux, un effet neutre sur la lipémie. Ce qui fera le bonheur des amateurs de chocolat très noir, riche en C18:0.

La majorité des AGTr d'origine industrielle de notre alimentation sont produits lors de l'hydrogénation partielle des huiles, pour les rendre plus dures et stables, utilisées dans la fabrication industrielle de biscuits, de viennoiseries, de graisses pour fritures, de plats préparés, de pâtes à tarte... Ces AGTr, dont la structure spatiale est modifiée, perdent leurs propriétés physiologiques de base et deviennent délétères. En effet, ils augmentent le risque cardiovasculaire plus que tout autre nutriment. Si 2 % de l'apport énergétique journalier provient des AGTr en lieu et place de glucides, d'AGS saturés, d'AG monoinsaturés cis (AGMI) et d'AG polyinsaturés cis (AGPI), le risque de décéder de maladie cardiaque est respectivement augmenté de 24 %, 20 %, 27 % et 32 % (5). À l'inverse des AGS, les AGTr industriels entraînent lors de leur effet hypercholestérolémiant une diminution du HDL-C, augmentant ainsi la fraction de non HDL-C.

Malheureusement, le consommateur dispose en Europe de trop peu d'informations sur la teneur en AGTr des aliments. En effet, la législation européenne réglementant l'étiquetage nutritionnel ne permet plus aux producteurs d'y préciser la teneur en AGTr. Si les margarines commercialisées chez nous n'en contiennent quasi plus, certaines denrées alimentaires présentent encore des teneurs élevées en AGTr, surtout celles produites à moindre coût (hard discount...) : biscuits, gâteaux, gaufres, wafers, viennoiseries, graisses pour fritures et aliments frits, plats préparés, tacos, tortillas, pop corn au micro-ondes, pâtes à tarte... Les plus grands consommateurs seraient les personnes à faible revenu, les adolescents et les moins de 30 ans (6,7). En l'absence d'une législation nationale limitant ou interdisant les AGTr industriels dans les denrées alimentaires, il paraît capital d'éviter au maximum la consommation de denrées comportant dans leur liste d'ingrédients « huiles partiellement hydrogénées » et ce pour autant que l'aliment ait une étiquette, ce qui n'est obligatoire que pour les denrées préemballées.

Par ailleurs, un projet de proposition de résolution sur les AGTr a été déposé au Parlement européen en juin 2016.

## HUILE DE COCO OU BEURRE ?

Pour remplacer les huiles partiellement hydrogénées, les industriels ont exploité d'autres matières grasses dures à température ambiante, stables et peu onéreuses : les graisses tropicales (palme, coco, palmiste, illipé, karité...). Certaines sont d'ailleurs très à la mode : sur internet, on peut lire une liste de pseudos bienfaits de l'huile de coco et d'allégations douteuses.

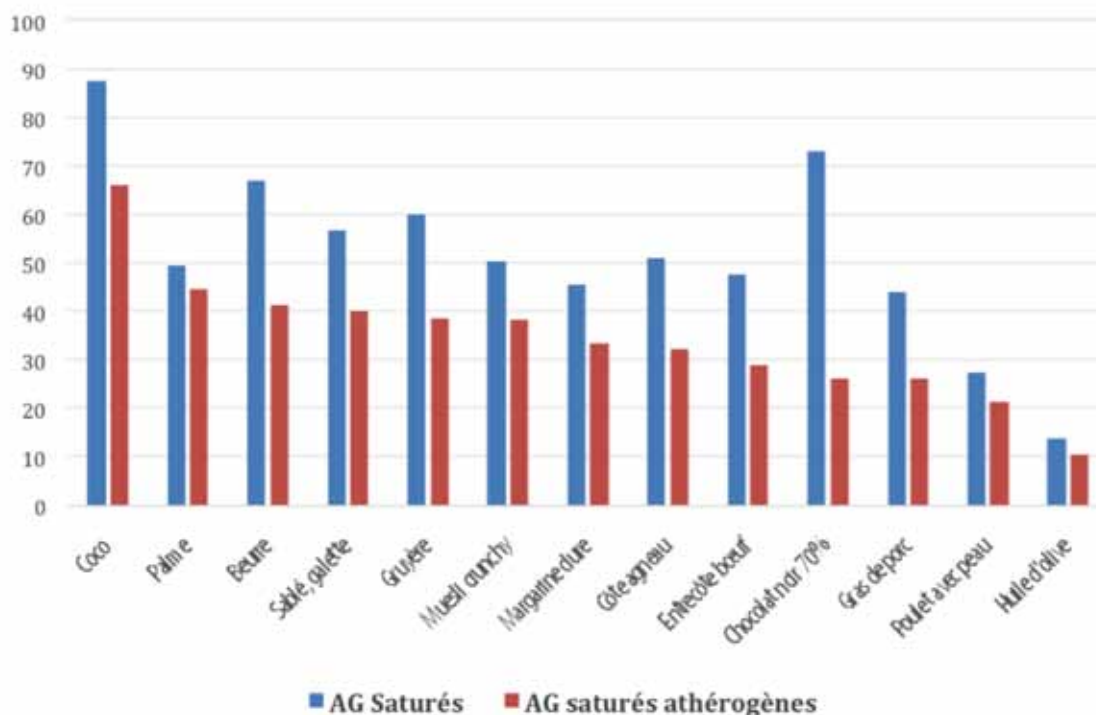
Et pourtant, lorsqu'on se penche sur la teneur en AGS athérogènes des graisses tropicales (Figure 1), graisse de cacao mise à part, on constate qu'elles en contiennent en réalité davantage que la plupart des graisses animales. Dans le règne animal, il est également important de différencier la qualité des graisses de volailles et de poissons de celles de mammifères (graisses laitières, agneau, bœuf...).

Faut-il pour autant revenir au beurre ? En termes d'influence sur la lipémie, en comparaison à une huile, le beurre et l'huile de coco augmentent significativement le CT et le LDL-C, dans des proportions quasi semblables (de 0,24 mmol/L à 1,03 mmol/L) (8). Malgré son origine végétale, la graisse de coco ne doit dès lors pas être considérée différemment que le beurre. Les huiles sont quant à elles toutes pauvres en AGS.

Dans la dernière enquête de consommation alimentaire belge réalisée en 2014/15, on constate que l'apport en AGS est en moyenne 13% de l'apport énergétique - principalement via les fromages et laitages, les viandes et charcuteries, et les biscuits, pâtisseries et sucreries - alors qu'il devrait être limité à maximum 10%. Limite dépassée par 90% de la population ! (10,11)

Malgré les messages et les campagnes promouvant la consommation de graisses de meilleure qualité, un effort reste à faire, en priorité auprès de la population à risque.

Figure 1 : Teneur en acides gras saturés et en acides gras saturés athérogènes de différents aliments, exprimée en pourcentage des lipides totaux (9)



## FAVORISER TOUTES LES GRAISSES INSATURÉES

Cela ne fait plus aucun doute, les AG athérogènes doivent être remplacés par des AG insaturés (1,12,13). En effet, remplacer 5% de l'apport énergétique des AGS par des AGPI est associé à une diminution du risque cardiovasculaire d'environ 25% et de 15% si c'est par des AGMI. Plus précisément, un tel remplacement permet de réduire le CT de respectivement 0,39 et 0,24 mmol/L (3,12,13). Le changement de qualité des graisses alimentaires permet de diminuer le LDL-C de 8 à 15% en fonction de variations interindividuelles (2).

C'est pourquoi il convient de conseiller de manger « mieux gras » plutôt que de, par exemple, supprimer les matières grasses ajoutées lors de la cuisson. Ces acides gras insaturés (mono ou poly) peuvent être apportés par la consommation régulière d'huiles (colza, soja, navette, olive...), de fruits oléagineux (noix, graines), de poissons (frais, surgelés, en conserve), de margarines molles ou liquides, de sauces chaudes ou froides à base d'huiles nutritionnellement intéressantes.

Sans oublier en contrepartie de consommer moins d'aliments riches en graisses cachées (charcuteries, fromages, viandes hachées, fritures, viennoiseries, snacks, ...) et de graisses dures (margarine solide, beurre, graisse pour friture).

Par ailleurs, l'ESC/EAS recommande une consommation de 30g par jour de fruits oléagineux (non salés) pour leur

profil lipidique intéressant, pour leur richesse en éléments protecteurs (vit E, polyphénols, minéraux, oligo-éléments) et en fibres. Une consommation quotidienne de 35g est associée à une diminution du LDL-C de 0,15 mmol/L et à une diminution de l'incidence de MCV (1,14).

## ET POURQUOI PAS PLUS D'ALIMENTS GLUCIDIQUES, SI PAUVRES EN GRAISSES ?

S'il est vrai que les glucides (amidon et sucres) n'influencent pas directement le taux sérique de CT et de LDL-C du fait de leur très faible fraction lipidique, plusieurs études montrent un léger effet délétère sur la santé cardiovasculaire. En effet, le remplacement isocalorique d'AGS par des glucides sous forme de sucres et de féculents raffinés (riz blanc, pain blanc) est associé à une augmentation du nombre de LDL-C petites et denses, ainsi qu'à une baisse du taux sérique de HDL-C. Alors que ce remplacement via des féculents peu ou non raffinés est accompagné d'une diminution significative du risque cardiovasculaire (-9%) (3,13,15). Cela s'explique entre autres par l'index glycémique des aliments, par leur teneur en fibres alimentaires et le type de fibres, et enfin par la richesse en substances bioactives.

Si l'ESC/AES recommande d'augmenter l'apport en fibres alimentaires à 30 à 45g par jour (1), alors que le belge n'en consomme que 18g par jour en moyenne (10), il

apparaît que toutes les fibres n'ont pas le même effet hypocholestérolémiant. Les fibres des céréales complètes diminuent légèrement les taux de CT et LDL-C, mais ce sont les bêta-glucanes, fibres visqueuses de l'avoine et l'orge, et les pectines, fibres de la pomme, la carotte et du coing, qui montrent les meilleurs résultats avec une baisse des taux de CT et de LDL-C de -0,10 mmol/L à -0,25 mmol/L (16,17). Ces fibres adsorbent les acides biliaires, diminuant leur réabsorption intestinale, et inhibent la production hépatique de lipoprotéines via l'effet des produits de leur fermentation colique. Pour favoriser un apport suffisant, on peut suggérer l'utilisation des flocons d'avoine dans la préparation de crêpes, de muesli, d'entremets lactés..., ainsi que la consommation de 2 fruits par jour et de légumineuses chaque semaine.

## DÉCONSEILLER LES ŒUFS ET LES CREVETTES ?

Dans ses dernières recommandations nutritionnelles, le Conseil Supérieur de la Santé conseille à la population Belge de limiter les apports en cholestérol alimentaire à moins de 300 mg par jour (11). D'autres comités d'experts (EFSA 2010, USDA 2015) ne fixent pas de limite, prétextant un manque de preuve de l'efficacité de cette mesure à échelle de la population générale (18,19). En effet, l'impact du cholestérol alimentaire sur la lipémie reste discuté. Et la limitation de ses apports également. Une augmentation de l'apport en cholestérol alimentaire de 100 mg par jour n'élèverait que de 2,2 mg/dl le CT et de 1,9 mg/dl le LDL-C (20).

Ainsi la consommation d'œufs, dont le jaune est réputé riche en cholestérol, n'engendre pas systématiquement d'élévation du LDL-C qu'il y ait présence d'une hypercholestérolémie ou pas (20). Deux explications à ce phénomène. Tout d'abord, le cholestérol présent dans la lumière intestinale a deux origines, l'une alimentaire (20%) et l'autre digestive (80%). La capacité d'absorption intestinale varie fortement d'un individu à l'autre (de 30 à 80%). Environ 20 à 30% de la population devraient être considérés comme de grands absorbeurs et pourraient dès lors bénéficier d'un contrôle de l'apport alimentaire. D'autre part, l'impact du cholestérol alimentaire sur la lipémie dépend en réalité fortement de la qualité des graisses consommées : C'est l'association AGS + cholestérol alimentaire qui est ici visée.

Supprimer les œufs, les crustacés, les mollusques et le foie, tous riches en cholestérol, n'est dès lors dans la majorité des cas pas un conseil prioritaire dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie. Tandis que limiter les charcuteries type pâtés, les préparations riches en œufs et fromage, ... sera plus utile.

## LES STANOLS/STÉROLS VÉGÉTAUX

Naturellement présents dans des huiles et certains végétaux (en faible concentration) ou ajoutés à des aliments, les phytostérols permettent de diminuer l'absorption intestinale de cholestérol, quelle que soit

son origine (alimentaire ou digestive), diminution non complètement compensée par la synthèse hépatique. Le coefficient d'absorption des phytostérols est inférieur à 2% et celui des phytostanols, inférieur à 0,2%. Pour retentir efficacement sur la lipémie, un apport quotidien de 1,5 à 2,4 g de stérols végétaux est nécessaire et permet de réduire significativement le CT et le LDL-C de 8 à 10% (1,21), voire de 15 % (2), sans diminuer le HDL-C. Pour parvenir à cet effet, il faut consommer les aliments enrichis en stérols/stanols végétaux (matières grasses, yaourts) quotidiennement, sinon l'effet disparaît. Ils ne doivent néanmoins pas être conseillés aux enfants de moins de 5 ans et aux femmes enceintes ou allaitantes.

## SUPPLÉMENTS À LA MODE

Quant à l'effet potentiel de l'ail sur la lipémie, une revue systématique de 2009 de 26 essais randomisés contrôlés a montré que l'ail pouvait très modestement réduire le CT (-4%), mais n'a pas conclu à son utilité thérapeutique du fait de la variabilité des résultats en fonction de la quantité et de la forme utilisée (22).

La lécithine de soja, souvent prônée comme « anti-cholestérol naturel », n'a en réalité aucun effet intéressant. Et si effet il y a, ce serait lié à la présence d'un AGPI, l'acide linoléique.

## ET QUAND ON MET TOUT ENSEMBLE ?

Certes, les effets attendus de chacune des mesures diététiques paraissent modestes (-1 à -15% de baisse du LDL-C) au regard de la puissance de certaines pharmacologies. Comme montré dans la table 1, les effets de ces différentes mesures diététiques peuvent s'additionner entre eux pour atteindre une diminution du taux sérique de LDL-C de -20% à -30%, et se cumuler également aux effets des traitements pharmacologiques.

Prenons le végétarisme comme exemple. En comparaison à une alimentation traditionnelle omnivore, un mode alimentaire végétarien diminue le taux de CT et de LDL-C de respectivement 0,36 mmol/L et 0,34 mmol/L. Plusieurs facteurs semblent impliqués dont le plus faible apport en cholestérol et en AGS, la teneur élevée en phytostérols, en antioxydants et en composés soufrés, et la consommation élevée de céréales complètes, de légumineuses, de produits à base de soja (23).

De même, en 2005 une étude d'intervention cumulant plusieurs mesures diététiques (AGS, phytostérols, fruits à coque, fibres visqueuses) a démontré chez des sujets présentant une hypercholestérolémie modérée une diminution du CT de 29% (24).

Ces interventions alimentaires sont généralement dépourvues d'effets secondaires et prônent des habitudes qui non seulement peuvent avoir un impact intéressant sur la lipémie, et également retentir sur le contexte cardiovasculaire global en apportant de nombreux nutriments et substances bioactives protecteurs.

Tableau 1 : Effets attendus des interventions diététiques sur le taux de LDL-C

INTERVENTION DIÉTÉTIQUE	OBJECTIF DE CONSOMMATION	DIMINUTION ATTENDUE DU LDL-C
<b>Remplacer les AG athérogènes par des AGI</b>	AG athérogènes < 8% de l'énergie totale, soit < 18 à 22g/J	- 8 à - 15 %
<b>Augmenter les fibres alimentaires</b>	> 30g de fibres ou 7 à 10g de fibres visqueuses /J	- 2 à - 5 %
<b>Limiter le cholestérol alimentaire</b>	< 300 mg/J	-1 à -5 %
<b>Consommer des phytostérols/ stanols</b>	2 g /J	-8 à -10 %
<b>Effets cumulés</b>		<b>-20 à - 35 %</b>

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Ces mesures diététiques, aux effets cumulés, sont particulièrement recommandées aux patients présentant une hypercholestérolémie (familiale ou non), aux patients présentant un risque de MCV mais n'étant pas une indication au traitement médicamenteux hypolipémiant, aux patients n'ayant pas encore atteint leurs valeurs cibles de LDL-C malgré leur traitement, et aux patients présentant une mauvaise tolérance aux statines.

## RÉFÉRENCES

- (1) ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
- (2) Koletzko B *et al.* Pediatric Nutrition in Practice: Hypercholesterolemia. *World Rev Nutr Diet* 2015;113:234-238
- (3) Nettleton JA, Lovegrove JA, Mensink RP, Schwab U. Dietary Fatty Acids: Is it time to change recommendations? *Ann Nutr Metab.* **2016**; 68:249-257
- (4) Chowdhury R *et al.* Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;160(6):398-406
- (5) Mozaffarian D *et al.* Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(S2):S5-S21.
- (6) Rapport de la Commission au Parlement Européen et au Conseil en ce qui concerne les acides gras trans dans les denrées alimentaires et, de manière générale, dans le régime alimentaire de la population de l'Union. 2015. COM(2015)619/F1
- (7) World Health Organization. Eliminating Trans fats in Europe, a policy brief. WHO Europe Copenhagen 2015.
- (8) Eyres L, Eyres MF, Chisholm A, Brown RC. Coconut oil consumption and cardiovascular risk factors in humans. *Nutr Rev.* 2016;74(4):267-280
- (9) ANSES. Composition nutritionnelle des aliments. *Table CIQUAL* 2013. <https://pro.anses.fr/tableciqual/>
- (10) De Ridder K, Lebacqz T, Ost, C, Teppers, E & Brocatus, L. Rapport 4 : La consommation alimentaire. Résumé des principaux résultats. In: Teppers E, Tafureau J. (ed.). *Enquête de Consommation Alimentaire 2014-2015*. WIV-ISP, Brussel, 2016.
- (11) Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations nutritionnelles pour la Belgique. 2016. CSS avis n° 9285.
- (12) Dong DW *et al.* Association of Specific Dietary Fats with Total and Cause-specific Mortality. *JAMA Intern Med* 2016;176(8):1134-45

## RÉFÉRENCES

- (13) Li Y *et al.* Saturated Fats Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(14):1538-1548
- (14) Ros E. Nuts and CVD. *Br J Nutr.* 2015 Apr;113 Suppl 2:S111-20.
- (15) DiNicolantonio JJ, Lucan SC, O'Keefe JH. The Evidence for Saturated Fat and for Sugar Related to Coronary Heart Disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;58(5):464-72.
- (16) Hollaender PL, Ross AB, Kristensen M. Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Clin Nutr.* 2015;102:556-572.
- (17) Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:30-42.
- (18) European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. Parma: EFSA; 2010
- (19) USDA. Scientific report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee.
- (20) Hansel B, Giral P. Cholestérol alimentaire et morbi/mortalité cardiovasculaire. *OCL.* 2015;22(2) D202
- (21) Gylling H, Simonen P. Phytosterols, Phytostanols, and Lipoprotein Metabolism. *Nutrients.* 2015;7(9):7965-77.
- (22) Reinhart KM, Talati R, White CM, Coleman CI. The impact of garlic on lipid parameters: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Res Rev.* 2009;22(1):39-48.
- (23) Wang F, Zheng J, Yang B, Jiang J, Fu Y, Li D. Effects of Vegetarian Diets on Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(10)
- (24) Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JMW, de Souza R, et al. Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolemic participants. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):380-7.

## CORRESPONDANCE

Madame VÉRONIQUE MAINDIAUX

Haute Ecole Leonard de Vinci  
Institut Paul Lambin  
Département de Diététique,  
Clos Chapelle aux Champs 43  
B-1200 Bruxelles

Pour vos patients  
diabétiques de type 2

Produit	Conditionnement	Prix public	Tick. mod. Ordinaire	Tick. Mod. Préfer.
BYDUREON® Stylo 2mg	4 stylos unidoses (1 mois)	98,18€	0 €	0 €

...Des résultats que l'on ne peut ignorer :

**2%** de diminution de l'HbA<sub>1c</sub>  
à 52 semaines par rapport à la valeur de départ\*<sup>1,2</sup>

Dans une étude à 52 semaines, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par les antidiabétiques oraux, avec traitement continu par Bydureon ou initiation par Byetta et remplacement à la 30ème semaine par Bydureon [-1.9 versus -1.5% respectivement, ITT  $p=0.0023$ ]

Bénéfice additionnel d'une perte de poids<sup>†2</sup>

[- 2,9 kg à -5,2 kg avec nausées versus - 2,2 kg à -2,9 kg sans nausées]

**1** injection hebdomadaire<sup>2</sup>

**Nouveau**

**1** Stylo simple et pratique<sup>2</sup>



Once-weekly 

**BYDUREON® Pen**

exenatide 2mg powder and solvent for prolonged release suspension for injection

§ www.inami.be

1. Buse JB, et al. DURATION 1, Diabetes Care 2010; 33 : 1255-61.

2. BYDUREON PEN. Résumé des caractéristiques du produit, dernière version.

\* Open-labelled randomised controlled trial (ITT, n=295), with three primary objectives of efficacy of Bydureon versus Byetta at 30 weeks; safety, tolerability and efficacy of 52 weeks of Bydureon treatment; safety and efficacy of switching from Byetta to Bydureon from weeks 30 to 52 (evaluable population, n= 241)

† Bydureon n'est pas indiqué pour la perte de poids.

**INFORMATIONS ESSENTIELLES 1.DENOMINATION DU MEDICAMENT** BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée. BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo pré-rempli **2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque flacon contient 2 mg d'exénatide. Chaque stylo pré-rempli contient 2 mg d'exénatide. Après reconstitution, chaque stylo délivre une dose de 2 mg dans 0,65 ml. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP.**3.FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée. Poudre : de couleur blanche à blanc cassé.Solvant : solution claire, d'incolore à jaune pâle ou brun pâle.**4.DONNEES CLINIQUES 4.1Indications thérapeutiques** BYDUREON est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association : à la metformine ,aux sulfamides hypoglycémiant, aux thiazolidinedione, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, à la metformine et une thiazolidinedione chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.**4.2 Posologie et mode d'administration**Posologie La dose recommandée est de 2 mg d'exénatide une fois par semaine.Chez les patients passant du traitement par exénatide deux fois par jour (BYETTA) à BYDUREON, il peut être observé des augmentations transitoires de la glycémie. La situation s'améliore généralement dans les deux premières semaines qui suivent l'initiation du traitement.Quand BYDUREON est associé à un traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione peut être poursuivi à la même posologie. Quand BYDUREON est associé à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée afin de diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').BYDUREON doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire à condition que la dose suivante soit administrée au moins un jour (24 heures) plus tard. BYDUREON doit être administré à l'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas.En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Par la suite, les patients peuvent reprendre leur calendrier d'injection hebdomadaire. Deux injections ne doivent pas être administrées le même jour.L'utilisation de BYDUREON ne nécessite pas d'autosurveillance supplémentaire. L'autosurveillance glycémique peut être nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiant.Si un traitement antidiabétique différent est initié après l'arrêt de BYDUREON, la libération prolongée de BYDUREON doit être prise en compte (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).Populations particulièresSujets âgés Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, la fonction rénale du patient doit être prise en compte car elle diminue généralement avec l'âge (voir Insuffisants rénaux). L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).Atteinte de la fonction rénale Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). BYDUREON n'est pas recommandé chez ces patients.BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').Atteinte de la fonction hépatique Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de BYDUREON chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucune donnée n'est disponible.Mode d'administration BYDUREON est à administrer par le patient lui-même. Chaque kit doit être utilisé par une personne uniquement et une seule fois.Un apprentissage adéquat est fortement recommandé pour les personnes autres que les professionnels de santé administrant le produit . Le « Manuel d'utilisation », fourni à l'intérieur de la boîte, doit être suivi attentivement par le patient.Chaque dose doit être administrée par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse, ou l'arrière du bras immédiatement après la mise en suspension de la poudre dans le solvant.Pour les instructions concernant la mise en suspension du médicament avant administration, voir la rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP et le « Manuel d'utilisation ».**4.3Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** BYDUREON ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique.BYDUREON ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et peut donc être considéré comme pratiquement « sans sodium ».**Insuffisance rénale** Chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale dialysés, la fréquence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux sont augmentées par des doses uniques d'exénatide deux fois par jour, par conséquent BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée est très limitée et l'utilisation de BYDUREON n'est pas recommandée.II y a eu des notifications peu fréquentes d'altération de la fonction rénale avec exénatide, incluant des cas d'augmentation de la créatinine sérique, d'atteinte rénale, d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale aiguë, nécessitant parfois une hémodialyse. Certains de ces événements sont survenus chez des patients qui présentaient par ailleurs d'autres conditions pouvant entraîner une déshydratation parmi lesquelles des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées et/ou recevant des médicaments connus pour affecter la fonction rénale et l'état d'hydratation. Ces médicaments peuvent être : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens et les diurétiques. L'altération de la fonction rénale a été réversible sous traitement symptomatique et après l'arrêt des médicaments potentiellement en cause, dont l'exénatide.Maladie gastro-intestinale sévère BYDUREON n'a pas été étudié chez les patients ayant une pathologie gastro-intestinale sévère, dont la gastroparésie. Son utilisation est souvent associée à des effets indésirables gastro-intestinaux incluant des nausées, des vomissements et des diarrhées. L'utilisation de BYDUREON n'est donc pas recommandée chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale sévère.Pancréatite aiguë L'utilisation des agonistes du récepteur GLP-1 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Il y a eu des notifications spontanées de pancréatites aiguës avec BYDUREON. L'évolution des pancréatites a été favorable sous traitement symptomatique, à l'exception de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès rapportés. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques des pancréatites aiguës : une douleur abdominale sévère et persistante. Si une pancréatite est suspectée, BYDUREON doit être arrêté ; si la pancréatite aiguë est confirmée, BYDUREON ne doit pas être réadministré. La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de pancréatite.Association de médicaments L'utilisation de BYDUREON en association avec l'insuline, les dérivés de la D-phénylalanine (les méglitnides), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ou les agonistes des récepteurs au GLP-1, n'a pas été étudiée. L'utilisation de BYDUREON en association avec exénatide deux fois par jour (BYETTA) n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.**Hypoglycémie** Le risque d'hypoglycémie était augmenté lorsque BYDUREON était utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant au cours des études cliniques. En outre, dans les études cliniques, l'incidence des hypoglycémies était augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et traités par une association comportant un sulfamide hypoglycémiant, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée.**Perte de poids rapide** Une perte de poids rapide supérieure à 1,5 kg par semaine a été observée chez des patients traités par exénatide. Une perte de poids de cette importance pourrait avoir des conséquences délétères ,par exemple une choléthiase.Interaction avec la warfarine Des notifications spontanées de cas d'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) ont été rapportées, parfois associés à des saignements, lors de l'utilisation de la warfarine en association avec l'exénatide (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP).**Arrêt de traitement** Après l'arrêt du traitement, l'effet de BYDUREON peut perdurer car les taux plasmatiques d'exénatide diminuent pendant plus de 10 semaines. Par conséquent, le choix d'autres médicaments et de leur dose doit être pris en compte, car des effets indésirables peuvent continuer à se produire et l'efficacité peut, au moins en partie, persister tant que les taux d'exénatide diminuent.**4.5 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité d'emploi Les effets indésirables les plus fréquents étaient principalement gastro-intestinaux (nausées qui étaient l'effet indésirable le plus fréquent et qui étaient associées à l'initiation du traitement et qui diminuaient avec le temps, et des diarrhées). Par ailleurs, des réactions au site d'injection (prurits, nodules, érythèmes), une hypoglycémie (avec les sulfamides hypoglycémiant), et des céphalées ont été observées. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de BYDUREON étaient d'intensité légère à modérée.Depuis que l'exénatide deux fois par jour a été mis sur le marché, l'événement pancréatite aiguë a été rapporté avec une fréquence indéterminée et l'événement insuffisance rénale aiguë a été rapporté peu

fréquemment (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').**Résumé des effets indésirables sous forme de tableau** Les fréquences des effets indésirables de BYDUREON identifiés à partir des études cliniques et des notifications spontanées (non observés dans les essais cliniques, fréquence indéterminée) sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous. Les données sources des essais cliniques d'exénatide comprennent 18 essais contrôlés versus placebo (21 essais versus comparateur actif) et 2 essais en ouvert. Les traitements de base incluaient un régime alimentaire et une activité physique, la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione ou une association de traitements antidiabétiques oraux.Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).**Effets indésirables de BYDUREON identifiés dans les études cliniques et les notifications spontanées Affections du système immunitaire** Réaction anaphylactique (Rare)**Troubles du métabolisme et de la nutrition** Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant)(Très fréquent<sup>1</sup>), Diminution de l'appétit (Fréquent<sup>1</sup>), Déshydratation (Peu fréquent<sup>1</sup>) **Affections du système nerveux** Céphalées, Sensation vertigineuse (Fréquent<sup>1</sup>), Dysgueusie (Peu fréquent<sup>1</sup>), Somnolence (Peu fréquent<sup>1</sup>) **Affections gastro-intestinales** Obstruction intestinale(peu fréquent<sup>1</sup>), Pancréatite aiguë (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi')(Fréquence indéterminée<sup>2</sup>), Nausées,<sup>1</sup> Diarrhée(Très fréquent<sup>1</sup>), Vomissements (Fréquent<sup>1</sup>), Dyspepsie, Douleur abdominale, Reflux gastro-oesophagien (fréquent<sup>1-3</sup>), Distension abdominale, Eructation (Fréquent<sup>1</sup>), Eructation (Peu fréquent<sup>1</sup>), Constipation, Flatulence (Fréquent<sup>1</sup>) **Affections du rein et des voies urinaires** Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (fréquence indéterminée<sup>2</sup>).**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Eruption maculo-papulaire (fréquence indéterminée<sup>2</sup>), Prurit, et / ou urticaire (Fréquent<sup>1</sup>), Oedème angioneurotique (fréquence indéterminée<sup>2</sup>), Abcès et cellulite au site d'injection ( Fréquence indéterminée<sup>2</sup>), Hyperhidrose (Peu fréquent<sup>1</sup>), Alopecie (Peu fréquent<sup>1</sup>) **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Prurit au site d'injection (Fréquent<sup>1</sup>), Fatigue (fréquent<sup>1</sup>), Erythème au site d'injection (Fréquent<sup>1</sup>), Eruption au site d'injection (Peu fréquent<sup>1</sup>), Asthénie (Fréquent<sup>1</sup>), Nervosité (Rare)<sup>1</sup> **Investigations** INR augmenté (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (fréquence indéterminée<sup>2</sup>). <sup>1</sup> Fréquence établie à partir de la base de données des études à long terme terminées d'efficacité et de sécurité de BYDUREON. N total = 2868, (patients sous sulfamide hypoglycémiant n = 1002) <sup>2</sup> Fréquence établie à partir des données issues des notifications spontanées de BYDUREON (dénominateur inconnu). Description des effets indésirables sélectionnés Hypoglycémie L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand BYDUREON était associé à un sulfamide hypoglycémiant (24,0 % versus 5,4 %) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Afin de réduire le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la dose de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').BYDUREON était associé à une incidence des épisodes d'hypoglycémie significativement plus faible que l'insuline basale chez les patients recevant également un traitement par metformine (3 % versus 19 %) et chez les patients recevant également un traitement par metformine plus sulfamide hypoglycémiant (20 % versus 42 %).A travers 11 études, la plupart des épisodes (99,9 % n=649) d'hypoglycémie étaient mineurs, et résolus avec une administration orale d'hydrate de carbone. Une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient qui a eu une glycémie faible (2,2 mmol/l) et a nécessité une assistance avec un traitement oral par hydrate de carbone qui a résolu l'effet indésirable.**Nausées** L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. D'une façon générale, 20 % des patients traités avec BYDUREON ont présenté au moins un épisode de nausées comparé à 34 % des patients traités avec exénatide deux fois par jour. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, la fréquence des nausées a diminué avec la poursuite du traitement.Dans l'étude contrôlée sur 30 semaines, l'incidence des sorties d'études pour effets indésirables était de 6 % chez les patients traités par BYDUREON, de 5 % chez les patients traités par exénatide deux fois par jour. Dans les différents groupes de traitement, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient des nausées et des vomissements. Les sorties d'étude liées aux nausées ou vomissements concernaient respectivement < 1 % des patients traités par BYDUREON et 1 % des patients traités par exénatide deux fois par jour.**Réactions au site d'injection** Des réactions au site d'injection ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par BYDUREON comparé aux patients traités par un comparateur (16 % versus 2 à 7 %) durant la phase contrôlée de 6 mois des études. Ces réactions au site d'injection ont généralement été d'intensité légère et n'ont d'ordinaire pas conduit à une sortie d'étude. Les patients peuvent recevoir un traitement symptomatique pour les soulager, tout en continuant BYDUREON. Un autre site d'injection doit être utilisé chaque semaine pour les injections ultérieures. En post-commercialisation, des cas d'abcès et de cellulite au site d'injection ont été rapportés. Des petits nodules sous-cutanés au site d'injection ont été observés très fréquemment au cours des études cliniques, ce qui est cohérent avec les propriétés connues des formulations poly (D,L-lactide-co-glycolide) des microsphères de polymère. La plupart de ces nodules étaient asymptomatiques, n'influaient pas sur la participation à l'étude et disparaissaient au bout de 4 à 8 semaines. **Immunogénicité** Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients traités par BYDUREON peuvent développer des anticorps anti-exénatide. Chez la plupart des patients développant des anticorps, le taux d'anticorps a diminué au cours du temps.La présence d'anticorps (taux élevés ou faibles) ne prédit en rien le contrôle glycémique pour un patient donné. Dans les études cliniques avec BYDUREON, approximativement 45 % des patients avaient un faible taux d'anticorps anti-exénatide à la fin de l'étude. Globalement le pourcentage de patients avec anticorps était homogène à travers les études cliniques. Globalement, le contrôle glycémique (HbA<sub>1c</sub>) était comparable à celui observé chez les patients sans anticorps. En moyenne dans les études de phase 3, 12 % des patients avaient un taux plus élevé d'anticorps. La réponse glycémique à BYDUREON était absente à la fin de la période contrôlée des études pour une partie d'entre eux ; 2,6 % des patients avec un taux élevé d'anticorps n'ont pas eu d'amélioration de la glycémie alors que 1,6 % des patients sans anticorps n'ont pas non plus présenté d'amélioration de la glycémie.Les patients avec anticorps anti-exénatide ont tendance à présenter plus de réactions au site d'injection (par exemple : rougeur de la peau et démangeaison), en revanche, les taux et les types d'effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les patients sans anticorps anti-exénatide. Au cours de l'étude de 30 semaines et des deux études de 26 semaines, l'incidence des réactions au site d'injection potentiellement immunogènes (le plus souvent prurit avec ou sans érythème) était de 9 % chez les patients traités par BYDUREON. Ces réactions étaient moins fréquemment observées chez les patients sans anticorps (4 %) comparé aux patients avec anticorps (13 %), avec une incidence plus grande chez ceux avec un taux d'anticorps plus élevé. L'étude d'échantillons sanguins avec anticorps anti-exénatide n'a montré aucune réaction croisée significative avec des peptides endogènes similaires (glucagon ou GLP-1).**Perte de poids rapide** Dans une étude à 30 semaines, approximativement 3 % (n=4/148) des patients traités par BYDUREON ont présenté au moins une période de perte de poids rapide (perte de poids supérieure à 1,5 kg/semaine enregistrée entre deux visites d'étude consécutives).**Augmentation de la fréquence cardiaque** Une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque (FC) de 2,6 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (74 bpm) a été observée lors de l'analyse poolée des études cliniques avec BYDUREON. Quinze pour cent des patients traités par BYDUREON ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm ; environ 5% à 10% des patients au sein des autres groupes de traitement ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedurogreactions@tagg.afmps.be.**Luxembourg** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments , Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **5.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** AstraZeneca AB -SE-151 85 Södertälje -Suède **6.NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/11/696/001-002 EU/1/11/696/003-004 **7.STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8.DATE DE MISE A JOUR** DU TEXTE 12-2015

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>