

Que faut-il penser de la levure de riz rouge dans le traitement des hypercholestérolémies ?

RÉSUMÉ : La levure rouge de riz est un complément alimentaire traditionnellement utilisé dans la cuisine chinoise pour ses propriétés colorantes et de conservateur alimentaire. Les publications récentes, surtout d'origine chinoise, confirment l'effet très significatif sur le LDL-cholestérol et le risque cardiovasculaire.

La levure de riz rouge est donc un produit potentiellement intéressant en clinique sous réserve que les questions fondamentales de la constance et la pureté du contenu soient résolues (ce qui n'est pas le cas actuellement), que l'utilisation soit réservée aux patients qui en ont une vraie indication (hypercholestérolémie persistante après les recommandations de régime), que l'information attenante à ces produits soit rigoureuse et que l'utilisation respecte les contre-indications des faibles doses de statines (femmes enceintes).

Le produit est utilisé en pratique chez des patients intolérants aux doses usuelles de statines.

Les questions non résolues imposent la prudence et donc plutôt l'utilisation de la statine médicament éventuellement à très faible dose chez les patients intolérants.



→ **E. BRUCKERT**
Service d'endocrinologie-
métabolisme
Hôpital Pitié Salpêtrière, PARIS

La levure de riz rouge est un complément alimentaire utilisé dans de nombreux pays dont la France. C'est un produit traditionnel utilisé dans la cuisine chinoise [1, 2] et historiquement il était utilisé pour ses propriétés colorantes et de conservateur alimentaire. En effet, il donne une couleur rouge (c'est donc la levure qui a cette couleur et pas le riz sur lequel elle pousse).

Ce produit est caractérisé par son contenu en monacolines (groupe de substances ayant une composition chimique proche) dont la plus abondante (monacoline K) est identique à la lovastatine. La lovastatine est une des statines commercialisées aux Etats-Unis et qui ont fait l'objet d'un large plan de développement, y compris une étude d'intervention sur 5 ans permettant de confirmer les bénéfices cardiovasculaires et la bonne tolérance clinique et biologique [3].

Les propriétés de la levure de riz rouge sont donc similaires à celles des statines en partageant leur efficacité et donc leurs effets secondaires. La particularité de ce complément alimentaire est d'être faiblement dosé (équivalent environ à 2-5 mg de lovastatine), mais il pose d'autres problèmes de pureté dans la composition et de fluctuations importantes du contenu actif selon les produits.

Les produits

Les produits testés peuvent se diviser en 3 catégories :

- le Cholestin vendu aux Etats-Unis ou un produit très proche appelé Cholestin puis HypoCol ;
- le Xuezhikang (largement testé en Chine mais caractérisé par une concentration environ 3,5 fois supérieure en monacolines) ;

– et les autres produits du marché très nombreux vendus parfois associés à d'autres substances comme le coenzyme Q10 ou le policosanol.

Ils se distinguent par leur composition en produits actifs (monacolines mesurées par HPLC) et le contenu en citrinin. Il faut noter que le même produit est utilisé sous de multiples noms dans les différents pays. En France, le produit est disponible sous forme de gélules de 600 mg. La dose recommandée est de 2,4 g/j. Le coût est assez élevé, très variable selon les produits, et est à la charge du patient. Deux produits ont été particulièrement étudiés : le Xuezhikang et le colesen dont le contenu en monacolines est de 0,4 %. La dose la plus testée avec ce produit est celle qui correspond à 2,4 g, soit 4 gélules de 600 mg, correspondant schématiquement à 5 mg de lovastatine (pour la lovastatine médicament, les doses utilisées en clinique vont de 10 à 40 mg).

Une des problématiques majeures de ce complément alimentaire est la variabilité du contenu en produit actif, avec en conséquence des variations d'efficacité et de tolérance. La comparaison de 12 produits sur le marché a été faite en fonction de leur contenu en monacoline et en citrinine (produit toxique issu de la fermentation). Dans les produits testés, la concentration de monacolone K variait considérablement (de 0,10 à 10 mg par gélule), avec des concentrations de citrinine allant du non détectable à des doses bien supérieures à celles recommandées [3].

Le produit est sensible aux pH bas et au chauffage. Par ailleurs, de nombreux tests ont été effectués pour vérifier la stabilité du contenu en monacolone et le degré satisfaisant de standardisation du produit fini. Cet aspect reste un problème même si des techniques récentes devraient améliorer cette évaluation [4, 5].

Les études

Une première étude datant de 1999 [6] retrouvait une baisse du LDL-c de 22 % chez des sujets hypercholestérolémiques (3,31-7,16 mmol/L (128-277 mg/dL). L'étude avait duré 12 semaines et concernait une population de 83 sujets sous régime anticholestérolémiant classique (*step One*). Une étude avec le Xuezhikang (1,2 gramme contient environ 13,5 mg de monacolines) a été conduite chez 324 sujets [7]. Il a été observé un effet inattendu sur le HDL (+19,6 %) et les triglycérides. Des résultats similaires ont été obtenus chez 101 sujets, mais, dans ces deux études, le groupe contrôle n'était pas sous placebo, mais sous une autre préparation chinoise. La discordance avec les résultats précédents suggère fortement l'existence d'un biais majeur.

Une autre étude a été conduite chez des patients intolérants aux statines (n = 62) avec 1 800 mg de levure de riz rouge versus placebo [8]. Elle a montré une baisse significative du LDL-c (-11 mg) et surtout l'absence de différence en termes d'effets secondaires dans les deux groupes. Cette étude est essentielle, mais elle a un effet relatif limité et il n'est pas certain que n'ont été inclus que des patients intolérants aux statines. A l'inverse, même avec cette dose réduite, la diminution du LDL-c est proche de 20 % à la semaine 12 et de 15 % à la semaine 24 : dans le groupe actif -27,3 % (déviations standard : 16,4 %) semaine 12 et -21,3 % (déviations standard, 22,7 %) semaine 24 versus dans le groupe placebo une baisse de -5,7 % (déviations standard : 13,3 %) semaine 12 et -8,7 % (déviations standard : 14,1 %) semaine 24. D'autres études ont montré des résultats similaires [9, 10].

Enfin, une étude importante avec le Xuezhikang a révélé un bon rapport bénéfice/risque, avec une diminution des événements cardiovasculaires (-45 % pour le critère de jugement principal comportant infarctus du myocarde

et décès coronaire) et même de la mortalité dans une étude sur 4,5 ans avec 5 000 sujets chinois. Cette étude peut être considérée comme clé car elle a porté sur une grande population pendant une période prolongée et a une bonne rigueur méthodologique [11]. Il n'y a toutefois pas eu d'audit externe, ni de confirmation par une équipe indépendante.

Une comparaison entre 40 mg de simvastatine et la combinaison de levure de riz rouge et diététique avec des huiles de poisson a montré une équivalence en termes de baisse du LDL-c (environ -40 % dans les deux groupes). L'étude n'était pas en double aveugle, mais les groupes étaient randomisés. Bien qu'il y ait eu association avec des huiles de poisson, l'effet sur le LDL-c ne peut être expliqué que par la diététique et la levure de riz rouge [12].

Une méta-analyse a été publiée en 2006 par une équipe chinoise [13]. Elle a inclus les essais comparant l'effet de différentes préparations de levure de riz rouge avec un placebo (ont été exclues les études comparant levure de riz rouge et une autre préparation médicamenteuse). Les études devaient inclure des sujets avec hypercholestérolémie primaire. Dans cette méta-analyse, 93 essais ont permis la randomisation de 9 625 sujets dans un groupe levure de riz rouge ou dans un groupe sans traitement (2 essais), avec placebo (8 essais), avec statines (37 essais), autres hypolipémiants (42 essais), ou une préparation différente de levure de riz rouge (7 essais). Les 93 essais étaient des groupes parallèles et 91 ont été publiés dans des journaux chinois (les deux autres dans des journaux de langue anglaise). Les préparations étaient soit le Cholestin (correspondant à 5 mg de lovastatine, soit 2,4 grammes de produits), soit une concentration double pour le Xuezhikang (10 mg de lovastatine correspondant à 1,2 gramme) ou le Zhibituo (9 mg de lovastatine cor-

POINTS FORTS

- ➔ La levure de riz rouge est un complément alimentaire ayant un impact majeur sur le LDL-c (-20 à -30 %).
- ➔ Son mode d'action est lié à la faible dose de statines qu'elle contient.
- ➔ En pratique, ce complément alimentaire pose le problème de la constance et de la pureté de sa composition.

respondant à 3,15 g). Par rapport au placebo, une baisse significative du cholestérol est retrouvée pour le Cholestin (différence moyenne -1,04 mmol/L; IC 95 % : -1,41 à -0,67; 1 essai, n = 83), le Xuezhikang (différence moyenne -1,04 mmol/L; IC 95 % : -1,46 à -0,62; 4 essais, n = 323) et le Zhibituo (différence moyenne -0,80 mmol/L; IC 95 % : -1,03 à -0,7; 3 essais, n = 283). Une réduction de 22 % du LDL-c sous Cholestin et de 32 % sous Xuezhikang, avec de façon surprenante une baisse de 5 % sous Zhibituo, ce qui n'était pas significativement différent des groupes sans traitement ou sous placebo. Enfin, aucun effet sur le HDL-c n'a été noté pour le Cholestin avec des résultats divergents pour le Xuezhikang. L'effet était similaire à 4, 6, 8 et 12 semaines. Cette méta-analyse souligne la faible qualité méthodologique des essais avec par exemple l'absence de donnée en intention de traiter et une dominance d'étude chinoise ayant tendance à rapporter des résultats très positifs.

Des données de pharmacovigilance révèlent des effets secondaires musculaires avec des doses faibles de levure de riz rouge [14, 15]. La relation de cause à effet est probable mais non certaine (arrêt des symptômes chez certains patients après arrêt du traitement). Enfin, des cas de rhabdomyolyse sont aussi rapportés, de même que la persistance de dommages musculaires chez des sujets traités par statine puis levure de riz rouge [16].

Conclusion et utilisation en pratique

L'effet hypocholestérolémiant est bien documenté et cliniquement significatif (-20 à -30 %). Il est intéressant de noter qu'il s'agit donc globalement du produit alimentaire le plus efficace en termes de baisse du LDL-c, principal paramètre athérogène. Parallèlement à cet effet sur le LDL-c, une étude a confirmé l'impact sur le risque cardiovasculaire même si les résultats restent à confirmer par une équipe indépendante. L'impact sur le LDL-c peut être considéré comme certain, compte tenu de la confirmation par des équipes différentes.

La toxicité est celle de la lovastatine à dose équivalente avec en plus la toxicité potentielle d'éventuels contaminants (citrinin) Pour un produit alimentaire, des précautions restent indispensables (contre-indication chez les femmes enceintes, expérience réduite chez les enfants). Une des précautions supplémentaires est d'éviter le cumul avec une prescription médicamenteuse utilisant des statines (bien que le risque soit à nouveau très faible). Il existe des effets secondaires possibles qui pourraient faire poser la question de l'information et d'une éventuelle surveillance (non demandée avec les actuels compléments alimentaires). La difficulté des effets secondaire hépatique est la détection biologique (sans signe clinique patent). Par ailleurs, la levure de riz rouge est un mélange complexe de substance dont toutes ne sont pas bien con-

nues, certaines pourraient être toxiques [17]. La qualité du produit fini est donc essentielle, en particulier sur le contenu en citrinine.

Finalement, une des questions cliniques concerne les sujets qui ont une nécessité d'une baisse de leur cholestérolémie et qui risquent d'être moins observants avec un produit alimentaire qu'avec un traitement. Il n'existe pas d'étude comparant les deux approches.

Au total, la levure de riz rouge est un produit potentiellement intéressant en clinique sous réserve que les questions fondamentales de la constance et la pureté du contenu soient garanties (ce qui n'est pas le cas actuellement), que l'utilisation soit réservée aux patients qui en ont une vraie indication (hypercholestérolémie persistante après les recommandations de régime), que l'information attenante à ces produits soit rigoureuse, que l'utilisation respecte les contre-indications (femmes enceintes). In fine, la prudence aujourd'hui reste d'utiliser la statine médicament éventuellement à très faible dose chez les patients intolérants [18].

Bibliographie

1. JOURNOUD M, JONES PJ. Red yeast rice: a new hypolipidemic drug. *Life Sci*, 2004; 74: 2 675-2 683.
2. HASANI-RANJBAR S, NAYEBI N, MORADI L *et al*. The efficacy and safety of herbal medicines used in the treatment of hyperlipidemia; a systematic review. *Curr Pharm Des*, 2010; 16: 2 935-2 947.
3. FRISINGHELLI A, MAFRIGI A. Regression or reduction in progression of atherosclerosis, and avoidance of coronary events, with lovastatin in patients with or at high risk of cardiovascular disease: a review. *Clin Drug Investig*, 2007; 27: 591-604.
4. GORDON RY, COOPERMAN T, OBERMEYER W *et al*. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware! *Arch Intern Med*, 2010; 170: 1 722-1 727.
5. LACHENMEIER DW, MONAKHOVA YB, KUBALLA T *et al*. NMR evaluation of total statin content and HMG-CoA reductase inhibition in red yeast rice (*Monascus spp.*) food supplements. *Chin Med*, 2012; 7: 8.

6. HEBER D, YIP I, ASHLEY JM *et al.* Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *Am J Clin Nutr*, 1999; 69: 231-236.
7. WANG WH, ZHANG H, YU YL *et al.* Intervention of Xuezhikang on patients of acute coronary syndrome with different levels of blood lipids. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 2004; 24: 1073-1076.
8. BECKER DJ, GORDON RY, HALBERT SC *et al.* Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2009; 150: 830-839.
9. VENERO CV, VENERO JV, WORTHAM DC *et al.* Lipid-lowering efficacy of red yeast rice in a population intolerant to statins. *Am J Cardiol*, 2010; 105: 664-666.
10. BOGSRUD MP, OSE L, LANGSLET G *et al.* HypoCol (red yeast rice) lowers plasma cholesterol – a randomized placebo controlled study. *Scand Cardiovasc J*, 2010; 44: 197-200.
11. LU Z, KOU W, DU B *et al.* Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2008; 101: 1689-1693.
12. BECKER DJ, GORDON RY, MORRIS PB *et al.* Simvastatin vs therapeutic lifestyle changes and supplements: randomized primary prevention trial. *Mayo Clin Proc*, 2008; 83: 758-764.
13. LIU J, ZHANG J, SHI Y *et al.* Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med*, 2006; 1: 4.
14. OLSANI VR, JONES PH, BALLANTYNE CM *et al.* A case report of myopathy from consumption of red yeast rice. *J Clin Lipidol*, 2008; 2: 60-62.
15. LAPI F, GALLO E, BERNASCONI S *et al.* Myopathies associated with red yeast rice and liquorice: spontaneous reports from the Italian Surveillance System of Natural Health Products. *Br J Clin Pharmacol*, 2008; 66: 572-574.
16. VERCELLI L, MONGINI T, OLIVERO N *et al.* Chinese red rice depletes muscle coenzyme Q10 and maintains muscle damage after discontinuation of statin treatment. *J Am Geriatr Soc*, 2006; 54: 718-720.
17. HUANG Z, XU Y, LI L *et al.* Two new *Monascus* metabolites with strong blue fluorescence isolated from red yeast rice. *J Agric Food Chem*, 2008; 56: 112-118.
18. GADARLA M, KEARNS AK, THOMPSON PD. Efficacy of rosuvastatin (5 mg and 10 mg) twice a week in patients intolerant to daily statins. *Am J Cardiol*, 2008; 101: 1747-1748.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants: investigateur principal d'essais médicamenteux, intervenant dans des symposium post-universitaires, participation à des travaux de recherche, activités de conseil pour différents laboratoires.