



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2012

FACULTE DE PHARMACIE

**LA LEVURE DE RIZ ROUGE DANS LA
PREVENTION DU RISQUE
CARDIOVASCULAIRE - MEDICAMENT OU
COMPLEMENT ALIMENTAIRE ?**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 octobre 2012

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Amandine MRAOVIC

née le 25 mai 1986 à Nancy (54).

Membres du Jury

Président :	Mme Dominique LAURAIN-MATTAR,	Professeure de pharmacognosie, Faculté de Pharmacie, Nancy.
Juges :	M. Francis ROYER, M. Dominique SCHNEEBERGER, M. Jean-Claude SONNTAG,	Médecin Généraliste, Essey-lès-Nancy. Pharmacien, pharmacie du centre, Essey-lès-Nancy. Pharmacien, pharmacie des Thermes, Nancy.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

**Responsable du Collège d'Enseignement
Pharmaceutique Hospitalier :**

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Jean-Michel SIMON

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL ☒	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Max HENRY	87	<i>Botanique, Mycologie</i>
Pierre LABRUDE	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN ☒	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA ☒	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT ☒	87	<i>Biologie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>

François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE ☿	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☿ En attente de nomination

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ɔ' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ɔ'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ɖe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon Président et Directeur de thèse,

Madame Dominique Laurain-Mattar,

Professeur de pharmacognosie à la faculté de pharmacie de Nancy.

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail.

Vous m'avez également fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Veillez trouver l'expression de ma reconnaissance ainsi que de mon profond respect.

A mes juges

Monsieur Francis Royer,

Médecin généraliste à Essey-lès-Nancy.

Votre présence au sein de ce jury est un honneur et je vous en remercie.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Monsieur Dominique Schneeberger,

Pharmacien, pharmacie du centre, Essey-lès-nancy.

Qui m'a fait le grand plaisir d'accepter de juger cette thèse.

Soyez assuré de ma plus profonde reconnaissance.

Monsieur Jean-Claude Sonntag,

Pharmacien, pharmacie des Thermes, Nancy.

Je vous adresse mes sincères remerciements pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon plus profond respect.

A ma famille,

A mes parents, pour m'avoir permis de suivre ces études. Merci de votre soutien et vos encouragements durant toutes ces années.

A ma sœur, pour m'avoir supportée tout au long de mes études.

A mes grands-parents, pour votre soutien.

A Christophe, pour m'avoir soutenue et cru en moi depuis le début. Avec la fin de cette thèse, une page se tourne et une nouvelle vie s'offre à nous. Je t'aime.

A Leandro, pour m'avoir donné le courage et la motivation de réaliser ce travail. Je t'aime mon petit cœur.

A ma belle-famille, Martine, Jean-Marie, Alexandra, Pierre, Stéphane, Timéo, Kenzo et tous les autres...

Merci pour votre accueil chaleureux et votre gentillesse.

A mes amis,

A Mélissandre, pour tous les bons moments passés. C'est un bonheur de s'être à nouveau retrouvé. Un grand merci pour le temps que tu as accordé à la relecture de mon travail.

A mes amis de la faculté Ophélie, Anne-Laure, Natacha, Damien merci pour ces moments passés à la faculté. Bien que nos études s'achèvent, j'espère que nous resterons en contact.

A la pharmacie du centre, Olivier, Dominique, Anne, Charlotte, Jennifer, Stéphanie, Delphine, Marine, Virginie, Maxime et Chloé.

Pour tout ce que j'ai appris à vos côtés durant mon stage officinale. Merci pour votre accueil.

SOMMAIRE

I.	Introduction.....	18
II.	La levure de riz rouge : <i>Monascus purpureus</i>	21
A.	Classification systématique	21
B.	Description du champignon	21
C.	Fermentation de <i>Monascus purpureus</i>	28
D.	Composition de la levure de riz rouge	28
1.	Les protéines	28
2.	L'amidon	29
3.	Les lipides	29
4.	Les fibres.....	32
5.	L'eau	32
6.	Les monacolines	32
7.	Les alcaloïdes.....	33
8.	Les saponines et sapogénines	34
9.	Les isoflavones.....	34
10.	La niacine.....	34
11.	Pigments naturels (0,01%).....	34
12.	Les oligo-éléments.....	35
13.	Autres produits de dégradation de <i>Monascus purpureus</i>	35
E.	Stabilité et conservation.....	37
F.	Utilisation traditionnelle	38
III.	Propriétés hypolipémiantes et hypocholestérolémiantes de la levure de riz rouge	40
A.	Effet sur le taux de cholestérol.....	40
B.	Effet sur le taux de triglycérides.....	42
C.	Effet sur le taux de LDL-C	43
D.	Effet sur le taux de HDL-C.....	43
E.	Activité de la monacoline K présente dans la levure de riz rouge	44
1.	Etude sur un modèle cellulaire.....	44

2.	Comparatif pharmacocinétique	45
3.	Bilan	46
IV.	Prévention des autres facteurs de risque cardiovasculaire	48
A.	Prévention des maladies coronariennes	48
B.	Activité anti-inflammatoire	49
1.	Action sur la protéine C réactive	49
2.	Action sur l'interleukine 6 et endotheline 1.....	50
3.	Action sur le TNF α	50
4.	Action sur la lipoprotéine a	51
C.	Action sur le stress oxydatif	51
D.	Traitement antidiabétique	52
E.	Traitement anti-obésité	53
V.	Autres propriétés pharmacologiques.....	57
A.	Traitement de la maladie d'Alzheimer	57
B.	Traitement des maladies rénales	58
C.	Traitement des cancers	60
D.	Traitement des fractures osseuses	61
VI.	Contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses.....	65
A.	Contre-indications	65
B.	Précautions d'emploi.....	65
C.	Interactions médicamenteuses	66
VII.	Toxicité	68
A.	Toxicité musculaire.....	68
B.	Toxicité hépatique.....	71
C.	Toxicité foétale.....	73
D.	Manifestations allergiques	73
VIII.	Comparaison par rapport à d'autres plantes hypocholestérolémiantes	75
A.	Le guggul.....	75
B.	Le soja.....	77
C.	L'ail	79
D.	Le psyllium	82
IX.	Essais réalisés sur la levure de riz rouge présentée comme complément alimentaire	84
A.	Caractères organoleptiques	86
B.	Taux d'humidité.....	87

C.	Dosages	87
1.	Monacoline K.....	87
2.	Citrinine	88
D.	Contrôles microbiologiques	90
E.	Analyses des métaux lourds et des pesticides	94
X.	Conclusion-perspectives.....	100

LISTE DES ABREVIATIONS

AFB	:	AFlatoxines B.
AFG	:	AFlatoxines G.
ALAT	:	ALanine Amino Transferase.
ALP	:	Phosphatase Alcaline.
APP	:	Précurseur de la Protéine Amyloïde.
ARNm	:	Acide RiboNucléique messenger.
ASAT	:	ASpartate Amino Transferase.
ASC	:	Aire Sous la Courbe.
AVC	:	Accident Vasculaire Cérébral.
BMP	:	Bone Morphogenic Protein.
BSEP	:	Pompe d'Exportation des Sels Biliaires.
CIRC	:	Centre International de Recherche sur le Cancer.
CLHP	:	Chromatographie Liquide Haute Performance.
CPK	:	Créatine PhosphoKinase.
COX2	:	CyclOXygénase.
CRP	:	Protéine C Réactive.
CYP	:	CytoChrome P 450.
DFG	:	Débit Filtration Glomérulaire.
DGCCRF	:	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes.
DPPH	:	1,1 DiPhényl 2 Pycril Hydrazil.

ECG	:	ElectroCardioGramme.
ENNS	:	Etude Nationale Nutrition Santé.
FFDCA	:	Federal Food, Drug, and Cosmetic Act.
FOS	:	Fructo-OligoSaccharides.
FXR	:	Récepteurs Farnésoïdes X.
γ -GT	:	Gamma-Glutamyl Transferase.
GABA	:	Acide Gamma-AminoButyrique.
GOT	:	Glutamine Oxaloacétique Transaminase.
GPT	:	Glutamine Pyruvique Transaminase.
GSH	:	Glutathion.
GTP	:	Guanosine TriPhosphate.
HDL-C	:	High Density Lipoproteins $\hat{R}$ Cholesterol.
HFD	:	High Fat Diet.
HMG-CoA	:	Hydroxy-Méthyl-Glutaryl-Coenzyme A.
HTA	:	HyperTension Artérielle.
IC	:	Intervalle de Confiance.
IgA	:	Immunoglobuline A.
IV	:	Intra-Veineuse.
L-LeuOEt	:	L-Leucine.
L-Trp	:	L-Tryptophane.
LDH	:	Lactate DésHydrogénase.
LDL-C	:	Low Density Lipoproteins $\hat{R}$ Cholesterol.
LRR	:	Levure de riz rouge.

MDA	:	MalonDiAldéhyde.
NAPQI	:	N-Acétyle-P-benzoQuinone-Imine.
NF-Kb	:	Facteur Nucléaire Kappa B.
NOEL	:	No Observed Effect Level.
PEPCK	:	PhosphoEnolPyruvate CarboxyKinase.
QI	:	Quotient intellectuel.
SOD	:	Super-Oxyde-Dismutase.
TNF α	:	Tumor Necrosis Factor α .
UFC	:	Unité Formant des Colonnies.
VLDL	:	Very Low Density Lipoprotein.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figures:

Figure 1 : Croissance de <i>Monascus purpureus</i> sur gelose après 7 jours de culture.	21
Figure 2 : Ascocarpe renfermant des ascospores de <i>M. purpureus</i> Went.....	22
Figure 3 : Le cycle de reproduction sexuel de <i>Monascus purpureus</i> . De la formation des organes de reproduction à leur fusion.....	24
Figure 4 : Le cycle de reproduction de <i>Monascus purpureus</i> . De la fusion des organes reproducteurs à la formation des asques.....	25
Figure 5 : Le cycle de reproduction de <i>Monascus purpureus</i> . De la formation des asques à leur rupture.....	26
Figure 6 : Le cycle de reproduction de <i>Monascus purpureus</i> . La libération des spores.....	27
Figure 7 : Synthèse des omégas-6 à partir de l'acide linoléique.....	29
Figure 8 : Structure de l'acide oléique.....	30
Figure 9 : Structure de l'acide palmitique.....	30
Figure 10 : Structure de l'acide stéarique.....	31
Figure 11 : Structure de l'ergostérol.....	31
Figure 12 : Activité de la monacoline K au niveau de la synthèse du cholestérol.....	33
Figure 13 : Structure des pigments issus de <i>Monascus purpureus</i>	35
Figure 14 : Microphotographie à J14 d'une anomalie osseuse greffée avec une matrice de collagène seul.....	62
Figure 15 : Microphotographie à J14 d'une anomalie osseuse greffée par une matrice de collagène mélangée à de la levure de riz rouge.....	63

Tableau :

Tableau 1 : Synthèse des certificats d'analyses de cinq laboratoires commercialisant de la levure de riz rouge en France.....	85
---	----

I. Introduction

En France, les maladies cardiovasculaires représentent la deuxième cause de mortalité; elles ont d'ailleurs été responsables de 149 541 décès en 2008. Un quart de ces décès sont dûs aux cardiopathies ischémiques, 20% aux accidents vasculaires cérébraux (AVC) et 15% à une insuffisance cardiaque. Chez les hommes, les maladies cardiovasculaires sont la deuxième cause de mortalité avec 25,1% de décès. Contrairement aux femmes, chez qui elles représentent 30,1% et sont la première cause de mortalité avec une prédominance pour les AVC. [16]

Les maladies cardiovasculaires, outre le fait d'être la deuxième cause de mortalité en France, sont responsables d'un grand nombre d'hospitalisations. En effet, en 2008, les cardiopathies ischémiques ont été responsables de 214 000 hospitalisations dont 109 000 pour des syndromes coronaires aigus et 56 000 pour des infarctus du myocarde ; quant aux AVC, ils ont été responsables en 2007, de 142 147 hospitalisations. Par ailleurs, en France, les AVC sont la première cause de handicap et la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer. [28]

Le risque de survenu de ces pathologies dans la population est important mais les facteurs de risques responsables sont bien connus. Pour éviter l'incidence des maladies cardiovasculaires il est nécessaire de prévenir l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, l'obésité et de lutter contre le tabagisme. Pour prévenir ces maladies, dans un premier temps, des mesures hygiéno-diététiques doivent être mises en place. Puis, dans un deuxième temps, si cela ne suffit pas, il est nécessaire de mettre en place des traitements médicamenteux.

Pour ce travail, nous nous sommes intéressés notamment à un facteur de risque : l'hypercholestérolémie car selon l'étude ENNS réalisée en 2006-2007, près d'un français sur cinq aurait un taux de LDL-Cholestérol supérieur à la normale ($LDL > 1,6g/L$) et seulement 12,5 % de la population suivrait un traitement hypocholestérolémiant.

Les traitements actuels sont essentiellement les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase ou les fibrates. Or, l'utilisation de ces médicaments n'est pas sans risque. Il existe toujours un certain nombre d'effets indésirables, notamment des douleurs musculaires pouvant aller jusqu'à la rhabdomyolyse.[28]

Aujourd'hui, nous recherchons des mesures efficaces pour lutter contre l'hypercholestérolémie sans entraîner d'effets indésirables. Lors de mon stage de pratique officinale, j'ai pu voir de nombreux patients se tourner vers des produits naturels, en particulier la levure de riz rouge. De plus, au cours des mois passés, j'ai pu remarquer que de plus en plus de médecins prescrivaient de la levure de riz rouge à leurs patients à la place de traitements médicamenteux. Je me suis donc intéressée à ces nouveaux compléments alimentaires qui permettraient de lutter contre l'hypercholestérolémie et qui sont de plus en plus commercialisés dans les officines, les magasins bio mais également sur internet.

La levure de riz rouge est un produit bien connu en Asie, et y est utilisé depuis des siècles. Elle a été commercialisée aux Etats-Unis, dans les années 90 par Pharmanex sous le nom de Cholestin®. La levure de riz rouge était alors commercialisée en tant que complément alimentaire. Parallèlement, le laboratoire Merck & Co a sorti Mevacor®, un médicament dont le principe actif était de la lovastatine. Ce laboratoire s'est intéressé à Cholestin® et a mis en évidence la présence de lovastatine naturelle à l'intérieur du complément alimentaire. Merck & Co a alors poursuivi en justice Pharmanex pour la commercialisation de Cholestin® en tant que complément alimentaire. Le 20 mai 1998, le verdict tombe : Cholestin® est considéré comme médicament non agréé par la F.F.D.C.A. Puis, tous les compléments alimentaires à base de levure de riz rouge ont été retirés du marché aux Etats-Unis.[27]

Au cours, de cet écrit nous allons étudier les caractéristiques de la levure de riz rouge et ses propriétés hypocholestérolémiantes, ainsi que d'autres propriétés pharmacologiques, ses précautions d'emploi et sa toxicité. Nous étudierons également l'efficacité d'autres plantes utilisées pour lutter contre l'hypercholestérolémie que nous comparerons à la levure de riz rouge. Et pour finir nous verrons les différents essais réalisés sur la levure de riz rouge suite à une

enquête réalisée auprès de différents laboratoires commercialisant la levure de riz rouge en France.

II. La levure de riz rouge : *Monascus purpureus*

A. Classification systématique

Monascus purpureus appartient au :

- Règne *Fungi*
- La classe des Ascomycètes
- La sous-classe des Plectomycètes
- L'ordre des Eurotiales
- La famille des *Monascaceae*. [1]

B. Description du champignon

La levure de riz rouge est un type de champignon microscopique cultivé sur du riz. Elle contient un pigment possédant une teinte rouge prononcée. C'est donc la levure qui est rouge et non le riz. D'où son nom d'espèce *purpureus* (rouge). [2]



Figure 1 : Croissance de *Monascus purpureus* sur gelose après 7 jours de culture.

Cette levure appartient à la classe des Ascomycètes c'est-à-dire que ce sont des champignons supérieurs dont les spores, également appelées ascospores, se forment à l'intérieur des asques. Les spores sont projetées à maturité, à l'extérieur par ouverture de l'asque. [3]. Les asques sont de structure pyriforme ou globuleuse avec une paroi fine non persistante et ils sont disposés à différents niveaux dans l'ascocarpe. Ce dernier est constitué d'un cléistothèce dans lequel on retrouve un simple réseau d'hyphes.[4]

M. purpureus peut facilement être reconnu par ses ascospores de forme sphérique (5 microns de diamètre) ou légèrement ovoïdes (5 x 6 microns). Lorsque la levure est jeune, le mycélium est blanc. Cependant, il change rapidement de couleur et devient rose foncé jusqu'à devenir rouge-orangé à maturité. Cette coloration est un signe distinctif de l'espèce et elle reflète l'acidité présente dans le milieu de culture. Lorsque la souche vieillit le mycélium va devenir pourpre. [5]

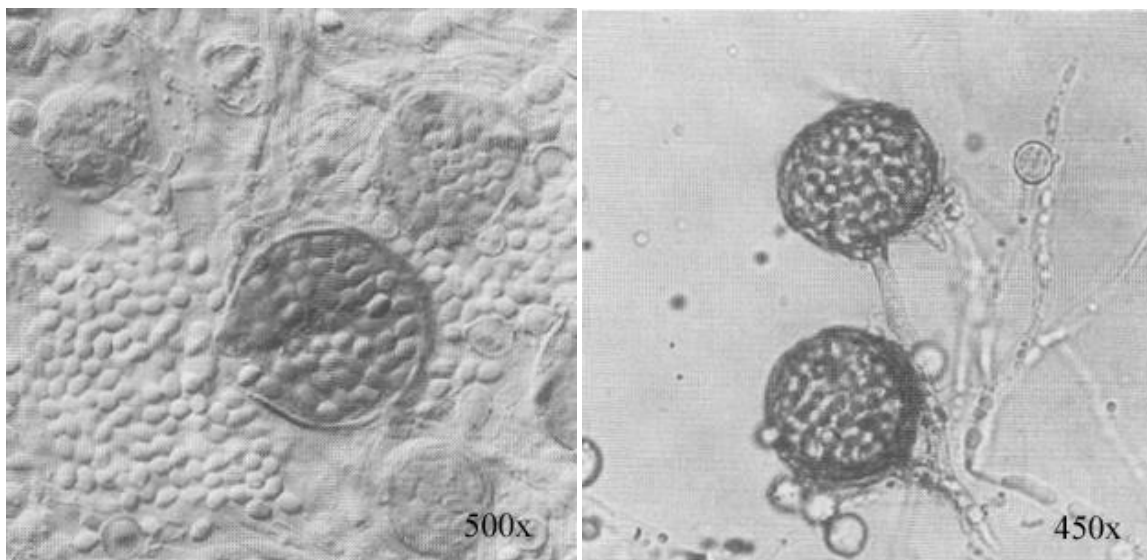


Figure 2 : Ascocarpe renfermant des ascospores de *M. purpureus* Went, (a) paroi ascocarpe décomposée, (b) Ascocarpe avec des ascospores.

La reproduction sexuelle dans le genre *Monascus* a été observée et étudiée pendant de nombreuses années. Elle a tout d'abord été étudiée par Van Tieghem en

1884. S'en est suivi une longue discussion concernant la nomenclature du genre ainsi que sur les différentes étapes du cycle sexuel de cette levure. En premier Went, puis Barker, Dangeard, Ikeno, Kuyper et enfin Schikorra ont été les principaux chercheurs à suggérer des interprétations différentes du cycle sexuel. Ce n'est qu'en 1931 que Young propose une interprétation qui est restée quasi incontestée.

Nous allons donc voir le cycle de reproduction de *Monascus purpureus*, il s'agit du cycle proposé par Young.

L'anthéridie se forme à l'extrémité de l'hyphe par cloisonnement. La cellule du dessous se développe et devient l'ascogone ou organe de reproduction femelle. Les organes femelles poussent l'anthéridie sur un côté afin d'être le principal point de croissance de la levure. Le trichogyne est séparé de l'ascogone par un septum. Cette expansion va permettre *via* une ouverture, aux gamètes mâles de pénétrer dans l'ascogone[6]. Les noyaux ne fusionneront pas mais leur contenu protoplasmique est mélangé [7].

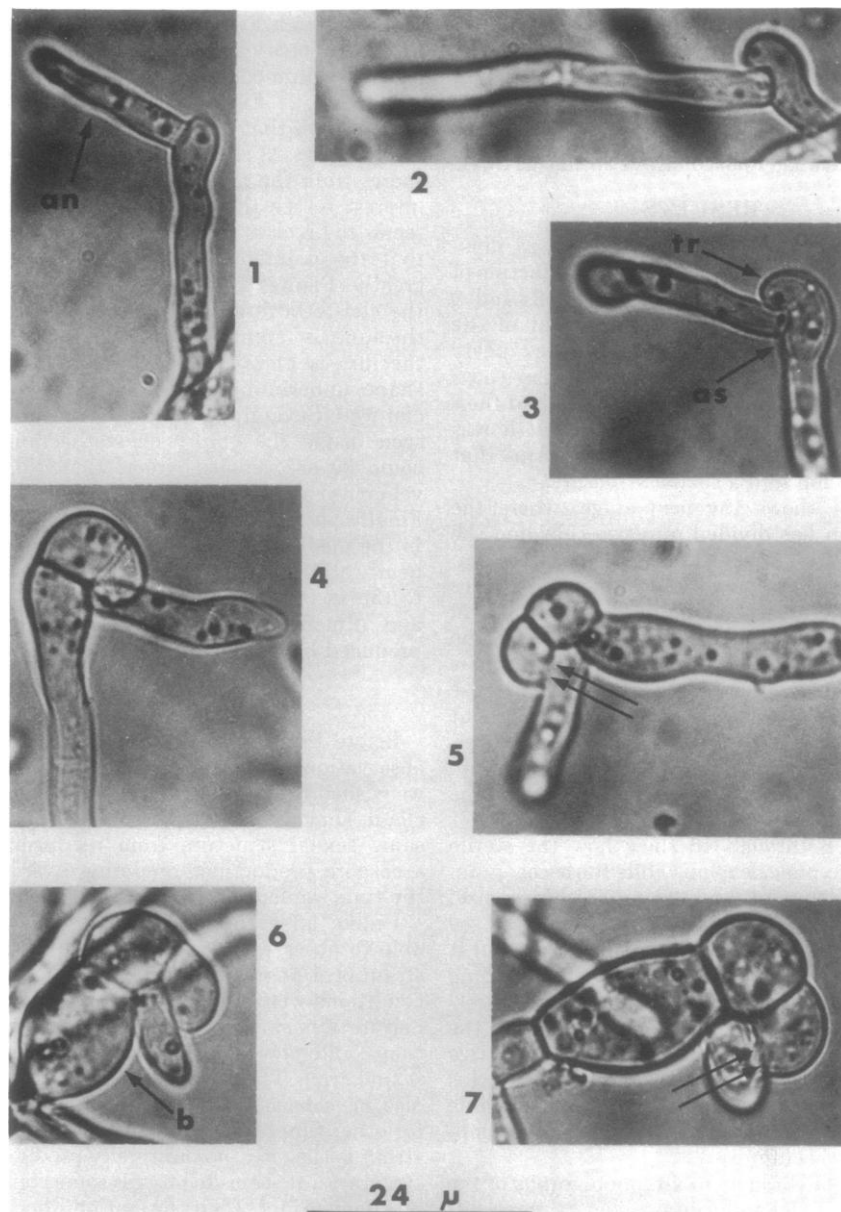


Figure 3 : Le cycle de reproduction sexuel de *Monascus purpureus*. De la formation des organes de reproduction à leur fusion.

1 et 2. Formation de l'anthéridie et de l'ascogone, 3. Formation du trichogyne, 4. Le trichogyne touche l'anthéridie, 5 à 7. Migration des noyaux mâles de l'anthéridie vers l'ascogone via le trichogyne.

L'ascogone va gonfler contrairement à l'antheridie qui va diminuer de taille et les hyphes stériles vont se développer et former rapidement une paroi autour de l'ascogone, c'est le périthèce [6]. Il est constitué d'une double assise cellulaire au niveau de sa paroi interne [7] qui apporte une protection ainsi que des nutriments pour la croissance des hyphes ascogènes [8]. Les hyphes ascogènes, eux, naissent à la base de l'ascogone [6] par simples cloisonnements successifs de celui-ci [7] ; ils s'arrondissent et sont insérés au niveau de la paroi de l'ascogone.

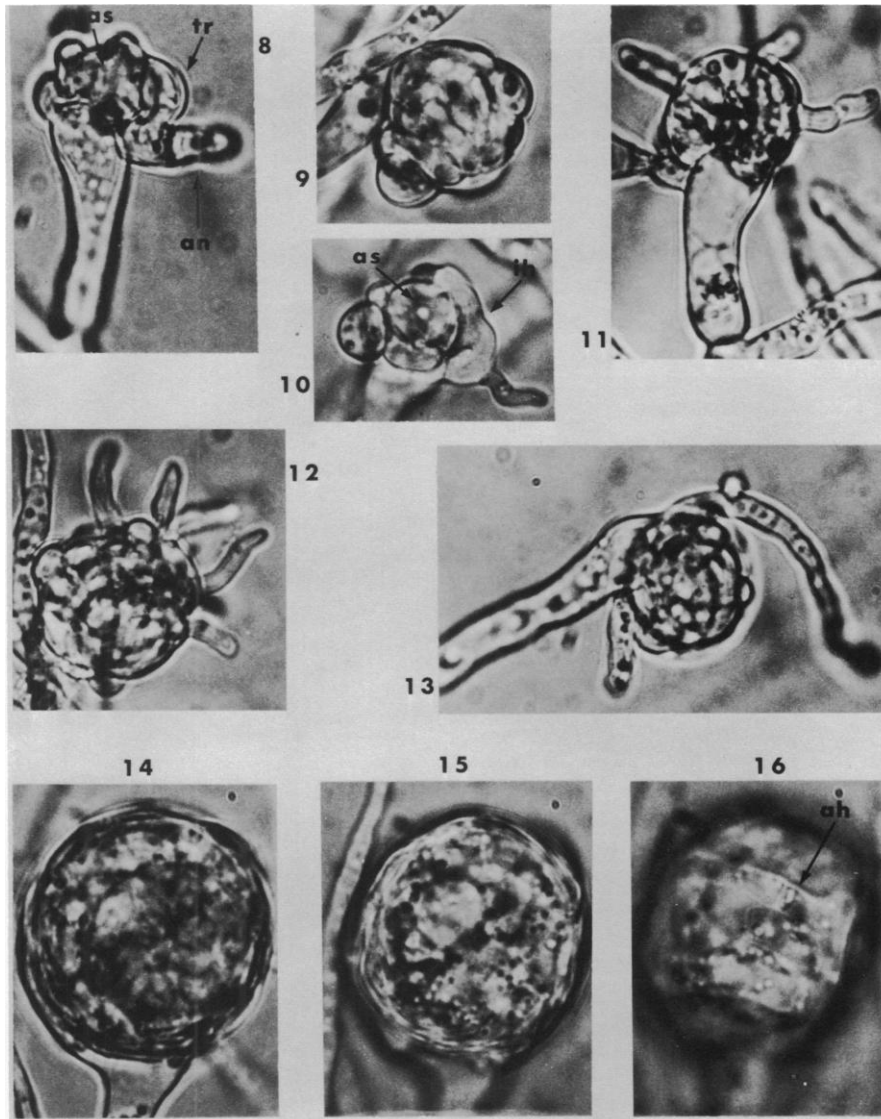


Figure 4 : Le cycle de reproduction de *Monascus purpureus*. De la fusion des organes reproducteurs à la formation des asques.

8. L'ascogone se gonfle et se déforme, 9. L'ascogone continue de s'arrondir, 10. Les hyphes commencent à entourer l'ascogone pour former une couche protectrice, 11-13. Les hyphes continuent de croître à travers l'ascogone. Ils forment une couche dense de filaments mycéliens, 14-16 Le cleistothèce pris sur trois plans focaux différents, 14 La protection est visible, 15 L'intérieur avec les asques commencent à se développer, 16 Les hyphes ascogènes se développent à partir de l'ascogone.

Les hyphes ascogènes se sont développées dans la cellule afin d'occuper la quasi-totalité de cette cavité et donnent finalement les asques. Ils contiennent chacun un noyau mâle et femelle. Ces deux noyaux fusionnent et s'en suit une méiose puis une mitose qui donneront huit ascospores.

Lorsque les spores sont mûres, les asques dégénèrent de même que l'ascogone. Les ascospores se retrouvent alors dans la cavité ascocarpale qui semble n'être plus qu'un sporange brun. [8]

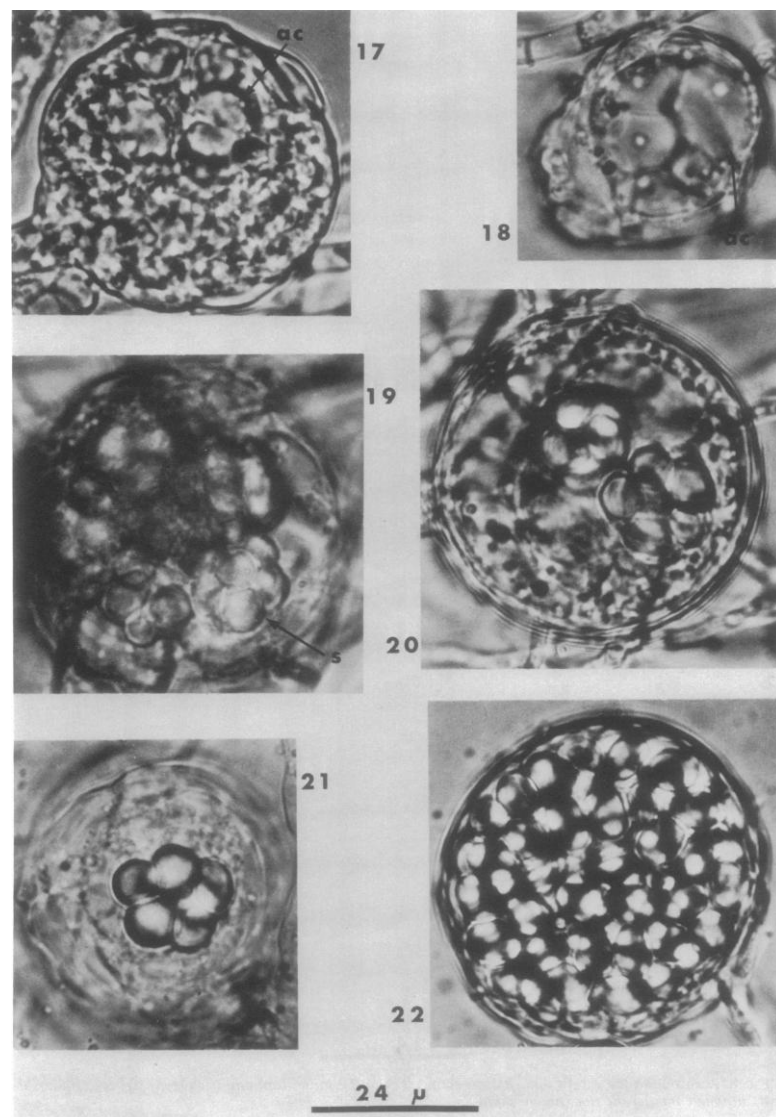


Figure 5 : Le cycle de reproduction de *Monascus purpureus*. De la formation des asques à leur rupture.

17. Les asques se développent dans le cleistothèce. Les spores ne sont pas encore visibles, 18. Les asques formés vont remplir l'intérieur de la cleistothèce. Les spores ne sont pas encore visibles, 19. Asques développés avec leurs ascospores, 20. Il semblerait qu'il n'y ait que deux asques dans cet ascocarpe, 21. Un autre cleistothèce qui est plus petit et semble avoir un seul asque, 22. Un cleistothèce mature. Les asques ont été rompus, libérant les spores qui remplissent la cavité.

Le cleistothèce s'ouvre et libère les ascospores qui vont germer et donner de nouveaux hyphes. Lorsque les spores sont libérées le cleistothèce conserve sa forme sphérique; ceci témoigne de la rigidité de sa paroi formée par les hyphes stériles. [6]

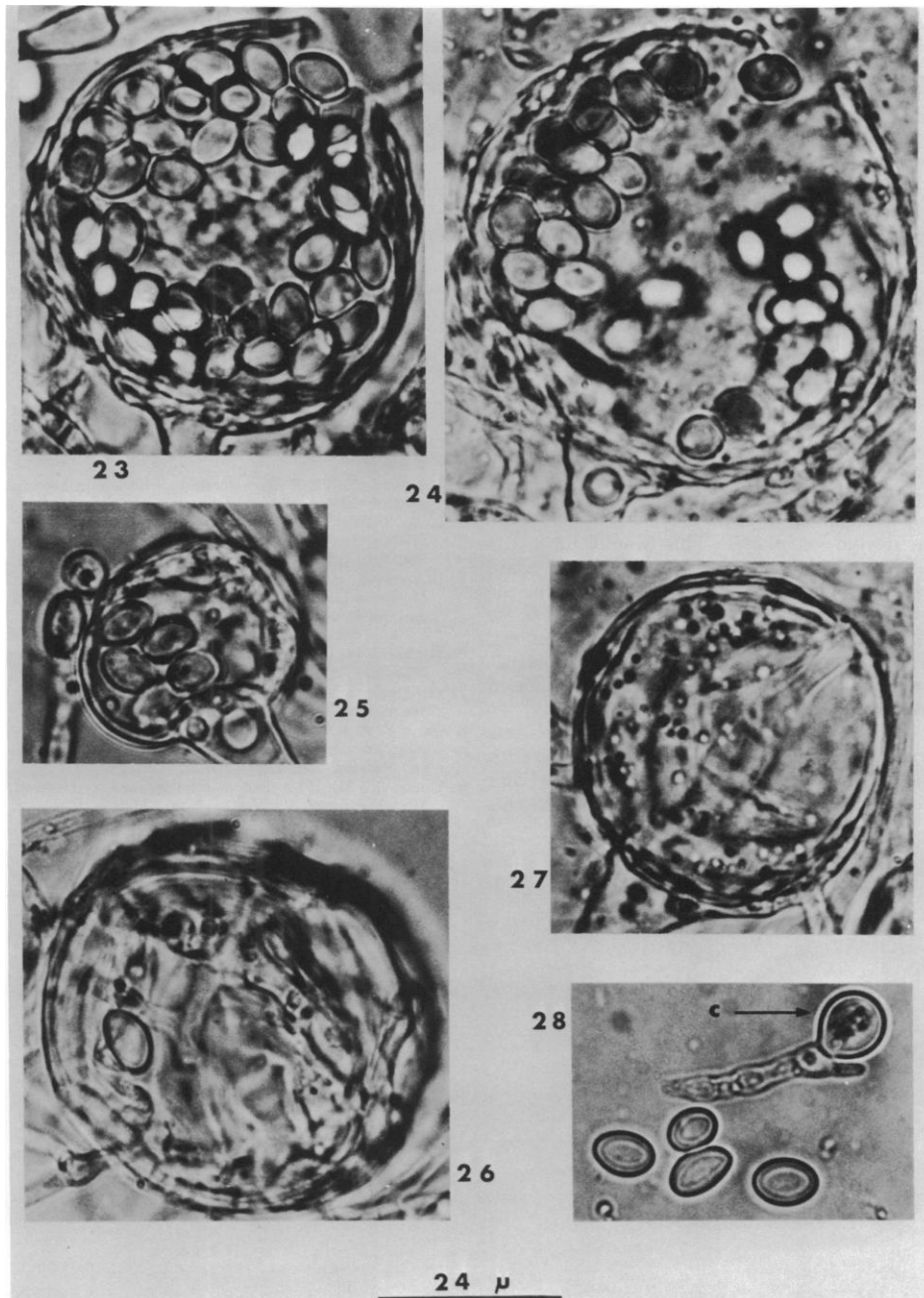


Figure 6 : Le cycle de reproduction de *Monascus purpureus* : la libération des spores. 23. La paroi du cleistothèce se désintègre; les spores sont libérées, 24. Cleistothèce partiellement vide, 25. Cleistothèce de petite taille montrant que même les petites structures sont capables de produire des spores, 26 et 27. Cleistothèce vide. Sa paroi n'est pas totalement décomposée pour permettre la libération des spores, 28. Les ascospores comparés à une conidie.

C. Fermentation de *Monascus purpureus*

La méthode de fabrication de la levure de riz rouge est connue dans de nombreux pays de la province de Fujian à Taiwan en passant par l'île d'Okinawa au Japon. Elle consiste en la fermentation de *Monascus purpureus* sur du riz stérile en milieu stérile.

Le riz fermenté traditionnel Hongqu est produit par la fermentation du riz préalablement lavé et cuit, puis écrasé avec du vin rouge, du jus d'herbe de polygonum et de l'eau d'alun.

La préparation industrielle de levure de riz rouge est réalisée par la fermentation pendant neuf jours de riz avec *Monascus purpureus* à une température de 25°C avec un pH compris entre 5 et 6. Le riz ainsi obtenu est ensuite séché à l'air, réduit en poudre puis encapsulé. Le mode de fermentation des préparations est considéré comme secret national de fabrication par le gouvernement chinois.

Les préparations traditionnelles ont montré un rendement variable en composants actifs par rapport aux préparations commercialisées. Ceci est essentiellement dû au fait que les préparations artisanales ne sélectionnent pas systématiquement la même souche de levure *Monascus*. On peut ainsi s'attendre à des variations d'activité pharmacologique selon les préparations. [9]

D. Composition de la levure de riz rouge

La levure de riz rouge présente une composition variée de substances. Cependant, la majorité de ces composants sont ceux présents dans le riz.

1. Les protéines

Les protéines représentent 17% de la composition de la levure de riz rouge. Elles sont le deuxième composé le plus abondant dans la LRR après l'amidon. [10]

2. L'amidon

L'amidon représente 68% de la levure de riz rouge. C'est le composé majoritaire de *Monascus purpureus*. Il provient de la fermentation de la souche *Monascus* avec du riz. Finalement, lorsque l'on enlève les protéines ainsi que l'amidon issus du riz, les composés même de la levure ne représentent que 15%. [10]

3. Les lipides

Les lipides représentent 4% de la LRR.[10]

a) Acide linoléique

L'acide linoléique représente 48,13% des lipides contenus dans la levure de riz rouge soit environ 1,93% des composés contenus dans la LRR.[10] L'acide linoléique est un acide gras polyinsaturé également connu sous le nom d'oméga-6. C'est le seul essentiel car il sert à synthétiser trois autres oméga-6 : l'acide γ -linoléique, l'acide Dihomo- γ -linoléique et l'acide arachidonique.

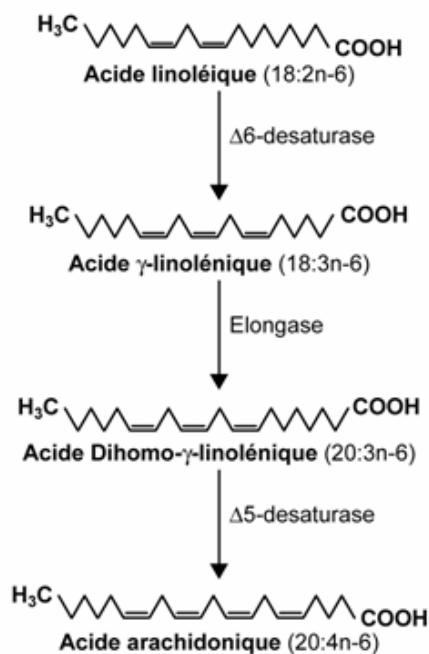


Figure 7 : Synthèse des oméga-6 à partir de l'acide linoléique.

b) L'acide oléique

L'acide oléique représente 28,78% des lipides contenus dans la LRR soit environ 1,15% des composants totaux de la levure de riz rouge.[10] C'est un acide gras monoinsaturé également connu sous le nom d'oméga-9. Ces lipides sont dits non essentiels car ils n'ont pas besoin d'être apportés par l'alimentation. En effet, ils peuvent être fabriqués par l'organisme à partir des acides gras saturés.

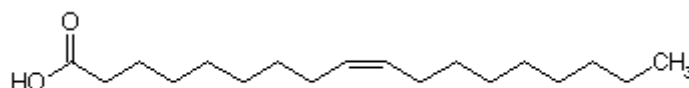


Figure 8 : Structure de l'acide oléique.

c) L'acide palmitique et l'acide stéarique

L'acide palmitique représente 18,61% des lipides de la LRR et l'acide stéarique environ 4,49%. [10] À eux deux, ils ne représentent que 0,92% des composants totaux de la levure de riz rouge. Ces deux composés sont des acides gras saturés. Ces deux produits sont présents en faible quantité, ce qui est important car l'on sait que les acides gras saturés auraient tendance à augmenter les taux de cholestérol et être responsable, par conséquent, de problèmes cardiovasculaires.



Figure 9 : Structure de l'acide palmitique.

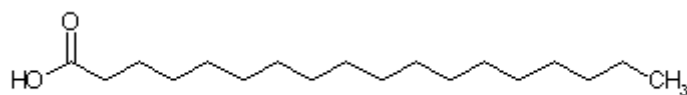


Figure 10 : Structure de l'acide stéarique.

d) Les phytostérols

Des phytostérols sont présents dans la levure de riz rouge, on ne sait cependant pas en quelle quantité. Dans la LRR, on a pu identifier quatre stérols végétaux :

- L'ergostérol : il représenterait 0,3% des lipides contenus dans *Monascus purpureus*,[10]

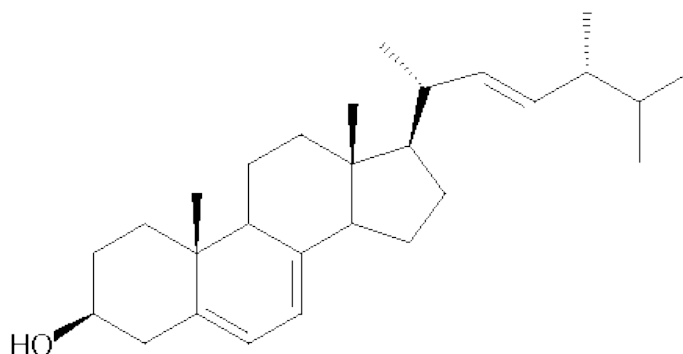


Figure 11 : Structure de l'ergostérol.

- Le β -sitostérol [18]
- Le campestérol [18]
- Le stigmastérol [9]

Pour les trois autres stérols, bien qu'étant identifiés, on ne sait pas en quelle proportion ils sont présents dans la LRR.

Les phytostérols présentent un intérêt car ils ont des propriétés physico-chimiques proche de celle du cholestérol. Dans la lumière intestinale avant d'être absorbé, le cholestérol se trouve en solution avec d'autres corps gras dont les monoglycérides et les acides gras. Ces derniers sont rapidement absorbés par le duodénum, tandis que les concentrations en stérols augmentent car ils sont plus

difficilement absorbables. Quand leurs concentrations atteignent un seuil critique, les stérols précipitent et forment des cristaux qui ne peuvent plus être absorbés par le duodénum.

De par leur structure similaire, le cholestérol et les phytostérols lorsqu'ils sont en présence l'un de l'autre, ils empêchent mutuellement leur solubilité respective. En conséquence, une augmentation importante de la quantité de phytostérols, entraîne une diminution de la solubilité du cholestérol et provoque une augmentation de sa précipitation et de son élimination fécale. Par conséquent, ils peuvent lutter contre l'excès de cholestérol.[17]

4. Les fibres

Les fibres représentent 2% de la levure de riz rouge. [10] Ceci est encore dû à la présence du riz au niveau du produit.

5. L'eau

L'eau représente 5% du poids de la levure du riz rouge.[10] La teneur en eau ne doit pas être trop importante pour éviter la propagation éventuelle de certains micro-organismes et de ce fait, éviter la dégradation de la levure de riz rouge.

6. Les monacolines

Les monacolines représentent 1,16% de la LRR dont 0,95% est de la monacoline K (*figure 12*). Elle est connue pour être la principale molécule responsable des effets de la levure de riz rouge. Il s'agit d'une statine d'origine naturelle qui agit comme inhibiteur compétitif de l'hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase (HMGcoA réductase). La monacoline K inhibe donc la synthèse du cholestérol hépatique. Cette molécule également connue sous le nom de lovastatine, est en fait la forme lactone de l'acide mévinolinique. [20].

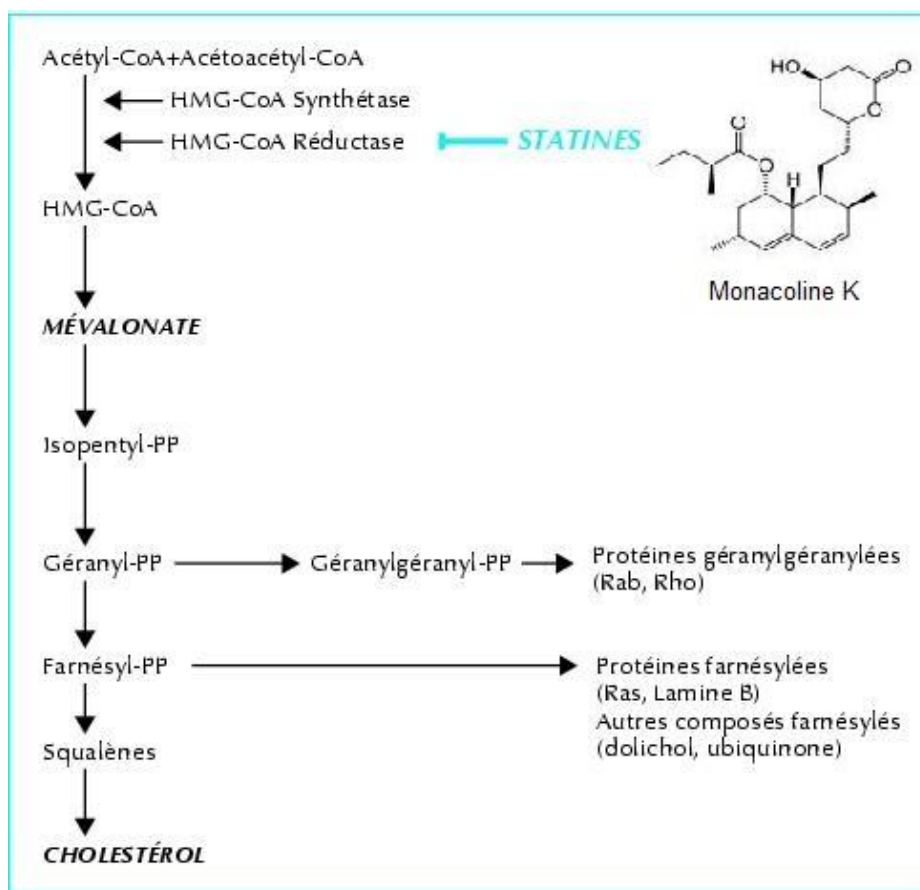


Figure 12 : Activité de la monacoline K au niveau de la synthèse du cholestérol.

Les autres monacolines sont en quantités plus faibles puisqu'elles ne représentent que 0,21% de la LRR.[10] L'analyse de la levure de riz rouge par CLHP et spectrométrie de masse à permis d'isoler huit autres statines naturelles : Les monacolines J, L, X, M et leurs formes hydroxy-acides, la compactine, l'anhydromonacoline K, l'anhydromonacoline L ainsi que la 3 α -hydroxy-3,5-dihydromonacoline L. Cependant toutes les monacolines contenues dans la LRR ne sont pas encore identifiées. [9]

7. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes représentent 0,35% de la levure de riz rouge. [10] Cependant, on ne les connaît pas précisément. Mais, on sait qu'ils sont souvent responsables de toxicité. Nous verrons ultérieurement la toxicité de la LRR. et verrons s'il a été mis en évidence une toxicité due à la présence d'alcaloïdes.

8. Les saponines et sapogénines

Si des saponines et des sapogénines sont retrouvées dans la LRR [9], elles ne sont pourtant pas identifiées, ni en nom ni en teneur.

9. Les isoflavones

Des isoflavones sont retrouvées dans la levure de riz rouge[9]. Là non plus nous n'avons pas connaissance de celles retrouvées dans la LRR ni en quelle quantité. Ces substances agissent à la manière des œstrogènes dans l'organisme. Leur effet est cependant beaucoup plus faible que celui des œstrogènes naturellement produits ou que ceux de synthèse.[2] Cependant, du fait que les concentrations ainsi que les quantités ne soient pas connues, il est difficile de prévoir leur impact. Il serait important de voir si cela pose un problème chez l'homme et si par conséquent, la levure de riz rouge peut être utilisée chez l'homme.

10. La niacine

De la niacine ou vitamine B3 ou vitamine PP est retrouvée dans la LRR [18]. La quantité présente dans la levure de riz rouge n'est toutefois pas connue. Néanmoins, il est reconnu que l'association niacine/statine est plus efficace que la prise individuelle de statines. [2] Donc même si les teneurs en niacine étaient importantes cela ne pourrait avoir qu'un impact positif au vu de l'effet recherché.

11. Pigments naturels

Les pigments représentent 0,01% de la LRR [10]. La production de ces pigments a été étudiée par Evans et Wang en 1987 et par Juzlova en 1994. La levure de riz rouge contient des pigments oranges :

- la monascorubine,
- la rubropunctatine.

Des pigments jaunes :

- la monascine,

- l'anakaflavine.

Des pigments rouges :

- la monascorubramine,
- la rubropunctamine. [18]

Ces divers pigments sont reconnus comme étant non toxiques et sont utilisés comme colorants alimentaires en Asie. Des études ont démontré que seuls les pigments oranges sont biosynthétisés par *Monascus purpureus*. Les autres pigments sont formés à partir de ces derniers par diverses transformations chimiques qui dépendent du milieu de culture. En effet, en présence de milieu riche en azote la production de ces pigments serait améliorée. [25]

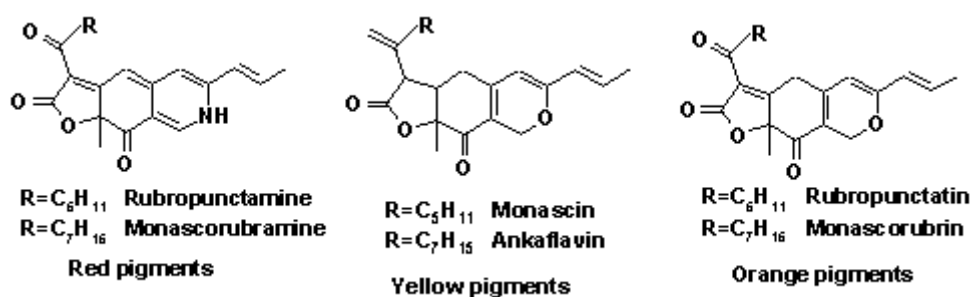


Figure 13 : Structure des pigments issus de *Monascus purpureus*.

12. Les oligo-éléments

Ils sont retrouvés à l'état de trace uniquement. Seuls le phosphore, le magnésium et le sodium sont les plus abondants. [9]

13. Autres produits de dégradation de *Monascus purpureus*

a) Les monankarines

Il s'agit de composés de couleur jaune ayant une structure pyrano-coumarine; cependant ils ne sont pas considérés comme des pigments. [26] On trouve six

formes : A, B, C, D, E et F qui peuvent être extraites du mycelium. [9] Les diastéréoisomères A et B ainsi que C et D sont des inhibiteurs de la monoamine-oxydase au niveau du cerveau et du foie et ce avec des concentrations très faibles. Effectivement, ces effets ont été démontrés chez le souris avec des concentrations d'ordres micromolaires. Par ailleurs, c'est la monankarine C qui présente la plus forte activité; en effet, à une concentration de 11 μ M, elle inhibe de 50% l'activité de la monoamine-oxydase [26]

b) La monascidine A

Il s'agit d'un pigment jaune qui fut isolé en 1981. Elle a une structure semblable à la mycotoxine citrinine. Ce composé a la particularité d'être actif sur *Bacillus subtilis* [9], de même elle inhibe la croissance bactérienne des genres *Streptococcus* et *Pseudomas*. [18]

c) La monascodilone

D'après une étude allemande, la monascodilone serait présente dans la levure de riz rouge dans un cas sur 2. On a pu retrouver des concentrations allant jusqu'à 0,4 mg monascodilone / g de levure de riz rouge. De plus, des concentrations plus importantes peuvent être retrouvées par simple chauffage. En effet, en exposant *Monascus purpureus* 20 minutes à 121 °C, il a été détecté des concentrations maximales de 5 mg de monascodilone / g de levure de riz rouge. Cependant, jusqu'à présent on ne connaît rien des propriétés pharmacologiques de ce composé ni de sa toxicité. [26]

d) Le GABA (acide γ -aminobutyrique)

Lors de sa fermentation, *Monascus* peut produire jusqu'à 1,5 gramme de GABA pour 1 kg de levure de riz rouge. Le GABA a plusieurs fonctions physiologiques : c'est un neurotransmetteur qui inhibe certaines fonctions au niveau cérébral et spinal. Il est également capable d'abaisser la pression artérielle et il possède en plus des propriétés diurétiques.

Lorsqu'il est administré par voie IV chez les rats, le GABA isolé à partir de la levure de riz rouge à raison de 250 mg par kg de poids corporel, abaisse la pression artérielle chez les sujets souffrant d'HTA spontanée. [26]

E. Stabilité et conservation

L'étude de stabilité de tout produit utilisé en tant que complément alimentaire ou médicament est impérative pour se conformer à la réglementation. Elle met en évidence les facteurs environnementaux susceptibles d'altérer ou de modifier la qualité du produit, afin de déterminer des standards de fabrication, de stockage ainsi que la date de péremption.

La levure de riz rouge a la capacité d'absorber jusqu'à 21,9% d'humidité dans des circonstances de forte hygrométrie, et de perdre ce poids rapidement à des températures de 60°C à 80°C.

Li et al. ont mis en évidence en 2005 une thermosensibilité et une photosensibilité de la levure de riz rouge. A une température de 80 °C et dans des conditions sèches, le contenu de la levure de riz rouge en monacolines K, J et L diminue tandis que l'anhydromonacoline K est augmentée. La température semble avoir un effet de déshydratation sur les monacolines. Lors d'un stockage à 25°C avec une forte humidité (92.5%), le contenu en monacolines sous leur forme hydroxy-acide est augmenté au détriment des formes lactones. Le contenu global en monacolines ne change que très peu.

A la lumière du soleil, le contenu global en monacolines est diminué et les monacolines testées individuellement sont également diminuées. La couleur de la levure de riz rouge est passée de rougeâtre à blanchâtre sous l'effet de la lumière du jour, mettant en évidence une photosensibilité des pigments.

Des conditions associant une forte humidité, une température importante et l'exposition à la lumière du soleil entraînent une dégradation rapide de la monacoline K.

Des tests accélérés de stockage sur 90 jours (40°C , 75% d'humidité) révèlent un déplacement des formes lactones vers les formes hydroxy-acides et le contenu global en monacolines est diminué de 6%.[9]

En résumé, deux types de dégradations sont possibles :

- L'hydrolyse des formes lactones en formes hydroxy-acides dans des conditions d'humidité importantes.
- La déshydratation des formes lactones et hydroxy-acides sous l'effet de la chaleur.

Les conditions de stockage recommandées pour la levure de riz rouge sont un conditionnement opaque et une conservation à des températures modérées et un degré hygrométrique faible.

Les mécanismes de dégradation, de photolyse et d'oxydation sont toujours à l'étude. L'influence des variations de structure de monacolines sur leur activité biologique est aujourd'hui bien insuffisamment connue pour garantir l'efficacité et la sécurité d'emploi de la levure de riz rouge.

F. Utilisation traditionnelle

La levure de riz rouge est utilisée depuis des siècles en Chine aussi bien pour des propriétés culinaires que médicinales. Les premiers comptes-rendus de cette moisissure furent rapportés il y a plus de 2000 ans dans la monographie de Li-Shin-Chun. Cet ouvrage décrit l'utilisation d'un pigment contenu dans *M. purpureus* en tant que colorant ainsi que son utilisation comme médicament pour traiter de nombreuses pathologies. De plus, cette levure est aussi citée dans l'ancienne Pharmacopée chinoise des aliments et des herbes médicinales « The Ben Cao Gang Mu-Dan Shi Bu Yi » de Li Shi-zhen, publiée durant la dynastie Ming où elle est décrite en tant que remède pour améliorer la digestion, revitaliser le sang et aussi pour stimuler la rate.[27]. La levure de riz rouge était également utilisée pour traiter les douleurs musculaires, les coliques du nourrisson ainsi que pour les maux de tête liés à la prise d'alcool.

En Chine, cette levure est appelée angkak. Dans les temps anciens, *M. purpureus* était produit uniquement en Chine et sa production était gardée secrète. Puis, elle a été utilisée pour la fabrication du fromage chinois ainsi que pour une boisson chinoise appelé Anchu. Plus tard, un rapport a montré que l'angkak était utilisé aux Philippines pour colorer le bagoong et pour la préparation des boissons alcoolisées telles que l'Anchu ou le Somsu. Puis, la LRR a été exportée de la Chine vers des pays d'Asie orientale sous la forme réduite à l'état de poudre. Aujourd'hui, plusieurs pays produisent cette levure eux-mêmes pour leur propre utilisation; mais ils l'exportent également en tant qu'additif alimentaire ou comme complément alimentaire.

Au Japon, la levure de riz rouge est connue sous le nom de beni-koji. Ses pigments sont largement utilisés comme colorant alimentaire. Elle a également servi en Chine, à Taiwan, Okinawana et aux Philippines comme conservateur pour préserver la viande et le poisson ainsi que comme additif alimentaire pour colorer les plats et apporter davantage de saveur. *Monascus* était également employé pour le brassage du vin et des liqueurs. [29]

III. Propriétés hypolipémiantes et hypocholestérolémiantes de la levure de riz rouge

Il existe de nombreuses publications concernant les effets hypocholestérolémiants et hypolipémiants de la levure de riz rouge. Pour ce travail, mon choix de documents s'est porté sur une étude réalisée par Liu et al. Il s'agit de la plus grosse étude réalisée jusqu'à aujourd'hui puisque les auteurs ont repris 93 essais cliniques incluant 9625 patients. Ces essais ont porté sur l'efficacité de la levure de riz rouge chez des personnes souffrant d'hyperlipidémie primaire. Trois préparations à base de levure de riz rouge ont été testées lors de ces essais : le complément alimentaire Cholestin® et les spécialités chinoises Xuezhikang® et Zhibituo®.

Les doses administrées lors des 93 essais ont été :

- 2,4 g par jour de Cholestin®, soit 5 mg de monacoline K.
- 1,2 g par jour de Xuezhikang®, soit 10 mg de monacoline K.
- 3,15 g par jour de Zhibituo®, soit 9 mg de monacoline K.

Notons tout de même que Xuezhikang® et Zhibituo® ne contenaient pas que de la levure de riz rouge. On peut trouver dans la composition de Xuezhikang® en plus de *Monascus purpureus*, *Fructus Crataegi*, *Radix Salviae miltiorrhizae*, *Rhizoma Curcumae longae*, *Radix Rhizoma rhei*, etc. pour Zhibituo® on trouve également *Fructus Crataegi*, *Rhizoma Atractylodis macrocephalae*, *Rhizoma Alismatis orientalis*, etc.

A. Effet sur le taux de cholestérol

Ces études montrent une diminution significative du cholestérol total après quatre semaines de traitement, le taux restant stable après douze semaines. Le pourcentage est de 16 % pour Cholestin®, de 19 à 44 % pour Xuezhikang® et de 13 à 21 % pour Zhibituo®.

Dans deux études Zhibituo® versus absence de traitement, les patients traités par Zhibituo® ont eu une diminution moyenne du taux de cholestérol de -1,27mmol/L (IC 95% -1,50 à -1,05 ; 112 patients).

Lors d'essais versus placebo, une diminution moyenne du taux de cholestérol a également été observée :

- Pour Cholestin® : -1,04 mmol/L (IC 95% -1,41 à 0,67 ; 1 essai, 83 patients).
- Pour Xuezhikang® : -1,04 mmol/L (IC 95% -1,46 à 0,62 ; 4 essais, 323 patients).
- Pour Zhibituo® : -0,80 mmol/L (IC 95% -1,03 à 0,57 ; 3 essais, 283 patients).

Les résultats de ces essais n'ont pas montré d'hétérogénéité significative. Différentes durées de traitements ont montré des diminutions de cholestérol similaires aux études versus placebo menées sur quatre semaines.

Lors de 37 essais, Xuezhikang® et Zhibituo® ont été comparés aux différentes statines : la simvastatine à 10 ou 20 mg par jour, la pravastatine à 10 mg par jour, la lovastatine à 20 mg par jour, l'atorvastatine à 10 mg par jour ainsi que la fluvastatine à 20 mg par jour.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la baisse du taux de cholestérol entre les diverses préparations de levure de riz rouge et les statines excepté lors d'une étude où Xuezhikang® s'est montré moins efficace que la fluvastatine. La baisse de cholestérol obtenue étant en moyenne 0,48 mmol/L supérieure avec la fluvastatine (IC 95% 0,24 à 0,72 ; 118 patients).

De même, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre Xuezhikang® et le fénofibrate ou le gemfibrozil sur la baisse du cholestérol. Néanmoins, Zhibituo® s'est montré moins efficace que le fénofibrate d'en moyenne 0,31 mmol/L (IC 95% 0,04 à 0,59; 2 essais, 248 patients).

Enfin les études Xuezhikang® versus Zhibituo® n'ont pas montré de différence significative sur le taux de cholestérol avec un écart moyen de 0,03 mmol/L (IC 95% -0,25 à 0,20 ; 7 essais, 701 patients).[12]

B. Effet sur le taux de triglycérides

Le bilan sur ces 93 essais montre une réduction du taux de triglycérides de 27% avec Xuezhikang®, 38% avec Zhibituo® et 7% avec Cholestin®.

Les essais versus placebo ont montré une diminution moyenne du taux de triglycérides pour les trois préparations à base de levure de riz rouge :

- Pour Cholestin® : -0,25 mmol/L (IC 95% -0,47 à 0,03 ; 1 essai, 83 patients).
- Pour Xuezhikang® : -0,40 mmol/L (IC 95% -0,70 à 0,10 ; 4 essais, 323 patients).
- Pour Zhibituo® : -0,55 mmol/L (IC 95% -0,99 à 0,10 ; 3 essais, 283 patients).

Les durées de traitement de 4, 6, 8 et 12 semaines ont montré un effet similaire des trois préparations de levures de riz rouge par rapport à l'utilisation d'un placebo.

Concernant la baisse du taux de triglycérides, il n'a pas été mis en évidence de différence significative avec Xuezhikang® ou Zhibituo® par rapport aux statines suivantes : simvastatine, pravastatine, lovastatine, atorvastatine ou fluvastatine.

Xuezhikang® s'est montré en revanche moins efficace que le gemfibrozil avec en moyenne une baisse de triglycérides inférieure de 0,41 mmol/L (IC 95% 0,31 à 0,51 ; 3 essais, 160 patients).

Il n'a pas été montré de différences entre Zhibituo® et le fénofibrate. Enfin, les différentes études menées n'ont pas montré de différences significatives d'activité entre Zhibituo® et Xuezhikang® sur la baisse des triglycérides.[12]

C. Effet sur le taux de LDL-C

La réduction moyenne du taux de LDL-C observée lors de ces études était de 22% pour Cholestin®, 27 à 32% pour Xuezhikang® mais seulement de 5% pour Zhibituo®. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre Xuezhikang® et les différentes statines (simvastatine, pravastatine, lovastatine, atorvastatine et fluvastatine) sur la diminution du taux de LDL-C. Il en est de même pour Zhibituo® par rapport à la pravastatine et la lovastatine ; la simvastatine s'est en revanche révélée plus efficace. Xuezhikang® s'est montré d'efficacité similaire au fénofibrate sur la diminution des LDL-C.

Par ailleurs, Xuezhikang® s'est montré plus efficace que le gemfibrozil avec en moyenne une baisse supplémentaire de -0,34 mmol/L (IC 95% -0,58 à -0,10 ; 3 essais, 152 patients).

En revanche, Zhibituo® s'est montré moins efficace sur la baisse des LDL-C que le fénofibrate d'en moyenne 0,31 mmol/L (IC 95% 0,04 à 0,58 ; 1 essai, 90 patients).

Il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité sur la baisse des LDL-C entre Xuezhikang® et Zhibituo®.[12]

D. Effet sur le taux de HDL-C

Il a été mis en évidence une augmentation des taux de HDL-C de 15 à 22% par Zhibituo®. Les résultats pour Xuezhikang® ont été contradictoires avec des taux augmentés de 2 à 17% mais aussi diminués de 15%. Cholestin® n'a pas montré d'action sur les HDL-C. Xuezhikang® est apparu plus efficace que la lovastatine avec une différence moyenne de 0,06 mmol/L (IC 95% 0,00 à 0,11 ; 3 essais, 152 patients). Zhibituo® a montré une efficacité similaire à la lovastatine et à la pravastatine mais inférieure à la simvastatine de 0,22 mmol/L (IC 95% 0,04 à 0,39 ; 8 essais, 601 patients).

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur l'augmentation des HDL-C entre Xuezhikang®, Zhibituo®, le fénofibrate et le gemfibrozil.[14]

Cette méta-analyse a pu montrer que la levure de riz rouge était efficace sur le cholestérol total, le HDL-C, le LDL-C et les triglycérides. Cependant, avec ces trois préparations, des différences sont présentes. Généralement, le Cholestin® a moins d'impact sur le profil lipidique que Xuezhikang® et Zhibituo®. D'ailleurs Cholestin® n'a même pas d'effet sur l'augmentation du HDL-C. Ces différences peuvent être dues au fait que Cholestin® contient 50% de monacoline K en moins que Xuezhikang® et Zhibituo®. De plus, les deux préparations chinoises à base de levure de riz rouge contiennent d'autres plantes, peut-être que ces plantes ont également un impact sur le profil lipidique.

E. Activité de la monacoline K présente dans la levure de riz rouge

La comparaison de l'activité de la levure de riz rouge avec les statines sur le marché constitue aujourd'hui le moyen le plus fiable pour évaluer la part d'activité des monacolines de la levure de riz rouge dans le traitement des hyperlipidémies.

1. Etude sur un modèle cellulaire

Man et al démontrent en 2002 un effet cellulaire de la levure de riz rouge par inhibition de l'HMG-CoA réductase dans un modèle de cellules hépatiques très proches des hépatocytes humains : les cellules Hep-G2. Pour ce faire, ils utilisent du Cholestin®, un complément alimentaire qui était commercialisé aux Etats-Unis et qui contient *Monascus purpureus*. Il est mis en évidence une diminution dose dépendante du cholestérol associée à une diminution de la sécrétion du cholestérol non estérifié et du cholestérol ester. La faible quantité de statines présente dans Cholestin® semble ici plus qu'insuffisante pour expliquer l'intégralité de l'inhibition de la biosynthèse du cholestérol. Cette quantité étant nettement inférieure à la dose de fluvastatine utilisée pour le témoin positif de l'étude.

Cependant, bien que le modèle de cellules Hep-G2 ressemble en tout point à des cellules hépatiques humaines, il convient de rester prudent quant à l'interprétation de ces résultats. De plus, la comparaison à la fluvastatine n'est pas la plus appropriée, la monacoline K étant identique à la lovastatine.

Cholestin® contient également des stérols végétaux dont l'efficacité dans la baisse du cholestérol chez l'homme a été démontrée. Le mécanisme d'action des autres composants de Cholestin® sur la baisse du cholestérol reste à élucider.[13]

2. Comparatif pharmacocinétique

Li et al en 2005 appuient l'hypothèse d'une action synergique des différents composants de la levure de riz rouge par une comparaison pharmacocinétique de la levure de riz rouge et de la lovastatine à doses bio-efficaces équivalentes. Ces doses bio-efficaces ont été déterminées de manière empirique en confrontant des études sur la lovastatine et la levure de riz rouge.

Ainsi il a été administré à des patients sains aléatoirement 2400 mg de levure de riz rouge ou 20 mg de lovastatine. Dans les deux groupes, la monacoline K plasmatique et sa forme hydroxy-acide ont été détectées à 30 minutes après ingestion. La concentration maximale a été atteinte approximativement à 3 heures pour la monacoline K et à 4 heures pour sa forme hydroxy-acide. En revanche, les concentrations maximales en monacolines ont été très supérieures chez les patients ayant reçu de la lovastatine par rapport au groupe ayant pris de la levure de riz rouge. Le même résultat est observé pour l'aire sous la courbe ASC sur 24 heures. Enfin, la demi-vie d'élimination de la monacoline K est apparue presque deux fois plus longue chez les patients ayant reçu la préparation de levure de riz rouge ; le résultat inverse est observé pour la monacoline K hydroxy-acide qui présente une demie-vie rallongée chez les patients ayant reçu de la lovastatine.

A doses bio-efficaces équivalentes sur la baisse du cholestérol, il est apparu que l'action de la levure de riz rouge ne peut être dûe en totalité à la présence de lovastatine, mais probablement à une synergie de l'ensemble des monacolines et des autres substances la composant. Il est également suggéré que le métabolisme de la monacoline K sous ses deux formes est modifié par les différents composants de la levure de riz rouge, ce qui semble être une piste intéressante pour expliquer une partie de l'activité de la levure de riz rouge par rapport à la lovastatine.

Une nouvelle fois la prudence reste nécessaire sur l'interprétation des résultats, en effet les doses bio-efficaces équivalentes utilisées dans cette étude ont

été déterminées de manière empirique. Selon plusieurs études, les diverses préparations de levure de riz rouge auraient une efficacité équivalente à des doses de lovastatine comprises entre 10 et 40 mg par jour. De nouvelles études plus poussées sur le métabolisme ainsi que sur l'activité de la monacoline K sous ses deux formes sont attendues.[14]

3. Bilan

Ces divers enseignements nous montrent que la quantité de monacoline K présente dans la levure de riz rouge semble inadéquate pour expliquer l'ampleur de son action sur la baisse du cholestérol. En effet, les doses bio-efficaces équivalentes de monacolines K utilisées dans l'étude Li et al était de 4,6 mg pour 2400 mg de levure de riz rouge par rapport aux 20 mg de lovastatine.

Les différentes statines de synthèse du marché ont à doses égales des activités biologiques plus ou moins importantes et il est possible que les différentes monacolines contenues dans la levure de riz rouge aient des profils pharmacologiques différents. De plus, le ratio entre la monacoline K et sa forme hydroxy-acide est différent entre la lovastatine et le complément alimentaire : 1,72 contre 3,48. Des études complémentaires sur la biodisponibilité et la bio-activité de l'ensemble des monacolines de la levure de riz rouge pourraient aider à la compréhension de son action. Ces conclusions ne peuvent concerner l'ensemble des préparations de levure de riz rouge. En effet comme vu précédemment, il a été trouvé des variations très importantes en monacolines dans diverses préparations de levure de riz rouge, et l'intégralité de la famille des 9 monacolines était rarement présente.

Il a été montré que les stérols végétaux diminuent le cholestérol total ainsi que le LDL-C chez des patients en bonne santé ainsi que chez des patients hypercholestérolémiques avec ou sans antécédent cardiovasculaire. On peut ainsi penser que les stérols contenus dans la levure de riz rouge participent à l'activité hypolipémiante.

En conclusion, il apparaît que l'action de la levure de riz rouge ne peut être due uniquement à l'action de la monacoline K. Il n'est cependant pas possible aujourd'hui de déterminer précisément la part de l'action hypolipémiante imputable à la monacoline K ou à l'ensemble des monacolines. En effet, aucune étude à ce jour ne relate l'activité individuelle ou synergique des différents composants de la levure de riz rouge.

IV. Prévention des autres facteurs de risque cardiovasculaire

A. Prévention des maladies coronariennes

Les statines sont des médicaments de choix pour le traitement de l'hypercholestérolémie en raison de leur efficacité. Par ailleurs, ces molécules peuvent exercer une activité contre la formation des plaques d'athéromes et ce indépendamment de leur activité hypolipémiante. En effet, lors de son métabolisme, la lovastatine génère une série d'isoprénoïdes vitale pour différentes fonctions cellulaires. Cette molécule bénéficie de nombreux effets pléiotropiques au niveau de la synthèse du cholestérol en inhibant l'HMG-CoA réductase, ainsi qu'en maîtrisant la croissance et la différenciation cellulaire.

Par conséquent, la lovastatine a permis de réduire considérablement l'incidence des événements coronariens, de même que le taux de mortalité chez ces patients.

La monacoline K a aussi un rôle croissant dans la prévention du risque cardiovasculaire chez les patients ayant un taux de cholestérol plasmatique relativement normal.

A grande échelle, des essais cliniques ont démontré que les statines réduisent considérablement la morbidité et la mortalité des accidents cardiovasculaires chez les patients présentant ou non une maladie coronarienne.

Des études ont montré qu'un taux de cholestérol élevé augmente le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique alors que les AVC hémorragiques se produiraient chez des patients ayant une cholestérolémie basse. Ceci suggère qu'un taux de cholestérol bas peut prédisposer à un risque d'AVC hémorragique, en contribuant à un affaiblissement de l'endothélium des petites artères cérébrales.

La lovastatine pourrait améliorer fondamentalement la fonction endothéliale. Elle module la réponse inflammatoire, maintient la stabilité de la plaque et prévient la formation du thrombus. Elle pourrait donc traiter des maladies artérielles liées à cette défaillance endothéliale.

Il a également été démontré que la monacoline K pourrait éviter la rupture de la plaque d'athérome et par conséquent, un thrombus intraluminal ou une hémorragie endothéliale. [21]

B. Activité anti-inflammatoire

Les études menées sur l'athérosclérose montrent qu'il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique des grosses artères à localisation intinale. L'agent d'agression le plus probable est le LDL-C sous sa forme oxydée. L'inflammation intervient à plusieurs niveaux du processus athéromateux, et ce notamment par la production locale et systémique de cytokines pro-inflammatoires. Les cytokines de la plaque peuvent également intervenir dans des complications thrombotiques liées à l'athérosclérose.

1. Action sur la protéine C réactive

La protéine C réactive ou CRP est un marqueur non spécifique de l'inflammation, son taux plasmatique peut augmenter suite à diverses infections bactériennes ou fongiques, une blessure corporelle ou tissulaire ou une maladie cardiovasculaire. Le diagnostic d'une pathologie ne peut reposer sur son seul dosage, mais il peut être utilisé pour contrôler son efficacité notamment dans le cas de pathologie cardiovasculaire. Il a été montré par exemple que les patients présentant des angors instables ont des taux de CRP plus élevés que des patients souffrant d'angor stable.

De nombreuses études ont montré qu'un traitement par statines pourrait diminuer la concentration de CRP avec comme conséquence une chute des accidents cardiovasculaires. La CRP possède également des effets anti-inflammatoires indirects par stimulation de la production de facteurs tissulaires par les monocytes, par l'activation de cellules phagocytaires et par l'induction de l'activation du complément.

2. Action sur l'interleukine 6 et endothéline 1

Li et al publient en 2006 les effets d'un traitement de 90 jours par 1200 mg de Xuezhikang® par jour chez les patients atteints de syndrome cardiaque X. ce syndrome est une entité clinique caractérisée par une gêne type angine de poitrine, un test à l'effort positif et un profil angiographique normal.

Les résultats à trois mois pour le cholestérol total (-19%), les LDL-C (-26%) et les triglycérides (-16%) sont en accord avec les études vues précédemment.

Cette étude a mis en évidence une diminution de la CRP de 0,25 +/- 0,6 mg/dL à 0,14 +/- 0,2 mg/dL à 90 jours, soit une diminution de 44%.

Une diminution de l'interleukine 6 a également été observée de 10,2 +/- 0,09 mg/dL à 6,4 +/- 0,05 mg/dL à 90 jours soit une diminution de 38%. De même, une diminution de l'endothéline 1 qui est passée de 3,2 +/- 0,8 ng/L à 1,7 +/- 0,4 ng/L.

De plus, la performance au test d'effort s'est vu améliorée après 90 jours de traitement de 9% : 578 +/- 135s contre 530 +/- 124s avant traitement. La durée de l'effort voyant apparaître une dépression du fragment ST à l'ECG de 1 mm est passée de 5,94 +/- 0,62 min à 6,31 +/- 0,71 min.

En conclusion de cette étude, les patients ayant été traités par Xuezhikang® ont un ressenti subjectif d'amélioration de l'état général supérieur par rapport au groupe ayant reçu un placebo.[44]

3. Action sur le TNFα

Le TNFα (tumor necrosis factor α) intervient dans le développement des différents stades de la stéatose hépatique. Il est également connu pour favoriser la résistance à l'insuline en inhibant les signaux initiés par les récepteurs à l'insuline.

Un régime hyperlipidémique chez des rats augmente significativement l'expression de l'ARNm du TNFα au niveau hépatique. L'action du fénofibrate diminue significativement son expression, de même Xuezhikang® s'est montré efficace pour réguler l'expression de l'ARNm du TNFα.[11]

4. Action sur la lipoprotéine a

La lipoprotéine a ressemble à une particule de LDL-C, mais avec l'adjonction d'une apolipoprotéine a, qui est similaire au plasminogène ; ainsi la lipoprotéine a constitue le lien entre l'athérosclérose et la thrombose. Il a été démontré que la lipoprotéine a est corrélée à divers marqueurs de l'inflammation et notamment à la CRP.

L'effet des statines sur la lipoprotéine a est contradictoire, en effet, la plupart des études montrent que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase diminuent les concentrations de LDL-C et de CRP mais pas de lipoprotéine a.

Liu et al mettent en évidence une diminution de la lipoprotéine a postprandial chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires après un traitement de 6 semaines par Xuezhikang®. La diminution est observée à 2, 4 et 6 heures et est accompagnée d'une diminution significative de la CRP, des triglycérides, du cholestérol et du LDL-C. Cette étude confirme l'étroite relation entre la diminution de la CRP et de la lipoprotéine a. Inversement, il n'a pas été mis en évidence de relation entre la lipoprotéine a et les triglycérides, le cholestérol, les LDL-C ainsi que les HDL-C. [28]

C. Action sur le stress oxydatif

Le développement de l'athérosclérose ainsi que l'accumulation de lipides dans le foie ou stéatose hépatique sont étroitement liés à la présence du stress oxydatif.

Le malondialdéhyde MDA est l'un des produits les plus abondants de la peroxydation des lipides. Il possède des effets pro-inflammatoires et profibrotiques. Son rôle dans la pathogénèse et l'aggravation de la stéatose hépatique simple est établi. Un stress oxydatif est accompagné de variations du système enzymatique oxydant. Des taux diminués de super-oxyde-dismutase (SOD) sont ainsi reliés à une augmentation du stress oxydatif.

Un diète hyperlipidique a augmenté chez des rats le taux de MDA et diminué le taux de SOD. Le traitement par Xuezhikang® (300 mg/kg/jour) a réduit

significativement les taux de MDA plasmatique et augmenté la concentration plasmatique en SOD. En comparaison, les rats traités par le fénofibrate (100 mg/kg/jour) ont eu une diminution significative de MDA mais l'augmentation de SOD obtenue n'était pas significative par rapport aux rats non traités.

Ces études suggèrent un effet de Xuezhikang® sur la réduction du stress oxydatif, ce qui ralentirait ou préviendrait le processus athérosclérotique. De plus, la levure de riz rouge a expérimentalement réduit ou inhibé le développement de stéatose hépatique macro et microvésiculaire induite par une diète riche. Xuezhikang® au même titre que le fénofibrate a également réduit chez le rat les dépôts de collagène dans le foie. [44] Cependant, des études sont nécessaires chez l'Homme pour établir à quelle concentration la levure de riz rouge est efficace sur le stress oxydatif. Car si l'on transpose ces résultats, il faudrait chez un Homme de 70kg au moins 21g de Xuezhikang® par jour pour avoir un impact sur le stress oxydatif. Les gélules étant dosées à 0,3g de *Monascus purpureus*, il faudrait 70 gélules par jour pour montrer une efficacité sur le stress oxydatif.

D. Traitement antidiabétique

Selon des études récentes, la levure de riz rouge pourrait abaisser la glycémie chez les patients atteints de diabète. Egalement, elle pourrait être utilisée pour le traitement des syndromes métaboliques. [29]

Une étude réalisée en 2006 par Chang et *al.* chez des rats a permis de démontrer l'action de la levure de riz rouge sur la glycémie. Chez ces rats, le diabète a été induit par la streptozotocine. Pour cette expérimentation, ils ont utilisé du Hon-Chi mandarin, il s'agit d'une fermentation de levure de riz rouge à partir de *Monascus pilosus* et *Monascus purpureus*.

L'administration orale de Hon-Chi chez les rats diabétiques a abaissé le glucose plasmatique de manière dose dépendante. Un traitement similaire chez des rats sains a permis de mettre en évidence une diminution de la glycémie tout aussi efficace que chez les rats diabétiques. En outre, l'administration de Hon-Chi à la dose la plus élevée (350mg/kg) a permis d'atténuer l'augmentation de la glycémie chez le rat sain lors d'un test de provocation du glucose par voie IV.

Par ailleurs, un traitement par Hon-Chi à raison de trois fois par jour, chez les rats dont le diabète est induit par la streptozotocine, a montré des taux de phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK) inversés de manière dose dépendante à l'administration de Hon-Chi. Cette enzyme clé est considérée comme un des points de contrôle de la néoglucogenèse. La levure de riz rouge agirait donc sur la glycémie en diminuant les taux de PEPCK.

De même, l'hyperphagie observée chez ces rats a été diminuée avec l'administration de Hon-Chi.

Les résultats ainsi obtenus suggèrent que l'administration de Hon-Chi pourrait diminuer la glucogénèse hépatique chez les rats diabétiques en agissant directement sur les PEPCK. [30] Cependant, l'étude a été réalisée avec du Hon-chi, il serait intéressant de voir l'efficacité avec l'administration de la souche de *Monascus purpureus* uniquement puisque c'est peut-être la combinaison de ces deux souches qui joue un rôle sur la glycémie. De même, ces expérimentations ont été réalisées uniquement sur des rats, il est nécessaire de continuer les investigations afin évaluer l'efficacité de la LRR chez l'Homme et d'estimer si les doses utilisées sont suffisantes pour avoir un impact sur la glycémie

E. Traitement anti-obésité

L'obésité est la conséquence d'un déséquilibre entre les apports énergétiques et les dépenses qui se manifeste par le stockage des graisses. Cette pathologie est un facteur de risque de diverses maladies telles que le diabète, l'hypertension, les maladies cardiovasculaires, les cancers de l'utérus, du sein et de l'intestin grêle.

L'exercice physique est un moyen efficace de lutter contre l'excès de poids mais cela n'est pas toujours suffisant. Dans de nombreux cas, il dépend en plus de modification du comportement alimentaire ainsi que de traitements médicamenteux. Les médicaments anti-obésité peuvent réduire l'apport alimentaire, modifier le métabolisme et augmenter la thermogénèse. Cependant, il est bien connu que les graisses alimentaires ne sont pas directement absorbées au niveau de l'intestin. En effet, elles doivent être hydrolysées en glycérol et en acides gras libres par les lipases ; ainsi, sous cette forme, elles pourront être utilisées pour produire de

l'énergie ou être stockées dans l'organisme au niveau du tissu adipeux. Si les lipases peuvent être inhibées, alors l'absorption des graisses peut être réduite et l'obésité ainsi contrôlée.

Il existe des rapports sur la synthèse ainsi que l'activité biologique des différents acides aminés contenus dans les pigments de *Monascus*.

Jong Hoon et *al.* ont réalisé une étude en 2010 démontrant les effets anti-obésité des pigments contenus dans *Monascus purpureus*. Les études réalisées *in vitro* ont démontré que la L-LeuOEt et le L-Trp issus des pigments de *Monascus purpureus* ont une forte activité inhibitrice de la lipoprotéine lipase ainsi que de l'HMG CoA réductase comme nous l'avons vu précédemment. Il a également été mis en évidence que l'inhibition de la lipoprotéine lipase était plus importante par la L-Leu-OEt que par le L-Trp. Du fait de leur mécanisme d'action, ces acides aminés pourraient diminuer l'absorption des graisses alimentaires et lutter contre l'obésité.

Suite à ces résultats, des études *in vivo* ont été effectuées chez des souris. Ces souris ont suivi un régime riche en graisses (HFDs : High-fat diets) et supplémenté en L-leucine-OEt et L-tryptophane issus des pigments de *Monascus*. Ces essais ont démontré que la prise de poids était réduite chez les souris supplémentées en L-Leu-OEt et en L-Trp de 13,6 à 50,9% comparativement aux souris HFDs.

Contrairement aux études réalisées *in vitro*, chez les souris il semblerait que ce soit le L-Trp qui soit le plus efficace sur le contrôle du poids par rapport à la L-Leu-OEt. Ce résultat pourrait en partie être dû au fait que la L-Leu-OEt est facilement hydrolysée chez les souris, ce qui conduirait à diminuer l'inhibition de l'activité de la lipase. De même, la fraction ester de la L-Leu-OEt serait instable dans les conditions très acides, elle aurait pu être considérablement dégradée lors du passage gastrique chez la souris ce qui expliquerait la diminution de son efficacité.

De plus, avec la supplémentation en pigments, il a été observé une diminution du tissu intra-péritonéal de 16,7 à 30,5%. Cette réduction du tissu adipeux intra-péritonéal est induite par la LRR qui diminue l'absorption des graisses et par conséquent elle diminuerait leur stockage.

Outre, leur effets sur la prise de poids, ces acides aminés ont également montré une réduction des prises alimentaires chez les souris supplémentées.

Pour finir, la L-Leu-OEt et le L-Trp ont permis de réduire les taux de cholestérol et de triglycérides de manière équivalente mais seul, le L-Trp a permis une augmentation du HDL-Cholestérol. Ces composés exerceraient donc une activité inhibitrice sur l'HMG-CoA réductase et sur la lipoprotéine lipase. Comme nous l'avons vu précédemment, l'inhibition de l'HMG-CoA réductase diminuerait les taux de cholestérol total et de LDL-Cholestérol. Quant à l'inhibition de la lipoprotéine lipase, elle réduirait la génération d'acides gras libres issus du catabolisme des triglycérides contenus dans les chylomicrons et les VLDL (Very Low Density Lipoprotein). Ces acides gras sont nécessaires à la synthèse du cholestérol, des phospholipides et des apolipoprotéines. Ces dernières, elles, ont un intérêt dans la maturation des particules de HDL-Cholestérol.

Comme nous l'avons vu, la L-Leu-OEt et le L-Trp issus des pigments de *Monascus purpureus* ont un intérêt dans la lutte pour l'obésité puisque ces acides aminés diminuent la prise de poids, le tissu adipeux intra-péritonéal ainsi que la prise alimentaire chez les souris. Ces effets sont dus à l'inhibition de la lipase. [31] En revanche, pour extrapoler ces effets sur l'Homme, il est nécessaire de faire des études, sachant que l'on observe des différences entre les résultats obtenus *in vitro* et *in vivo* chez le souris. En effet, il serait intéressant d'étudier la stabilité de ces composés chez l'Homme. Peut-être sont-ils dégradés dès leur passage gastrique ? Sont-ils présents en quantité suffisante dans les préparations commercialisées pour avoir un impact sur la prise de poids ?

Une seconde étude a été réalisée en 2008 par Chen et *al.* pour voir les effets de la levure de riz rouge sur l'obésité. Cette dernière a été effectuée en vue d'examiner les effets de la LRR sur les préadipocytes et les adipocytes matures issus de la lignée cellulaire 3T3-L1.

L'étude a été réalisée chez un groupe témoin de rats mâles Wistar nourris avec une alimentation classique de laboratoire alors que les autres groupes ont été nourris avec un régime riche en graisses et supplémenté par de la lovastatine, du riz

ou de la LRR à 0,4 ou 2%. Les apports caloriques pour les groupes contrôles et riches en graisses ont été de 3,34 et 4,85 kcal/g respectivement.

Après 6 semaines, les rats traités par LRR à 0,4 et 2% ont eu une augmentation de leur poids inférieure à l'autre groupe de rats ayant un régime riche en graisses. De même, on observe moins de cellules adipeuses chez les rats ayant reçu de la levure de riz rouge. Ces effets résultent de l'augmentation de l'activité lipolytique au niveau du tissu adipeux ainsi que la réduction du ratio alimentation/consommation d'énergie.

Les extraits de LRR ont montré des effets inhibiteurs sur la prolifération et la différenciation des préadipocytes. De même, *Monascus* a pu améliorer l'activité lipolytique dans les adipocytes matures ce qui est inversement corrélé avec la teneur en triglycérides des cellules.

D'autre part, la supplémentation en LRR a considérablement réduit le cholestérol total sérique, le taux de LDL, le ratio LDL/HDL ainsi que l'insuline sérique. Par ailleurs, l'utilisation de LRR à 2% a augmenté de façon significative le taux de HDL-Cholestérol.

Cette étude a donc pu mettre en évidence que la levure de riz rouge peut empêcher l'accumulation de graisses corporelles et peut permettre d'améliorer la dyslipidémie. Les effets anti-obésité du LRR découlent principalement de l'activité lipolytique et du pouvoir anorexigène de la levure de riz rouge. De plus, les extraits de LRR ont annulé la prolifération et la différenciation des cellules 3T3-L1 préadipocytes ce qui pourrait avoir contribué à l'inhibition de la formation d'adipocytes nouvelles ou à l'hyperplasie du tissu adipeux. [32]

Là encore, les résultats obtenus chez le rat sont très intéressants pour permettre de lutter contre l'obésité. Mais qu'en est-il chez l'Homme ? Est-ce qu'un traitement avec de la levure de riz rouge à 600mg par jour serait suffisant pour avoir un impact sur la prise de poids ? Il est opportun de vérifier si chez l'Homme, *Monascus purpureus* aurait également un rôle sur l'activité lipolytique, et sur la différenciation et la prolifération des adipocytes. De même, la levure de riz rouge aurait-elle un effet anorexigène chez l'Homme suffisant pour limiter la prise de poids voir réduire le poids ?

V. Autres propriétés pharmacologiques

A. Traitement de la maladie d'Alzheimer

Il a été observé que l'utilisation de monacoline K pourrait réduire la prévalence de la maladie d'Alzheimer chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie puisqu'un certain nombre de facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer serait lié au métabolisme du cholestérol. De même, des taux élevés de cholestérol dans le sérum ainsi que dans le cerveau seraient un facteur de risque de développer cette pathologie neurodégénérative. En outre, il semblerait que des doses élevées de lovastatine, en bloquant la formation de mévalonate, pourraient diminuer la progression de la maladie d'Alzheimer. Cependant, les mécanismes par lesquels les niveaux de cholestérol et de lovastatine exercent leur influence sont inconnus.

Le traitement consisterait à ne pas transformer le précurseur de la protéine amyloïde (APP) en protéine bêta-amyloïde (Ab) qui est le neurotoxique impliqué dans la maladie d'Alzheimer. Ces conclusions ont conduit à des essais cliniques, utilisant des statines chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Jusqu'à présent, il n'existe pas de preuves suffisantes pour suggérer l'utilisation de la lovastatine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Cependant, plusieurs études ont montré que le clivage de l'APP peut être modulé en modifiant les niveaux de cholestérol membranaire *in vitro*. [21]

Le professeur Tzu-Ming Pan et son équipe ont réalisé une étude sur *Monascus purpureus* montrant qu'elle aurait un impact sur la formation des protéines amyloïdes responsables de la maladie d'Alzheimer. Cette étude a été réalisée chez des hamsters chez lesquels la protéine amyloïde a été injectée au niveau de l'hippocampe ; de ce fait, ils étaient atteints de la maladie d'Alzheimer. Puis, ils ont comparé les capacités de mémoire et d'apprentissage de trois groupes de hamsters :

- Un groupe qui a été nourrit avec de la levure de riz rouge à raison de 151 mg / kg / jour dont 1,43 mg de monacoline K.
- Un groupe qui a été nourrit avec de la levure de riz rouge à raison de 755 mg / kg/ jour dont 7,15 mg de monacoline K.
- Un groupe témoin qui n'a pas reçu de levure de riz rouge.

Ces recherches ont conclu que les hamsters qui ont consommé de la levure de riz rouge sont plus intelligents que ceux du groupe témoin. En effet, ils sont capables de reconnaître et fuir le danger. Leur mémoire est également meilleure puisqu'ils sont capables de retrouver leur cible en un temps relativement court.

De plus, il a été observé, au niveau anatomique, que les plaques de dépôts amyloïdes sont nettement moins importantes chez les hamsters ayant consommé de la levure de riz rouge que dans le groupe témoin. [33]

L'équipe de recherche a pu constater que *Monascus purpureus* pourrait également améliorer la neuroprotection ainsi que la répression de la réponse inflammatoire et du stress oxydatif. En effet, les protéines beta-amyloïdes augmentent l'activité de l'acétylcholinestérase, les espèces réactives de l'oxygène ainsi que la peroxydation lipidique alors qu'elles diminuent le statut anti-oxydant total et l'activité de la superoxyde dismutase au niveau cérébral. Mais ces effets sont renversés par l'utilisation de levure de riz rouge et supérieurs à l'utilisation de la lovastatine seule. [34]

La levure de riz rouge jouerait un rôle de protection et de prévention de la fibrose des protéines amyloïdes et contribuerait à réduire les plaques de dépôts amyloïdes au niveau de l'hippocampe chez les hamsters. En outre, *Monascus purpureus* posséderait des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires. Ces éléments permettraient d'améliorer la capacité d'apprentissage ainsi que la mémoire. C'est ainsi que la LRR pourrait empêcher l'aggravation de la maladie d'Alzheimer causée par une hypercholestérolémie et les excès alimentaires.

D'après cette étude, le professeur Pan et son équipe ont fait remarqué que l'Homme n'aurait besoin que de deux grammes de LRR par jour pour rester en bonne santé.[33]

B. Traitement des maladies rénales

D'importants progrès ont été réalisés dans le traitement des maladies rénales progressives. Par ailleurs, les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase peuvent fournir une protection supplémentaire contre les maladies rénales caractérisées par une

inflammation et / ou une prolifération accrue des cellules épithéliales, comme c'est le cas dans la glomérulonéphrite rapidement progressive, ou encore par une prolifération accrue des cellules mésangiales survenant dans la néphropathie à IgA.

Les mécanismes d'action sous-jacents ne sont pas encore bien élucidés bien que des données récentes de la littérature indiquent que les statines peuvent affecter directement l'équilibre prolifération / apoptose, diminuer l'expression des chimiokines inflammatoires et moduler les messages cytogéniques médiés par la superfamille des GTPases Ras. [21]

Une étude réalisée par Gheith et al. sur l'hyperlipidémie associée à un syndrome néphrotique a pu mettre en évidence une réduction du cholestérol sérique de 28,8% à 6 mois et de 30,2% à 1 an grâce à l'utilisation de *Monascus purpureus*. Les résultats obtenus avec 600 mg de levure de riz rouge sont similaires à un traitement par fluvastatine (20 mg/jour). Une réduction significative de la protéinurie a été observée avec les patients traités par LRR contrairement au groupe témoin.

Dans le même sens, Hattori et al. ont rapporté une amélioration de la fonction rénale et de la protéinurie par aphérèse des LDL combinées avec de la pravastatine. Une étude réalisée sur plus de 2 ans impliquant la lovastatine versus placebo a suggéré, que malgré l'absence d'un effet significatif sur la protéinurie, la lovastatine a contrôlé la baisse de la fonction rénale, et en particulier au cours de la deuxième année.

Chan et al. ont mis en évidence que des patients traités par lovastatine ayant une bonne fonction rénale avant traitement, voient leur taux de filtration glomérulaire (DFG) amélioré au terme des 6 mois. [35]

Dans le traitement des maladies rénales concernées, la monacoline K pourrait être utilisée pour prévenir la dégradation de la clairance à la créatinine et ralentir ainsi la perte de la fonction rénale, notamment en cas de protéinurie. Son effet bénéfique ne dépend qu'en partie seulement de la diminution du taux lipidique sanguin.

C. Traitement des cancers

Deux études de cas-témoins impliquant plus de 10000 patients ont cherché à démontrer qu'il existait un lien entre l'utilisation de statines et l'incidence des cancers à des sites bien spécifiques. Cependant, ces études ont échoué. [21]

Or, nous savons que la synthèse du cholestérol est nécessaire pour la croissance tumorale, de même les activités de l'HMG-CoA reductase sont surexprimées dans les tumeurs du côlon. Une quantité croissante de preuves appuie l'idée que les statines, dont la lovastatine, peuvent inhiber la croissance cellulaire au niveau du côlon et auraient ainsi un rôle dans la prévention de ces cancers. Une étude a également pu révéler que la consommation de statines a pu réduire l'incidence du cancer du côlon de 47%.

Hong et al. ont réalisé une étude afin de déterminer l'effet de la levure de riz rouge sur la croissance des cellules HTC-116 et HT-29. Cette étude a montré que l'administration de LRR chez des individus hypercholestérolémiés, à une dose de 2400 mg/jour, a entraîné une baisse du cholestérol total de 18%, du LDL-C de 23% et des triglycérides de 15% ; ce qui correspond à une baisse équivalente avec une utilisation de lovastatine à 20 mg. Or à cette posologie, on a 0,4% de monacolines dont 5 à 7,5 mg de monacoline K. Par conséquent, il a été suggéré qu'avec l'utilisation de la levure de riz rouge, la monacoline K n'est pas le seul constituant à être actif sur la diminution du taux de cholestérol.

Les résultats suggèrent que la LRR a des effets sur la prolifération et l'apoptose qui sont indépendants de la monacoline K contenue dans la LRR. En effet, une matrice contenant d'autres analogues structuraux ainsi que d'autres substances dont des pigments, a été capable d'inhiber la prolifération cellulaire des cellules du cancer du côlon et stimuler l'apoptose. En effet, dans une autre étude, il a été rapporté que le pigment monascorubine inhibe la progression du cancer de la peau chez la souris, que ce soit en l'utilisant par voie orale ou en topique. L'effet anticancéreux des pigments a clairement été démontré dans cette étude puisque la fraction riche en pigments a montré une activité anti-prolifération et pro-apoptotique. Dans la présente étude, la LRR a inhibé la croissance des cellules du cancer du côlon indépendamment de l'expression de la cox2. Or, on sait que l'expression de la cyclo-oxygénase2 (cox2) est étroitement liée au processus inflammatoire et a un rôle

important dans la tumorigenèse colorectale. L'interaction entre les inhibiteurs cox2 et les statines a été démontrée dans les cellules du cancer du côlon (côlon-26 et CMT-93) et de l'intestin grêle de souris. Cependant, certaines réactions différentes ont été observées selon les traitements. Par exemple, l'apoptose est induite par la LRR dans les cellules HCT-116 mais pas dans les cellules HT-29. La prolifération cellulaire a été diminuée par la fraction de monacoline K libre dans les deux lignées mais elle a été plus faible avec les cellules HT-29. Ces résultats suggèrent qu'avec ou sans expression de la cox2, les lignées cellulaires peuvent provoquer des réponses différentes vis-à-vis de la lovastatine et de la levure de riz rouge. Ces effets devraient encore être étudiés.

La levure de riz rouge a montré *in vitro* des effets sur l'inhibition de la prolifération et la stimulation de l'apoptose dans les cellules humaines de cancer de côlon par des mécanismes impliquant la monacoline K et un pigment rouge de la LRR. Les multiples effets de LRR *in vitro* suggèrent une enquête plus approfondie chez les modèles animaux et chez l'Homme. [37]

D. Traitement des fractures osseuses

La différenciation ostéogénique lors d'une fracture osseuse est régulée par une protéine morphogénétique osseuse. L'activation de ces protéines, en particulier la bone morphogenic protein-2 promoteur ou BMP-2, est médiée par les statines. En effet, l'utilisation de levure de riz rouge, en inhibant la formation de mévalonate, pourrait augmenter le nombre de cellules osseuses.

Les protéines morphogéniques osseuses (BMP) sont des régulateurs importants dans la différenciation ostéogénique au cours des réparations des fractures osseuses. Wang et al ont démontré que la BMP-2 causerait l'engagement et la différenciation de plusieurs de lignées de cellules souches en ostéoblastes. Dans une étude de Mundy et al tentant de découvrir de nouvelles molécules capables d'induire l'expression des gènes de BMP-2, ils ont constaté que les statines sont les seuls composés capables d'accroître l'expression du gène BMP-2. Cette étude a utilisé de la levure de riz rouge chez des lapins présentant des anomalies osseuses. Au niveau de la fracture, il a été greffé une matrice chez certains lapins contenant

uniquement du collagène et chez d'autres une matrice contenant du collagène et de la LRR.

Chez le lapin greffé avec l'extrait de matrice de collagène LRR, un nouvel os a été formé et l'interface os hôte/greffe tend à croître à travers l'anomalie. L'intégration de la levure de riz rouge et de collagène avec l'os receveur a été caractérisée par l'apparition de nouvel os. Aucun cartilage n'a été retrouvé. L'observation microscopique a montré que le nouvel os s'est formé autour de la matrice de collagène et qu'il tendait à fusionner avec cette dernière. Chez le lapin contrôle, peu d'os a été formé au niveau de l'interface os hôte/greffe. On a juste pu retrouver du collagène au niveau du centre de la brèche. Chez ces lapins, l'anomalie a été guérie par la formation d'un tissu fibreux qui a comblé la faille.

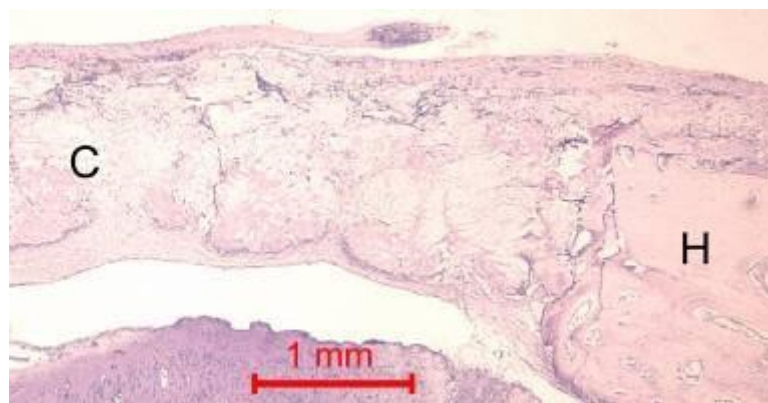


Figure 14 : Microphotographie (x40) à J14 d'une anomalie osseuse greffée avec une matrice de collagène seul. Pas de nouveau tissu osseux formé. H : Os hôte, C : Matrice de collagène.

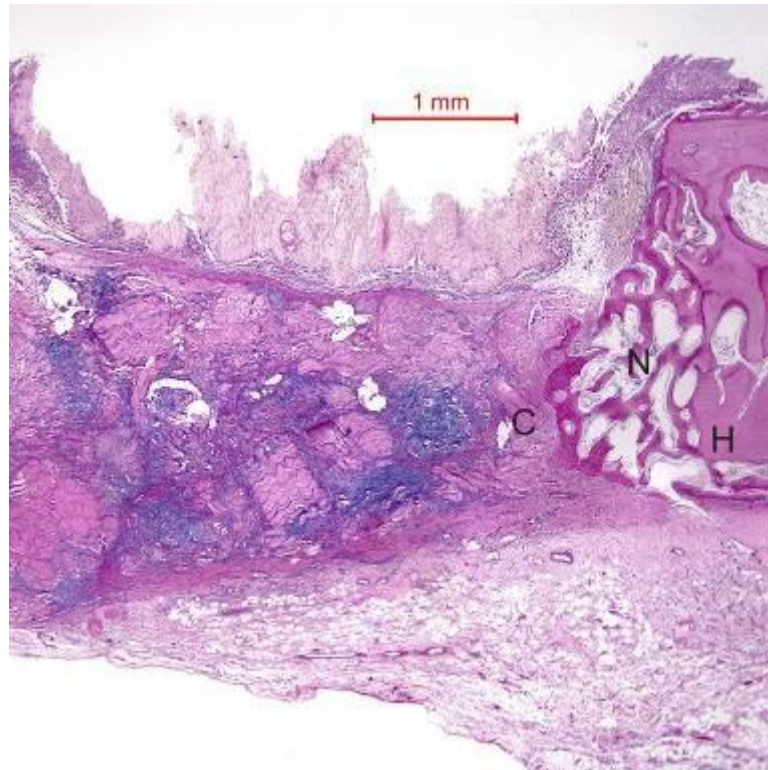


Figure 15 : Microphotographie (x40) à J14 d'une anomalie osseuse greffée par une matrice de collagène mélangée à de la levure de riz rouge. Du nouvel os (N) a été formé.

L'étude a démontré que la levure de riz rouge pouvait accroître la formation osseuse localement de 308% en 14 jours chez le lapin. Une seconde étude a montré que l'activation de BMP-2 a été médiée par les statines en inhibant la HMG-CoA réductase. Ceci suggère que l'on peut accroître la formation osseuse en inhibant l'HMG-CoA réductase ce qui favoriserait l'expression du gène BMP-2.

En comparaison avec le contrôle, le traitement des anomalies osseuses avec l'extrait de levure de riz rouge a démontré améliorer la formation de nouvel os. L'extrait de levure de riz rouge sur la formation osseuse pourrait ne pas être spécifique puisqu'aucun accroissement des protéines totales n'a été observé. Il est à confirmer si seules les statines présentent dans *Monascus* sont les principaux agents ostéogéniques. Le mécanisme d'action reste à étudier.

De même, une précédente étude a indiqué que différents marqueurs tels que l'ALP (la phosphatase alcaline) et l'ostéopontine ont montré une augmentation, puis

une diminution de leur expression lors de différentes étapes de la synthèse osseuse. L'ALP est présent dans les cellules osseuses dans leur état basal. Seulement de puissants agents ostéogéniques peuvent augmenter considérablement l'activité de l'ALP dans ces cellules.

Les résultats suggèrent que l'effet de la levure de riz rouge peut être dose-dépendant et que la baisse de l'activité de l'ALP à 48 heures et 72 heures peut être le résultat de l'augmentation de la prolifération cellulaire compensant ainsi la diminution de l'activité de la phosphatase alcaline.

L'extrait de LRR sur la formation osseuse suggère que l'inhibition de l'HMG-CoA réductase dans la voie du mévalonate peut augmenter les cellules osseuses. D'autres études sur cette voie ainsi que sa relation sur la formation osseuse peuvent aider à révéler certaines des actions biochimiques de la LRR et son utilisation potentielle dans le traitement des défauts osseux ainsi que l'ostéoporose. [38]

VI. Contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

Pour la sécurité d'emploi de la levure de riz rouge comme pour l'utilisation de tout produit à base de plantes, il est important de garder à l'esprit que les produits contiennent des substances actives, par conséquent, ils nécessitent quelques précautions d'emploi.

A. Contre-indications

Les monacolines représentent la base de l'utilisation de la levure de riz rouge pour leurs effets inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Bien que contenant une faible quantité de statines, la levure de riz rouge présente donc potentiellement les mêmes contre-indications que les statines de synthèse. Par conséquent, l'utilisation de *Monascus purpureus* est contre-indiqué :

- chez la femme enceinte ou allaitante,
- chez les personnes de moins de 18 ans,
- en cas d'insuffisance hépatique,
- en cas d'insuffisance rénale,
- en cas d'hypersensibilité aux statines,
- en cas de taux anormalement élevé des transaminases. [2]

De même, la levure de riz rouge est contre-indiquée chez les personnes ayant des troubles de la coagulation et traitées par des anti-coagulants. Elle contient des monankarines qui sont des dérivés pyrano-coumarine. La présence de ces monankarines pourrait entraîner des hémorragies.

B. Précautions d'emploi

L'arrêt d'un traitement par statines supprime en quelques jours l'ensemble du bénéfice pléiotropique, et ce, indépendamment de la remontée des taux de lipides plasmatiques. Il expose donc à un risque coronarien aigu.

De même, l'arrêt d'un traitement par la levure de riz rouge induit rapidement un phénomène de rebond inflammatoire et ce indépendamment de la variation des paramètres lipidiques. En effet, le taux de CRP remonte dès le premier jour d'arrêt d'un traitement par Xuezhikang®, et ce, pendant 7 jours après l'arrêt du traitement. On observe le plus haut taux de CRP le troisième jour. Les taux moyens de CRP augmentent de 11, 65, 128, 103 et 101 % aux premier, deuxième, troisième, septième et quatorzième jours. Le taux de CRP du troisième jour est même 20 % supérieur à celui du groupe placebo.

L'arrêt du traitement par la LRR ne modifie les profils plasmatiques qu'à partir du quatorzième jour après l'arrêt du traitement.

Il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre le rebond inflammatoire et la variation du profil lipidique après arrêt du traitement. Le mécanisme d'élévation de la CRP n'est pas élucidé. Cependant, l'augmentation de la CRP après l'arrêt du traitement par la levure de riz rouge pourrait être associée à une augmentation de la réponse inflammatoire et de l'activité fibrinolytique.[9]

La prise de compléments alimentaires est souvent considérée par les utilisateurs comme la prise d'un traitement ponctuel et anodin. Or, l'arrêt d'un traitement par LRR devait être discuté avec son médecin traitant au vu du risque d'accident coronarien aigu. Il faudrait même aller plus loin, la levure de riz rouge remplace la prise de statines ; les traitements par statines sont sensés se prendre au long cours et ne pas être arrêtés, il devrait en être de même pour la levure de riz rouge. En effet, l'arrêt pourrait occasionner un risque d'accident coronarien, il serait même plus dangereux de prendre de la levure de riz rouge occasionnellement que pas du tout.

C. Interactions médicamenteuses

La monacoline K étant une statine naturelle, elle est donc métabolisée par le cytochrome CYP3A. Du fait de son activité, elle présente les mêmes toxicités que la prise de statines de synthèse. Il est donc recommandé d'être prudent quant aux inhibiteurs enzymatiques qui peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de la levure de riz rouge. De nombreuses interactions sont donc possibles avec :

- La ciclosporine,
- Les antifongiques (itraconazole, kétoconazole...),
- Les macrolides à l'exception de la spiramycine,
- Les inhibiteurs de protéase utilisés dans le traitement du sida (ritonavir,...),
- Le jus de pamplemousse.

Il est donc nécessaire de ne pas utiliser la levure de riz rouge avec ces médicaments car en augmentant la concentration plasmatique de monacoline K, on augmente aussi le risque d'avoir des effets indésirables, voir de toxicité.

De même, la levure de riz rouge est contre-indiquée avec l'utilisation des statines car cela reviendrait finalement à prendre une trop grande quantité de statines et d'avoir des risques de surdosage et par conséquent de toxicité. [2]

Pour finir, du fait de la présence de monankarines, les effets de la levure de riz rouge pourraient s'ajouter à ceux des médicaments anticoagulants. La prise de levure de riz rouge est donc contre-indiquée avec tout traitement anticoagulant.

VII. Toxicité

A. Toxicité musculaire

Les effets indésirables musculaires sont ceux les plus souvent rencontrés lors de l'utilisation des inhibiteurs d'HMG-CoA réductase. Ces effets indésirables peuvent aller de la simple douleur musculaire jusqu'à la rhabdomyolyse. Cette toxicité est évaluée par le dosage des CPK (créatine phosphokinase). L'augmentation des CPK est un signe de pathologie musculaire.

Il a également été démontré que l'utilisation d'HMG-CoA réductase, outre son effet sur le mévalonate, diminue également la production d'ubiquinone ou coenzyme Q10. C'est cette diminution qui est aujourd'hui considérée comme une des principales causes de toxicité musculaire. Yang et *al.* ont mis en évidence une diminution importante des taux de Coenzyme Q10 cardiaque et hépatique chez des rongeurs traités par de très fortes doses de levure de riz rouge (5 g/kg). L'utilisation d'une dose de 1 g/kg a montré une diminution beaucoup plus modérée du taux de Coenzyme Q10. [9] D'après son mécanisme d'action, la levure de riz rouge pourrait induire une toxicité musculaire. Or, en réalité, elle a montré une très bonne tolérance musculaire. Peu de cas de toxicité musculaire sont relatés dans la littérature. En effet, d'après l'expérience de Yang, pour avoir une diminution du Coenzyme Q10, il faudrait utiliser de la LRR à 1 g/kg ce qui reviendrait à prendre au moins 60 g de LRR pour un individu de 60 kg. Sachant que la plupart des produits commercialisés contiennent en moyenne 600 mg de levure de riz rouge, soit environ 1% de la dose nécessaire pour observer une nette diminution de l'ubiquinone.

Comme vu précédemment, la levure de riz rouge présente une bonne tolérance musculaire, cependant, aucune donnée clinique n'existe sur la tolérance de *Monascus purpureus* à moyen ou long terme. Seuls quatre cas de toxicité ont été rapportés jusqu'à présent dont un cas de rhabdomyolyse.

D'après Vercelli et *al.*, un homme de 76 ans traité pendant quatre ans par des statines s'est vu contraint d'arrêter son traitement hypocholestérolémiant suite à des douleurs musculaires. En effet, ses taux de CPK étaient de 3000 UI/L. Six mois plus tard, cette faiblesse musculaire s'est améliorée, cependant les taux de CPK étaient alors de 3700 UI/L. Une biopsie a été réalisée montrant une atrophie musculaire.

Le patient a ensuite admis prendre de la levure de riz rouge depuis trois mois. Le médecin a tout de suite fait arrêter la prise de la LRR au patient. Ses douleurs musculaires se sont alors améliorées et le taux de CPK est alors redescendu à 1000 UI/L trois mois après l'arrêt de levure de riz rouge.

Selon Smith et *al.*, un cas de myopathie associé à la prise de levure de riz rouge a été décrit chez un homme de 50 ans. Il avait consulté son médecin traitant suite à des douleurs musculaires et articulaires qui persistaient depuis deux mois. A l'auscultation, il avait le corps complètement endolori, une faiblesse musculaire au niveau des membres supérieurs ainsi qu'une raideur au niveau du bas du dos. Ses taux de CPK étaient de 358 UI/L et il n'avait aucun antécédent de myopathie.

Au cours de la discussion, la patient a dit ne prendre comme médicament uniquement du ginseng, de la levure de riz rouge ainsi que du rofécoxib (vioxx®). Les symptômes musculaires sont apparus 4 semaines après avoir commencé à prendre de la levure de riz rouge, puis il a ensuite pris du vioxx® pour soulager ses douleurs.

Trois semaines après l'arrêt de ces produits il ne présentait plus de douleurs musculaires et son taux de CPK avait chuté à 179 UI/L. Seulement huit mois plus tard, il a réutilisé de la levure de riz rouge et a vu son niveau de CPK augmenté jusqu'à 212 UI/L.

Un autre cas de myopathie symptomatique a été rapporté par Mueller. Il s'agit là d'une femme de 61 ans présentant une hyperlipémie. Elle a alors été traitée par simvastatine à raison de 20 mg par jour. Elle prenait en plus comme traitement de l'estradiol sous forme de patch transdermique dosé à 0,05 mg/semaine ainsi que 81 mg d'aspirine et un complexe multivitaminique. La patiente était par ailleurs en bonne santé, tant au niveau symptomatique, qu'au niveau de ses paramètres biologiques.

Après quatre mois de traitement, la simvastatine est augmentée à 40mg par jour et à ce stade les CPK étaient à 189 UI/L. En l'espace d'un mois, des myalgies diffuses

s'installent et les CPK augmentent à 451 UI/L. La simvastatine est aussitôt arrêtée. Les symptômes disparaissent et les CPK redescendent à 170 UI/L.

Peu de temps après, la patiente a utilisé de la levure de riz rouge à raison de 600mg et ce deux fois par jour. S'en sont suivis trois mois plus tard des douleurs musculaires diffuses et un taux de CPK augmenté à 475 UI/L. Ce traitement a été abandonné, les symptômes ont disparu et le taux de CPK est retombé à 122 UI/ML.

Un seul cas de rhabdomyolyse a été décrit jusqu'à présent par Prasad et *a/*. Il s'agit d'un jeune homme de 28 ans, greffé du rein qui a développé une rhabdomyolyse après la prise de levure de riz rouge. Les CPK étaient alors élevées à 1050UI/L ; une seconde évaluation a montré qu'elles étaient à 2600UI/L. Au cours de l'interrogatoire, il a déclaré utiliser de la levure de riz rouge depuis deux mois pour réduire son taux de cholestérol. A l'arrêt, le taux de CPK est chuté à 600UI/L sous deux semaines et il est resté cliniquement asymptomatique.

Il a également précisé prendre de la ciclosporine pour prévenir le rejet de greffe. En effet, comme il s'agit d'un inhibiteur du cytochrome P450 3A4 connu, il est probablement à l'origine de l'élévation des concentrations sériques de levure de riz rouge en inhibant son métabolisme. [39]

Il est important de noter que la levure de riz rouge ne peut pas être utilisée chez tout le monde puisqu'elle peut entraîner des effets indésirables musculaires graves. Il est important de dire aux patients souhaitant traiter leur hypercholestérolémie avec de la levure de riz rouge, qu'il ne s'agit que d'une alternative naturelle aux statines de synthèse. En effet, la levure de riz rouge n'est pas dénuée de toxicité musculaire. Par conséquent, il est important de ne pas l'utiliser chez les personnes ayant déjà eu des lésions musculaires induites par les statines. De même, il faut faire attention avec les inhibiteurs enzymatiques puisqu'ils augmentent sa concentration plasmatique, et donc sa toxicité.

B. Toxicité hépatique

L'utilisation de médicaments ou de substances actives peut entraîner une hépatotoxicité. En effet, le foie est un organe clé dans le métabolisme des médicaments. Les médicaments eux-mêmes ou leurs métabolites peuvent être à l'origine de cette toxicité. La prise de statines est connue pour être responsable de l'augmentation des marqueurs hépatiques. Au-delà d'un certain seuil, il est nécessaire d'arrêter le traitement. La LRR contient de la monacoline K qui est une statine naturelle; il est donc important de s'assurer de l'absence de toxicité hépatique lors de son utilisation.

Peu d'études ont été réalisées sur la toxicité hépatique de *Monascus purpureus*. Une étude de quatorze jours chez des patients présentant un angor stable traité par Xuezhikang® à des posologies de 1200 mg ou 2400 mg n'a pas montré de variations des taux d'enzymes hépatiques: la glutamine pyruvique transaminase GPT, la glutamine oxaloacétique transaminase GOT ainsi que la lactate déshydrogénase LDH n'ont pas été modifiées.

De même, le traitement par Cholestin® chez des patients n'a pas mis en évidence de variations des enzymes ASAT, ALAT, γ -GT et LDH.

Une étude a été menée chez des rats présentant une hépatomégalie et traités par Xuezhikang®. Les résultats obtenus n'ont pas montré d'aggravation de leur hépatomégalie néanmoins elle ne s'est pas non plus aggravée. De plus, les taux de transaminases ont été significativement améliorés.[9]

Les résultats obtenus montrent que la levure de riz rouge n'induit pas de toxicité hépatique. Cependant, comme dit précédemment, il n'existe que très peu d'études réalisées sur l'absence d'hépatotoxicité. De plus, les études réalisées sont faites sur des durées très brèves donc on ne connaît pas sa toxicité hépatique à long terme. Davantage d'investigations à ce sujet sont nécessaires pour conclure sur l'absence de toxicité hépatique de la LRR.

Par ailleurs, une étude a montré une action protectrice de la levure de riz rouge vis-à-vis de la toxicité hépatique. Ces recherches ont été réalisées chez des rats qui ont été intoxiqués au paracétamol. Or, on sait que ce médicaments est celui qui a la plus forte hépatotoxicité ; elle se traduit par une nécrose hépatique. C'est le

métabolite réactif N-acétyl-p-benzoquinone-imine (NAPQI) qui est responsable de cette toxicité. En temps normal, le NAPQI est détoxifié par conjugaison avec le glutathion (GSH). Or, en cas d'intoxication au paracétamol, le NAPQI pourrait se lier à la GSH S-transférase et aussi entraîner une hausse de son activité.

Dans cette étude, il a été démontré que la GSH S-transférase microsomale est augmentée de 176% par un traitement au paracétamol, cependant elle n'est pas diminuée lors d'un prétraitement par la levure de riz rouge. Or, il a été rapporté que la GSH S-transférase est également libérée dans le sérum lors des dommages hépatiques. Il est probable que la GSH S-transférase cytosolique ait été libérée dans le sérum par les lésions hépatiques induites par le paracétamol et que le prétraitement par la LRR ait déprimé cette libération. De plus, la peroxydation lipidique a également été diminuée par le traitement de manière dose-dépendante. Il en est de même pour le DPPH.

Lorsque la LRR seule a été administrée chez les rats, il n'y a pas eu d'effets significatifs sur le sérum et les paramètres hépatiques excepté une diminution de 85% de l'activité de l'aniline hydroxylase. Par ailleurs l'activité de l'aniline hydroxylase est inhibée *in vitro* dans les microsomes par un prétraitement par la LRR, montrant que la LRR peut inhiber le cytochrome P450 à la fois *in vitro* et *in vivo*. En considérant que le métabolite réactif NAPQI est produit via le cytochrome P450, l'effet inhibiteur de la LRR sur l'activité du cytochrome P450 peut être bénéfique pour la prévention des lésions hépatiques induites par le paracétamol.

En conclusion, il est suggéré que la levure de riz rouge protège contre les lésions hépatiques induites par le paracétamol. D'une part en diminuant l'action du radical DPPH ainsi que par une action antioxydante où les espèces réactives de l'oxygène formées induisent des lésions hépatiques. Et d'autre part, par l'inhibition du cytochrome P450, conduisant ainsi à une production réduite de métabolites toxiques du paracétamol ce qui entraîne un effet préventif vis-à-vis les lésions hépatiques induites par le paracétamol. [40]

C. Toxicité fœtale

L'utilisation de *Monascus purpureus* entraînerait une toxicité fœtale. Peu d'études ont été menées pour évaluer la toxicité fœtale de la levure de riz rouge. Il a néanmoins été mis en évidence des malformations embryonnaires ainsi que la mort embryonnaire chez des poulets. Ce sont les pigments contenus dans la LRR qui seraient responsables de cette toxicité ; il s'agit notamment de la monascorubramine, la rubroprunctatine, la monascine et l'anakaflavine.

Les homologues C₅H₁₁ rubroprunctamine et monascine ont montré un effet tératogène contrairement aux formes C₇H₁₅. [26]

A l'heure actuelle, peu d'études ont été menées sur la toxicité fœtale et vu les effets obtenus chez certains modèles animaux, il est recommandé de ne pas utiliser la levure de riz rouge au cours de la grossesse comme nous l'avons vu précédemment.

D. Manifestations allergiques

Comme pour l'utilisation des médicaments, les compléments alimentaires peuvent être responsables de réactions allergiques non négligeables. La plus grande prudence est recommandée quant à l'utilisation de ces compléments alimentaires bien que seulement deux cas de réaction allergique à la levure de riz rouge aient été décrits dans la littérature.

Il s'agit d'un boucher de 26 ans qui a développé une réaction anaphylactique sévère. Ses symptômes allaient de simples éternuements avec rhinite et conjonctivite. Puis s'en est suivi un prurit généralisé allant jusqu'à un urticaire étendu combiné avec une dyspnée et Œdème de Quincke. La réaction est apparue alors qu'il préparait des saucisses contenant de la levure de riz rouge. Le traitement en urgence a nécessité l'utilisation de corticoïdes en intraveineux, de la théophylline, des antihistaminiques et des β₂-mimétiques inhalés. Pour le diagnostic, des prick-tests ont été effectués. Seuls ceux réalisés avec *Monascus purpureus* et la levure de riz rouge utilisée par le boucher se sont révélés positifs. Les examens approfondis ont confirmé la présence d'une allergie médiée par des immunoglobulines E

spécifiques de *Monascus purpureus*. C'est le seul cas de réaction anaphylactique dû à la levure de riz rouge relaté dans la littérature.

De même, un patient a développé un rash cutané après traitement par Cholestin®. Il a été traité par une association de prednisolone et d'antihistaminique et tout est rentré dans l'ordre.[9]

Ces deux cas mettent en évidence l'importance d'une évaluation de tout allergène alimentaire. Bien qu'il n'y ait eu que deux cas décrits, la plus grande prudence est recommandée. Par ailleurs, depuis les débuts de son utilisation *Monascus purpureus* a certainement été responsable d'autres réactions allergiques. Cependant, peu de cas sont relatés. En effet, cela ne fait qu'une vingtaine d'années que l'on montre un réel intérêt pour la levure de riz rouge.

VIII. Comparaison par rapport à d'autres plantes hypocholestérolémiantes

A. Le guggul

Le guggul ou *Commiphora mukul* appartient à la famille des Burséracées. C'est un arbuste qui est utilisé depuis des milliers d'années. Il est connu dans les pays de l'Inde, du Pakistan et du Bangladesh pour traiter notamment l'hypercholestérolémie et l'athérosclérose.

Le principe actif responsable de ses activités a été isolé; il s'agit de la guggulstérone.

Cette molécule agirait comme un antagoniste des récepteurs farnésoides X (FXR). Ces récepteurs contrôlent l'augmentation de l'enzyme hépatique 7- α -hydroxylase (CYP7A) qui régule elle-même la production d'acides biliaires issus du métabolisme du cholestérol. Le guggul en agissant comme antagoniste des FXR régulerait l'augmentation de CYP7A ce qui faciliterait à son tour le catabolisme du cholestérol en acides biliaires. [42] De plus, une autre étude a montré que la guggulstérone régulerait la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP) qui permet l'élimination des métabolites du cholestérol et des sels biliaires. L'activité hypolipémiante de la guggulstérone serait due à l'antagonisme des FXR ainsi qu'à la régulation de la BSEP.

Pour lutter efficacement contre l'athérosclérose, le guggul aurait en plus de ces effets hypocholestérolémiants, des effets anti-inflammatoires. En effet, la guggulstérone serait capable d'inhiber l'activation du facteur nucléaire kappa B (NF-kappa B) qui régule la réponse inflammatoire. [41]

Comme nous venons de le voir, il a donc été démontré que le guggul exerce des activités hypocholestérolémiante et anti-inflammatoire qui permettent de lutter contre les maladies cardiovasculaires. On retrouve également ces activités avec l'utilisation de la levure de riz rouge cependant ces effets sont dus à des mécanismes différents puisque l'effet hypocholestérolémiant est dû à l'inhibition de l'HMG-CoA réductase qui va bloquer la synthèse du cholestérol. Quant à l'effet anti-

inflammatoire de la LRR, il se ferait au niveau de l'interleukine 6, de l'endothéline 1 et du TNF α , qui se trouvent diminués avec l'utilisation de la levure de riz rouge.

Le mode d'action du guggul sur l'hypercholestérolémie est bien connu. Une étude a été réalisée pour s'assurer de son efficacité sur les populations occidentales. Cette étude a été réalisée par des chercheurs américains, ils ont testé Guggulipid®, un complément alimentaire à base de guggul, commercialisé aux Etats-Unis, chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie modérée et ayant une alimentation occidentale. Etonnamment, les résultats ont montré que Guggulipid® a eu tendance à augmenter le LDL-C et à diminuer le HDL-C.

Des analyses secondaires ont été réalisées chez des patients présentant un taux élevé de LDL-C. Il a pu seulement être mis en évidence une diminution modeste des niveaux de triglycérides à jeun. Cette constatation est d'ailleurs confirmée par la littérature qui montre que Guggulipid® réduirait les taux de triglycérides de 12 à 24% chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et d'hypertriglycémie.

Dans les cas favorables, le taux de LDL-C peut être diminué de l'ordre de 18% ce qui est nettement inférieur à ce qui a été décrit dans les populations indiennes ; le taux de LDL-C était diminué de 60 à 80%. Ces différences peuvent résulter de la différence de régime alimentaire. En effet, dans les études réalisées en Inde, les patients ont consommé moins de lipides et plus de fibres que ceux présents dans l'étude américaine. Les différences observées pourraient également être dûes à la génétique qui pourrait affecter le métabolisme des lipides.

Ces résultats suggèrent donc que le guggul ne réduit pas les niveaux de cholestérol sériques chez l'Homme ayant un régime alimentaire occidental. [42]

L'utilisation du guggul chez les populations occidentales n'a eu aucun effet sur les taux de cholestérol. Au contraire, l'étude menée aux Etats-Unis a montré une augmentation des taux de LDL-C. L'utilisation du guggul s'avère inefficace dans les pays développés. Cependant, nous ne connaissons pas les doses de guggul utilisées pour cette étude. Elles étaient peut-être moins importantes que celles utilisées dans les études indiennes. De même, il se pose la question de la concentration en guggulstérone présente dans la plante utilisée, était-elle suffisamment concentrée ? Cette interrogation intervient souvent au niveau de

l'utilisation des compléments alimentaires puisqu'il n'y a pas de normalisation au niveau des principes actifs. Pour conclure, bien que le mode d'action du guggul sur l'hypercholestérolémie soit connu, il ne semble pas être efficace contrairement à la levure de riz rouge.

B. Le soja

Le soja est une légumineuse largement consommée dans le monde, en particulier dans les pays asiatiques. Il existe deux types de soja :

- le soja jaune ou *glycina max* qui appartient à la famille des Fabacées,
- et le soja vert ou *phalseolus mungus*, qui, appartient lui aussi à la famille des Fabacées.

Seul le soja jaune posséderait des propriétés hypocholestérolémiantes. De nombreuses études ont été réalisées sur les propriétés hypocholestolémiantes du soja grâce à l'existence d'une moindre prévalence des maladies cardiovasculaires dans les populations asiatiques.

Dans une méta-analyse, Anderson a repris 38 études portant sur l'effet de la consommation de protéines de soja sur les lipides. En moyenne, une consommation de 47 g par jour de protéines de soja, en substitution des protéines animales, diminuerait le cholestérol total, le LDL-C et les triglycérides respectivement de 9,3 %, 12,9 % et 10,5 %. Cependant, le soja n'aurait pas d'effet sur le HDL-C. Les résultats étaient d'autant plus importants que le niveau de cholestérol était élevé.

Les mécanismes physiopathologiques impliqués ne sont pas connus. De même, le ou les molécules responsables de ces effets ne sont pas connus. Néanmoins, on suppose que les phyto-estrogènes pourraient être en partie responsable de cette action, et notamment les isoflavones. Leurs effets hypocholestérolémiants pourraient s'expliquer par un effet agoniste estrogénique lié à leur analogie structurale avec l'estradiol.

L'efficacité des isoflavones sur le cholestérol a été étudiée par Crouse et al. Les recherches ont été menées chez des patients ayant une hypercholestérolémie modérée, en leur apportant des quantités variables d'isoflavones pendant 9

semaines, en complément d'un régime hypocholestérolémique. L'apport journalier en isoflavones était de 3, 27, 37 ou 62 mg. Il a été observé une baisse de 6 % du LDL-C dans le groupe ayant consommé le plus d'isoflavones. Il n'y a en revanche pas eu d'impact sur le LDL-C chez les groupes ayant eu 3 et 24 mg d'isoflavones. Dans le groupe consommant 37 mg, il a été observé une baisse du LDL-C allant jusqu'à 8 % mais seulement chez les patients ayant des taux initiaux de cholestérol élevés. Les taux de HDL-C et de triglycérides sont restés inchangés avec l'utilisation des isoflavones.

De même, Wangen a étudié chez les femmes ménopausées normocholestérolémiques ou ayant une hypercholestérolémie modérée, l'effet d'une consommation quotidienne de 85 g de protéines de soja contenant une forte (132 mg) ou une faible (65 mg) quantité d'isoflavones pendant 93 jours. L'effet hypocholestérolémiant n'existait qu'avec la plus forte quantité d'isoflavones avec une baisse du LDL-C de 65 %. Il n'y a pas d'effet significatif sur le HDL-C ni sur les triglycérides. [17]

L'effet des isoflavones est très controversé puisqu'elles ne font pas systématiquement baisser le LDL-C. D'autres composants du soja pourraient donc être impliqués.

Comme il a été montré, la consommation de soja a un rôle protecteur vis-à-vis des maladies cardiovasculaires car cela permet de faire baisser les taux de cholestérol total, de LDL-C et de triglycérides. Cependant, on observe aucune augmentation des taux de HDL-C. Comparativement à la LRR, la consommation de soja bien qu'ayant un effet bénéfique sur le bilan lipidique n'est pas aussi efficace. En effet, le cholestérol total est diminué de 9,3% contre 13 à 44% avec la LRR. Il en est de même pour le LDL-C 12,9% pour le soja versus 5 à 32% pour la LRR. Quant aux triglycérides, la réduction est de l'ordre de 10,5% pour le soja contre 7 à 38% pour la LRR. De plus, il n'a pas été démontré d'effet sur le HDL-C qui peut augmenter de 2 à 22%. Et pour finir, des études n'ont montré aucune modification du bilan lipidique. La LRR aurait donc un effet plus bénéfique sur le bilan lipidique car les taux de cholestérol total, LDL-C et triglycérides sont diminués de manière

significative. De même pour le HDL-C qui est augmenté. Pour finir, les études réalisées ont toujours montré une réelle efficacité sur le bilan lipidique.

C. L'ail

L'ail ou *allium sativum* appartient à la famille des Liliacées. Elle est utilisée depuis des siècles, et reconnue pour ses propriétés thérapeutiques et médicinales depuis l'Egypte ancienne. Cet aliment est très utilisé dans les pays du bassin méditerranéen. Il protégerait d'ailleurs les populations contre l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires.

Afin d'élucider, le rôle de l'ail dans la prévention de l'athérosclérose, un grand nombre d'études ont mis en avant ses effets sur le cholestérol sérique, le LDL-C, le HDL-C et les triglycérides. Bien qu'il n'y ait pas de standardisation des préparations d'ail, des dosages ou des périodes de traitement, la plupart des résultats suggèrent que l'utilisation de l'ail réduit les niveaux de cholestérol et de triglycérides chez les patients ayant une hyperlipidémie.

Des essais contrôlés randomisés réalisés chez l'Homme ont indiqué que la réduction du cholestérol total et des triglycérides avec un traitement à base d'ail diminuait dès un mois et persistait pendant au moins 6 mois. Le traitement avec une dose d'ail de 900 mg / jour a entraîné une réduction du LDL-C à partir de 12 semaines de traitement, mais n'a eu aucun effet sur le HDL-C et les triglycérides. Par ailleurs, une étude contrôlée, randomisée en double aveugle, avec 2 semaines de traitement à 600 mg d'ail par jour n'a pas baissé les lipides sériques. Cependant, il y avait des preuves que l'oxydation des lipoprotéines était diminuée et que c'est ce qui pourrait contribuer à l'effet bénéfique de l'ail vis-à-vis de l'athérosclérose.

Des doses quotidiennes de 900mg de poudre d'ail pendant 12 semaines chez les patients atteints d'hyperlipoprotéinémie primaire ont entraîné une réduction significative du cholestérol total, du LDL-C et des triglycérides, ainsi qu'une diminution du HDL-C. En revanche, un certain nombre d'études contrôlées ont montré que les propriétés hypolipémiantes de préparation d'ail étaient moins évidentes. Un essai contrôlé et une méta-analyse sur l'utilisation de la poudre d'ail dans le traitement de l'hyperlipidémie modérée a montré qu'il était moins efficace

dans la réduction du cholestérol total. Une étude croisée en double aveugle sur des sujets avec hypercholestérolémie légère à modérée a révélé qu'il n'y avait pas d'effet significatif de l'ingestion de l'ail sur le cholestérol plasmatique, les taux de LDL-C, HDL-C et les triglycérides. Un manque d'efficacité de l'ail séché sur les lipides sanguins, les apolipoprotéines et les paramètres de la coagulation du sang chez les patients atteints d'hyperlipoprotéïnémie a également été rapporté. Dans un essai randomisé en double aveugle, le traitement avec 900 mg de Kwai® (poudre d'ail séchée commercialisée) chez les patients atteints d'hypercholestérolémie modérée n'a pas affecté les marqueurs de l'oxydation des lipoprotéines, la lipoprotéine a ou la sous-fraction du LDL-C.

La divergence des résultats dans les différentes études peut être dûe à des différences de concentrations de composés soufrés dans les différentes préparations d'ail.

Dans les études animales, l'allicine, un constituant actif de l'ail, a montré un effet bénéfique sur le profil lipidique du sérum des lapins ayant une hyperlipidémie. Chez les espèces aviaires, l'alimentation avec l'extrait d'ail, la pâte et l'huile ont conduit à une diminution significative du niveau des enzymes impliquées dans les voies métaboliques du cholestérol : l'hépatohydroxy-3-méthylglutaryl-CoA réductase (83 %), le cholestérol 7 alpha-hydroxylase (51 %), l'acide gras synthase (29 %) et les pentoses-phosphate (39 %). De même, le cholestérol total a été réduit ainsi que le LDL-C et les triglycérides mais on n'observe pas de modification du HDL-C. Ainsi, le mécanisme hypocholestérolémiant est effectif au niveau de la suppression de la biosynthèse du cholestérol.

Dans une étude sur les propriétés hypolipémiantes de l'ail, le taux de cholestérol a été réduit chez les lapins hypercholestérolémiques de manière comparable au gemfibrozil, révélant ainsi une propriété anti-peroxyante. Des taux de cholestérol accrus sont retrouvés au niveau du plasma, de l'aorte et du foie ainsi que les lipides totaux chez des lapins nourris avec un régime riche en cholestérol. Ces niveaux ont baissé lorsque de la poudre d'ail a été introduit dans leur alimentation. Outre ces effets, cette supplémentation aurait une activité fibrinolytique.

Par ailleurs, l'ail pourrait protéger les cellules endothéliales du vieillissement et de la peroxydation lipidique induite par l'oxydation du LDL-C. Ceci grâce à la S-

allylcystéine qui aurait réduit ces effets. L'initiation et la progression de l'athérosclérose sont souvent associées à l'oxydation du LDL-C.

L'augmentation des plaques athérosclérotiques chez l'homme a été significativement réduite dans les artères carotidiennes et fémorales de 5% à 18% avec une prise régulière d'ail à haute dose. En outre, ce traitement d'ail cause une légère régression dans le développement des plaques pendant 48 mois. L'ail aurait donc des propriétés curatives et préventives dans l'athérosclérose.

Chez l'Homme, les lésions athérosclérotiques peuvent être dûes à l'oxyde nitrique synthase. Cette enzyme augmente la production de peroxynitrites nuisibles. L'utilisation de macrophages activés a montré que l'allicine et l'ajoène sont bénéfiques contre le développement de l'athérosclérose et fournissent la preuve qu'ils réduisent l'accumulation de nitrites d'une manière dose dépendante.

Chez les hommes modérément hypercholestérolémiés, l'extrait d'ail vieilli a entraîné une réduction du cholestérol sérique total et du LDL-C, une diminution de la pression artérielle systolique ainsi qu'une réduction modeste de la pression artérielle diastolique, ce qui indique que cette supplémentation d'ail est bénéfique pour le profil lipidique et la pression artérielle. Kyolic, un extrait d'ail vieilli, a abaissé les niveaux de cholestérol dans le sang humain ainsi que chez les animaux de laboratoire. Il a ainsi un rôle dans la protection contre l'athérosclérose. Ce traitement a également permis de réduire de nombreuses manifestations de l'athérosclérose tels que la formations de stries lipidiques, l'accumulation de cholestérol dans la paroi vasculaire et le développement de dépôts fibro-lipidiques. L'oxydation du LDL-C joue un rôle important dans l'initiation et le développement de l'athérosclérose. L'extrait d'ail vieilli a montré qu'il protégeait les cellules endothéliales du LDL-C oxydé induite par une blessure. En outre, l'extrait d'ail vieilli réduit les niveaux d'oxyde nitrique et les peroxydes dans les macrophages, ce qui suggère qu'il a une capacité de protection contre la cytotoxicité causée par le LDL-C oxydé et l'acide nitrique. Ainsi, il peut être utile dans la prévention de l'athérosclérose et les maladies cardio-vasculaires.

Ces résultats variables peuvent être attribués à la différence de composition des éléments soufrés et à leur quantité dans l'ail disponible dans le commerce, ainsi qu'à sa méthode de préparation. [43]

D'après ces études, l'ail serait bénéfique dans la protection des maladies cardiovasculaires en particulier il préviendrait la formation de plaque d'athérome. Cet effet est obtenu en réduisant le cholestérol sérique et les triglycérides mais il n'aurait aucun effet sur l'augmentation du HDL-C contrairement à la LRR. Ceci car l'ail pourrait diminuer le niveau des enzymes impliquées dans les voies métaboliques du cholestérol. Par ailleurs, l'ail protégerait les cellules endothéliales du LDL-C oxydé et de l'acide nitrique responsable de l'athérosclérose. Il en est de même pour la levure de riz rouge qui possède une activité anti-inflammatoire et une activité anti-oxydante.

L'ail présente donc un réel intérêt nutritionnel pour prévenir les maladies cardiovasculaires car il agit à différents niveaux. Cependant, comparativement au LRR l'effet est moindre car les diminutions de cholestérol sérique et des triglycérides sont moins importantes et il n'a aucune action sur le HDL-C. Quant aux propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes, on les retrouve également dans la LRR. De même, chez *Monascus purpureus* on retrouve encore d'autres propriétés qui permettent de lutter contre les maladies cardiovasculaires telles que l'effet sur le diabète ainsi que l'obésité qui font partie des facteurs de risques importants pour la lutte des maladies cardiovasculaires.

D. Le psyllium

Il existe deux type de psyllium : le psyllium blond (*Plantago ovata*) qui est une plante originaire de l'Inde et de l'Iran et le psyllium noir (*Plantago psyllium* et *P. indica*) qui lui est natif du bassin méditerranéen et du Moyen-Orient. Ils appartiennent à la famille des Plantaginacées

L'utilisation de psyllium contribuerait à diminuer le taux de cholestérol et de triglycérides chez des personnes sujettes à une hypercholestérolémie légère ou modérée. La réduction du cholestérol total et du LDL-Cholestérol s'observerait à partir de 5g de psyllium par jour et augmenterait avec la dose.

Une méta-analyse a été réalisée par Olson et al. pour étudier l'effet de la consommation de produits céréaliers enrichis en psyllium sur le cholestérol total, le LDL-C et le HDL-C. L'étude est réalisée chez des adultes ayant une hypercholestérolémie modérée et qui ont un régime pauvre en graisses. Le

cholestérol total a alors été diminué de 5 %, le LDL-C de 5 à 8 % mais il n'y a pas de changement au niveau des taux de HDL-C.

Davidson et al. ont étudié les effets à long terme des aliments contenant l'enveloppe de la graine de psyllium sur les lipides sanguins. Les recherches ont été effectuées durant 24 semaines chez des sujets présentant une hypercholestérolémie. Ils ont reçu 0, 3,4 g, 6,8 g ou 10,2 g de psyllium par jour. Avec 10,2 g de psyllium par jour, les individus voient leur taux de LDL-C diminué de 5,3 % par rapport au groupe témoin. Quant au cholestérol total, il est 2 à 4 % plus faible que celui du groupe témoin. Le cholestérol total et le LDL-C des sujets « faible dose » et « dose moyenne » sont généralement entre les valeurs des contrôles et des « hautes doses ». ce qui suggèrent un effet-dose dépendant. Il n'y a pas d'effet observé sur les taux de HDL-C et triglycérides.

En 2000, Anderson et son équipe réalisèrent une méta-analyse afin de mieux définir les effets hypolipidémiants ainsi que la sécurité d'emploi du psyllium quand il est utilisé en complément d'un régime pauvre en graisses chez des personnes hypercholestérolémiées. Ces effets ont été étudiés avec une consommation de 10,2 g de psyllium par jour chez des personnes suivant un régime pauvre en graisses durant 8 semaines. Les résultats obtenus ont montré une diminution du cholestérol total de 4 %, du LDL-C de 7 % et le ratio apoB/apoA1 de 6 %. Il n'a pas été observé d'effet sur le HDL-C ou les triglycérides. [23]

Le psyllium présenterait donc un intérêt dans la prévention du risque cardiovasculaire du fait de ses propriétés hypolipémiantes. En effet, il diminuerait le cholestérol total et le LDL-C grâce aux fibres qu'il contient.

En revanche, comparativement à la levure de riz rouge, il n'a pas d'impact au niveau du HDL-C et des triglycérides. De plus, la baisse du cholestérol total et du LDL-C est beaucoup plus faible qu'avec l'utilisation de la levure de riz rouge. En effet, la baisse du cholestérol total est de 4-5 % avec le psyllium contre 13 à 44 % avec la LRR. Il en est de même pour le LDL-C 4 à 8 % pour le psyllium versus 5 à 32% pour la LRR.

IX. Essais réalisés sur la levure de riz rouge présentée comme complément alimentaire

En France, la levure de riz rouge est commercialisée dans les officines, les magasins bio et sur internet. Elle est généralement vendue sous forme de gélules. Les produits vendus contiennent généralement de la levure de riz rouge seule, mais parfois, la LRR est associée à d'autres plantes comme l'artichaut, le pissenlit, la grenade. Elle peut même être combinée dans certain cas à du Co-enzyme Q10, du policosanol, des fructo-oligosaccharides (FOS) et même des probiotiques. Il existe donc une large gamme de produits à base de levure de riz rouge sur le marché et tous vantent leur mérite quand à leur effet hypocholestérolémiant. Or, il existe une variabilité notamment dans les teneurs de *Monascus purpureus*. En effet, on trouve dans les produits des quantités de 200mg par jour à 750mg par jour. La majorité se situant entre 600mg et 750mg par jour. De plus, il y a de grosses disparités dans la quantité en monacoline K présente dans la levure de riz rouge. Effectivement, tous ne précisent pas la teneur en monacoline K présente dans le produit bien que ce soit cette statine qui soit majoritairement responsable de ces effets. Pour finir, les quantités de monacoline K peuvent varier de 1,5 mg à 12 mg selon les spécialités. Les quantités de monacoline K varient tout de même de une à huit fois selon le produit choisi. On se pose la question si les produits les plus faiblement dosés sont efficaces et également si les produits les plus dosés ne présentent pas une toxicité pour la population qui les utilisent.

Les produits à base de *Monascus purpureus* sont vendus en France en tant que compléments alimentaires. Ces derniers sont définis par la directive 2002/46/CE du Parlement européen, transposée par le décret du 20 mars 2006. On entend par compléments alimentaires « les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologiques seuls ou combinés... » .

Les compléments alimentaires dépendent du code de la consommation et font l'objet de déclaration auprès de la Direction de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) qui examine leur composition et réalise

des contrôles de la même manière que les autres catégories de denrées alimentaires. La réglementation prévoit une liste établie des ingrédients pouvant entrer dans leur composition tels que les vitamines et les minéraux ainsi que diverses substances telles que les plantes. Contrairement aux médicaments, la commercialisation des compléments alimentaires ne nécessite pas d'autorisation de mise sur le marché fondée sur l'évaluation d'un dossier industriel par une instance d'expertise. L'industriel est responsable de la conformité des mises sur le marché avec les normes en vigueur, de la sécurité et de la non-tromperie du consommateur. [19]

Les produits à base de levure de riz rouge mis sur le marché étant des compléments alimentaires, ils subissent une réglementation plus souple que les médicaments. Vu l'intérêt croissant de la population française pour la LRR nous sommes intéressés aux divers contrôles que les laboratoires pouvaient effectuer sur les produits commercialisés. Nous avons donc réalisé une étude au niveau des différents laboratoires qui commercialisent la levure de riz rouge. Sur une vingtaine de laboratoires interrogés, seulement cinq ont accepté de nous envoyer leur contrôle qualité. De plus, ils ont tous déclaré ne pas fabriquer leur propre levure de riz rouge mais la faire parvenir de Chine.

	Laboratoire 1	Laboratoire 2	Laboratoire 3	Laboratoire 4	Laboratoire 5
Description	+	+	-	+	+
Taux d'humidité	4,40%	4,90%	-	4,30%	3,90%
Monacoline K	31,2mg/g	4,875mg/g	-	4,953 mg/g	4,9 mg/g
Citrinine	0,05 ppm max	0,05 ppm max	-	0,05 ppm max	absence
Levures et moisissures	100 UFC/g max	100 UFC /g max	10 000 UFC /g max	100 UFC / g max	100 UFC /g max
Bactéries pathogènes	5000 UFC/g max	5000 UFC/ g max	10 UFC / g max	5000 UFC /g max	
Escherichia Coli	absence	absence	absence	absence	absence
Salmonelles	absence	absence		absence	absence
Entérobactéries			absence		
Staphylococcus aureus			absence		absence
Pseudomonas aeruginosa					absence
Aflatoxines B1		5 µg/g max		5 µg/g max	5 µg/g max
Métaux lourds	20 ppm max		10 ppm max		
Arsenic	1 ppm max	0,47 ppm		0,43 ppm	0,3 ppm
Cadmium	0,1 ppm max	0,01 ppm		0,01 ppm	0,01 ppm max
Plomb	1,5 ppm max	0,43 ppm		0,41 ppm	0,3 ppm
Mercurure	0,05 ppm max	0,01 ppm		0,05 ppm	0,03 ppm max
Résidus de pesticides			absence		

Tableau 1 : Synthèse des certificats d'analyses de cinq laboratoires commercialisant la levure de riz rouge en France.

A. Caractères organoleptiques

Les propriétés organoleptiques d'un produit sont définies comme l'ensemble de ses caractéristiques perçues et évaluées par les sens du consommateur. Les principaux éléments étudiés sont :

- L'aspect visuel (la forme, la couleur,...),
- La texture,
- Le goût,
- L'odeur,
- ...

Sur les certificats d'analyses étudiés, seuls quatre laboratoires sur cinq font une analyse organoleptique. C'est-à-dire que sur les laboratoires qui commercialisent la LRR, au moins un ne s'assure pas que le produit commercialisé soit conforme au produit qu'il reçoit. Pour les quatre autres, ils décrivent le LRR comme une poudre de couleur rouge ce qui paraît cohérent puisque le mycélium de *Monascus purpureus* est rouge. De même, la préparation à base de levure de riz rouge et réduite à l'état de poudre après séchage, selon son mode de préparation. Un seul de ces laboratoires vérifie la conformité de l'odeur et la saveur de la levure de riz rouge.

Pour le premier essai réalisé sur les caractères organoleptiques, on peut voir qu'il y a de grosses disparités entre les laboratoires. Tous ne réalisent pas cet essai et de plus, pour cet essai, suivant les laboratoires, les critères peuvent être différents les uns des autres. Ceci est un premier point de départ quant aux analyses effectuées sur la LRR puisque les laboratoires ne s'assurent pas de l'authenticité du LRR. On peut donc s'interroger sur l'absence de produits nocifs voir toxiques pour l'organisme.

B. Taux d'humidité

Sur les cinq laboratoires étudiés seul quatre ont vérifié le taux d'humidité présent dans la levure de riz rouge.

Pour trois d'entre eux, pour être conforme, il faut un taux d'humidité inférieur à 8% et pour le dernier un taux inférieur à 6%. Or, pour les quatre laboratoires, on note un des taux compris entre 3,9% et 4,9%. Les échantillons sont donc conformes.

Le taux d'humidité est important puisque, comme nous l'avons vu précédemment, un fort taux d'humidité peut entraîner une dégradation de la levure de riz rouge. En présence, d'un fort taux d'humidité, il y aurait une diminution de la teneur en monacoline K et de ce fait, certainement, une diminution de l'efficacité du produit.

C. Dosages

1. Monacoline K

Le dosage de la monacoline K est important car c'est elle qui confère l'essentiel de son activité à la levure de riz rouge. Seuls quatre des cinq laboratoires dosent cette statine. Il s'agit là pourtant d'un paramètre important sachant que pour avoir un réel intérêt thérapeutique la levure de riz rouge doit contenir au moins 4 mg de monacoline K/g de LRR. Sa quantité en monacoline K peut varier notamment en fonction du milieu de culture dans lequel le LRR a été réalisé mais aussi en fonction de son stockage car une mauvaise conservation peut entraîner une diminution de la teneur en monacoline K.

Le dosage de la monacoline K se fait par chromatographie liquide haute performance.

Les résultats obtenus sont intéressants puisque tous sont donc supérieurs à 4 mg/g de LRR car ils contiennent 4,785 mg/g, 4,953 mg/g, 4,9 mg/g et 31,20 mg/g.

Pour le dernier, on a un taux de 31,20 mg/g. Or, cette teneur serait celle de la monacolin de potassium pour le laboratoire. Est-ce une erreur ? Peut-être voulait-il parler de monacoline K et qu'ils ont assimilé la lettre K à l'élément potassium. Le taux est donc plus de six fois supérieur à ceux trouvés par les deux précédents

laboratoires. Comme vu précédemment, la monacoline K représente environ 59 % des statines dans la LRR. Donc même, si la monacolin de potassium est assimilée aux statines, l'échantillon aurait tout de même un taux de monacoline K de 18,4 mg/g, soit tout de même quatre fois supérieur à ceux trouvés précédemment.

Enfin, pour un de ces laboratoires, on trouve un taux de monacoline K de 4,9 mg/g, ce qui est à peu près équivalent aux deux premiers résultats trouvés. Mais ce laboratoire a différencié les différentes formes de monacoline K : la forme lactone qui représente 0,38 % et la forme hydroxy-acide qui représente 0,11 %. On remarquera que ces deux résultats sont inférieurs aux normes fixées par le laboratoire lui-même puisque selon lui, la forme lactone doit représenter plus de 0,4 % et la forme hydroxy-acide plus de 0,2 %.

On s'aperçoit là encore, qu'il n'y a pas de standardisation dans les essais. La monacoline K étant la base de l'activité de la levure de riz rouge et certains laboratoires ne se donnent même pas la peine de doser ce « principe actif ». On a pu voir une grande variation des taux de monacoline K ; certains présentent des taux très élevés et l'utilisation de la levure de riz rouge nécessite une grande précaution d'utilisation car comme nous l'avons vu précédemment elle peut présenter une certaine toxicité, très rare mais non négligeable. Quant à d'autres, bien que n'ayant pas accepté de partager leur certificat d'analyse, ils ont des taux très faibles en monacoline K. On se donc pose la question de l'efficacité de la prise de ces compléments alimentaires sur les taux de cholestérol ; cependant, ils peuvent néanmoins avoir un effet placebo.

2. Citrinine

La production de *Monascus purpureus* peut être contaminée par la citrinine. Il s'agit d'une mycotoxine puissante, anciennement connue sous le nom de monascidine A. Blanc et al. ont pu isoler et identifier la monascidine A à partir de différentes espèces de *Monascus*. Son analyse par spectrométrie de masse a indiqué que sa structure est identique à la citrinine.

Bien que les recherches récentes aient confirmé que la LRR ne pose aucun effet néfaste sur la santé, la plupart des chercheurs ont soutenu l'idée que certaines

actions devraient être prises en compte pour contrôler la concentration de citrinine présente dans la levure de riz rouge. Au Japon, le taux maximal de citrinine ne doit pas dépasser 200 ng / g. Tandis qu'en Chine et en Europe le taux maximum admis en citrinine dans la LRR est encore en débat.[5]

Sur les cinq laboratoires, seuls quatre ont dosé la citrinine dont trois qui ont un seuil inférieur à 0,05 ppm ce qui correspond à 50 ng / g on est donc bien en dessous de ce qui est conseillé par les autorités japonaises. Enfin, le quatrième laboratoire nous dit que la présence de citrinine est négative. Est-ce que cela signifie une absence totale de citrinine ou un taux inférieur à la réglementation en vigueur ? Or à l'heure actuelle, il n'y a pas de limite maximale pour les taux de citrinine en Europe. De plus, il ne nous dit pas quelle est la limite maximale pour le dosage de la citrinine. On ne sait donc pas réellement ce qu'il en est au niveau des taux de citrinine dans la levure de riz rouge que ce laboratoire commercialise.

Une fois encore, on observe que seulement 80 % des laboratoires ont réalisé un dosage de la citrinine ; il n'y a donc pas de normalisation. Or, plusieurs études ont révélé être toxiques pour le rein mais également au niveau du foie chez certaines espèces animales. [45]

En effet, une étude chez des rats auxquels on aurait administré des doses de 50 mg / kg / jour de citrinine a montré l'apparition d'hyperplasies au niveau de l'épithélium des tubules rénaux ainsi que des adénomes. L'administration d'une dose réduite de moitié a entraîné des dommages au niveau des tubules rénaux sans aucune formation de tumeurs. Aucune de ces études n'a permis de déterminer une dose sans effet (NOEL : No Observed Effect Level). Ce qui a conduit tout de même à classer la citrinine par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) dans le groupe 3. C'est-à-dire que la substance est inclassable en terme de produit cancérigène sur l'Homme. [26] A l'heure actuelle, aucune donnée n'est disponible quant à la toxicité de la citrine chez l'Homme bien qu'elle ait montré une toxicité rénale chez les modèles animaux. Néanmoins, il serait vigilant de la doser puisqu'on ne sait même pas à partir de quel seuil elle est néphrotoxique. Cependant, on peut être rassuré dans la mesure où les taux de citrinine présents dans la levure de riz rouge représentent 50 ng / g de levure de riz rouge. On en trouverait donc au maximum 37,5 ng pour une quantité de 750 mg de LRR quotidienne. Ce qui

représente pour un individu de 70 kg, 0,54 ng / kg / jour de citrinine soit environ 10^{-8} fois moins concentré en citrinine que les teneurs avec lesquelles la citrinine a induit des cancers chez les rats. A ces doses on peut supposer que la citrinine n'a pas d'effet néphrotoxique chez l'Homme.

De même, ce dosage de citrinine est important car elle a montré des effets tératogènes chez des modèles animaux. [26] Ceci montre bien que la levure de riz rouge doit être évitée au cours de la grossesse. D'une part du à la présence de statines mais également du à la présence éventuelle de citrinine.

D. Contrôles microbiologiques

Les compléments alimentaires pour être commercialisés doivent être sans danger pour les consommateurs c'est pour cela que les laboratoires doivent s'assurer de l'absence de contamination par des micro-organismes.

D'après l'enquête réalisée, quatre laboratoires sur cinq ont recherché la présence de bactéries pathogènes. En effet, ceci est indispensable puisque la présence de bactéries pourrait entraîner des troubles chez les personnes consommant de la levure de riz rouge. Tous ont démontré contenir moins de 5000 UFC / gramme de levure de riz rouge et un laboratoire a affirmé que son lot de levure de riz rouge contenait moins de 10 UFC / gramme de LRR. Un seul laboratoire n'a pas recherché la présence des bactéries seulement son certificat d'analyse a montré qu'il a recherché certains types de bactéries spécifiques.

Les bactéries qui peuvent présenter un danger lors de la consommation de compléments alimentaires sont surtout les entérobactéries. Elles peuvent être responsables d'infections digestives sévères. Leur présence est généralement un signe de mauvaise qualité du produit.

Sur les différents laboratoires sondés, seul un a fait un essai sur les entérobactéries. Il dénombre moins de 100 UFC par gramme de levure de riz rouge. Cependant, il ne spécifie pas si cela englobe toutes les entérobactéries connues pour occasionner des troubles digestifs comme *E. Coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Yersinia*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Providentia*, *Morganella*, *Citrobacter* et *Hafnia*. [15]

En revanche, pour les autres laboratoires consultés, tous ont au moins vérifiés l'absence d'*E. Coli* et *Salmonella* qui sont les principaux responsables de problèmes digestifs.

Sur les cinq laboratoires interrogés, tous ont montré l'absence d'*Escherichia Coli* dans leur levure de riz rouge. C'est un bon point au niveau des contrôles du produit puisque *E. Coli* est un indicateur de contamination fécale. Cela signifie que le produit est préparé dans des conditions hygiéniques correctes. En revanche, on ne sait pas si tous les types d'*E. Coli* sont recherchés. En effet, cela peut se manifester par de simple diarrhée mais dans certains cas, cette bactérie peut être responsable de syndromes dysentériques ou même de colites hémorragiques et de syndromes hémorragiques et urémiques. [47]

Comme il a été énoncé précédemment, les laboratoires commercialisant la levure de riz rouge ont réalisé des essais microbiologiques mettant en évidence l'absence de salmonelles. Du moins quatre d'entre eux l'ont fait, le cinquième, comme il a déjà été dit, a juste recherché l'absence de bactéries pathogènes. Il est important de s'assurer de l'absence de *Salmonella* dans la levure de riz rouge car elles sont les premières responsables d'intoxications alimentaires en France. En revanche, même remarque que pour la recherche d'*E. Coli*, nous ne savons pas si toutes les espèces de Salmonelles sont recherchées. Il en existe différents type dont *Salmonella typhimurium* et *enteritidis* qui peuvent entraîner des gastro-entérites et *Salmonella typhi* et *paratyphi A*, qui elles, sont responsables de la fièvre typhoïde et paratyphoïde. La recherche de ces deux dernières espèces est d'autant plus importante que les complications peuvent être fatales dans certains cas. Egalement, on observe de plus en plus de résistance aux antibiotiques pour ces deux souches dans les régions d'Asie du Sud-Est. En effet, 90 % des souches isolées dans ces régions ont une sensibilité diminuée aux fluoroquinolones. [47]

Il est donc nécessaire de s'assurer de l'absence de *S.typhi* et *S. paratyphi* pour la levure de riz rouge vu qu'elle provient de Chine et qu'elle pourrait être contaminée par ces bactéries. Le problème provient également du fait qu'il y ait une augmentation de la résistance de ses souches de Salmonelles aux antibiotiques.

Au niveau de ces essais, seulement deux sur les cinq laboratoires ont vérifié l'absence de *Staphylococcus aureus*. Cette bactérie est située au deuxième rang des bactéries responsables d'intoxications alimentaires en France, juste derrière *Salmonella*. Or, on sait que la présence de *Staphylococcus* dans les produits alimentaires est souvent liée à leur manipulation. C'est-à-dire que les aliments sont contaminés par des porteurs sains de *Staphylococcus aureus* au niveau cutané ou rhinopharyngé ou encore par des personnes présentant une plaie infectée par cette bactérie. On peut donc conclure comme avec *E.Coli* que les laboratoires montrant l'absence de staphylocoques dorés dans leur levure de riz rouge sont préparés dans des conditions hygiéniques convenables. En effet, l'absence de contamination de ces deux bactéries atteste tout de même que des mesures d'hygiène sont prises pour la fabrication de *Monascus purpureus*.

Pour les examens microbiologiques, encore une recherche supplémentaire de bactérie est réalisée. Il s'agit de *Pseudomonas aeruginosa*. L'enquête a montré qu'un seul laboratoire recherchait l'absence de contamination de la levure de riz rouge par le bacille pyocyanique. Le résultat du laboratoire atteste l'absence de *Pseudomonas aeruginosa* dans la levure de riz rouge qu'il commercialise. Cependant, ce germe n'est pas connu pour être responsable d'infections lorsqu'il est ingéré. En effet, des études chez l'Homme ont montré qu'une ingestion de 1000000 de *P. aeruginosa* n'occasionnait aucun signe de diarrhée ; il y a juste été décrit un isolement du germe au niveau des selles sans colonisation durable. Or, les quantités de *Pseudomonas aeruginosa* présentent dans la levure de riz rouge, si elles étaient là, seraient insignifiantes pour occasionner des symptômes digestifs. L'ingestion de bacille pyocyanique ne présenterait finalement pas de risque infectieux chez les personnes immunocompétentes. Ainsi, il semblerait que cette bactérie puisse entraîner des troubles digestifs chez les personnes fragiles. C'est qu'en 1918 que Dold a décrit la survenue de maladie entérique fébrile suivie de septicémie, connue sous le nom de « fièvre de Shanghai », chez les enfants. Or, on ne sait pas réellement si cette maladie était due à *P. aeruginosa* car à cette époque on recherchait davantage une contamination bactérienne que virale.[50] Depuis cette époque, aucun cas épidémique de diarrhée par *Pseudomonas aeruginosa* n'a été mis en évidence. Donc, la recherche de cette bactérie n'est pas forcément nécessaire vu qu'elle ne présenterait pas de danger pour l'Homme lorsqu'elle est

ingérée. Cependant, il vaut certainement mieux trop de précaution vis-à-vis des bactéries potentiellement pathogènes.

Pour finir, les laboratoires ont tous recherché la présence de levures ou de moisissures. Les résultats montrent pour quatre d'entre eux que les levures ou moisissures ne représentent pas plus de 100 UFC / gramme de LRR. Pour le cinquième, la recherche de levures ou de moisissures met en évidence des quantités bien supérieures à celles retrouvées chez les quatre autres laboratoires. En effet, on retrouve dans ce dernier 10000 UFC / gramme de levure de riz rouge. En revanche, on ne sait pas quelles levures ni moisissures sont recherchées. Peut-être que ce laboratoire comprend dans sa recherche *Monascus purpureus* puisque dans ses analyses précédentes, il était le seul à ne pas vérifier la conformité du produit ni le dosage en monacoline K dans le produit. La recherche de levures et de moisissures est importante car ils peuvent entraîner une dégradation du produit s'il en contenait. La levure de riz rouge aurait pu être contaminée durant sa préparation ou son stockage. Cependant, la présence de levures et de moisissures entraîne rarement des intoxications alimentaires, de plus elles sont généralement de faible gravité. La recherche de ces levures et moisissures est nécessaire, outre le fait de s'assurer que la levure de riz rouge ne se dégrade pas, puisque certaines souches peuvent entraîner la production de mycotoxines qui peuvent être redoutables.

D'ailleurs, d'après l'enquête, trois laboratoires sur cinq dosent l'aflatoxine B1. Ils trouvent des teneurs inférieures à 5 µg / kg de levure de riz rouge. Donc deux laboratoires ne recherchent pas l'aflatoxine B1 dont celui qui présentait une plus grande quantité de levures et de moisissures soit 10000 UFC / gramme. La levure de riz rouge qui est commercialisée a d'autant plus de chance d'être contaminée par des aflatoxines que les autres. Dans le meilleur des cas, seule l'aflatoxine B1 est recherchée, or il existe d'autres aflatoxines bien que l'aflatoxine B1 soit la plus toxique. Cette mycotoxine peut entraîner dans de rares cas chez l'Homme une hépatite aiguë avec des vomissements, des douleurs abdominales, un ictère, une hépatomégalie conduisant parfois jusqu'au décès. De même, la toxicité chronique des aflatoxines peut entraîner une hépatotoxicité se traduisant par un cancer hépatique. D'ailleurs une étude réalisée par Pitt et Hocking a estimé le nombre de décès annuels en Indonésie à 20000 par cancer du foie dûs aux aflatoxines. [49] Au vu de sa toxicité la commission européenne a limité la teneur en aflatoxines totales

(AFB1 + AFB2 + AFG1 + AFG2) à 4 µg / kg, l'AFB1 seule à 2 µg / kg dans les noix, les fruits secs, les céréales prêtes à la vente. Tandis que pour les produits qui doivent subir un procédé industriel, la limite légale établie correspond à 8 µg / kg et à 15 µg / kg respectivement d'AFB1 et des aflatoxines totales. [48]

Les essais ont montré donc des taux inférieurs à 5 µg / gramme de levure de riz rouge. Ils sont donc conformes à la réglementation européenne vu qu'ils contiennent moins de 8 µg / kg, en effet, la levure de riz rouge n'est pas utilisée « pure », elle entre dans la composition d'un produit fini.

E. Analyses des métaux lourds et des pesticides

L'enquête réalisée auprès des laboratoires a montré que tous ont réalisé des essais sur les métaux lourds. Deux d'entre eux ont dosé la teneur globale en métaux lourds. Ils obtiennent des valeurs de 20 ppm pour l'un et de 10 ppm pour l'autre. Ceci montre une réelle différence car on passe du simple au double en terme de teneur.

Le dosage des métaux lourds est important car ils peuvent s'avérer toxique pour l'organisme. Cette toxicité a conduit les pouvoirs publics à réglementer les taux de métaux lourds. Cependant, la liste des métaux lourds à surveiller peut varier suivant les milieux à étudier. Il existe néanmoins une constante. Parmi les métaux lourds, on distingue principalement trois d'entre eux : le mercure, le plomb et le cadmium. Pourquoi les distingue-t-on ? Ils présentent une certaine toxicité pour l'homme. [55]

Les laboratoires ont analysé les teneurs en plomb présent dans la levure de riz rouge. Les teneurs trouvées sont de 0,41 ppm, 0,43 ppm, 0,3 ppm et 1 ppm. Ces valeurs sont donc conformes à la réglementation car le maximum toléré est de 1 ppm. On remarque qu'un laboratoire n'a pas dosé le plomb, néanmoins, il avait dosé la teneur en métaux lourds total.

Il est important de doser le plomb compte tenu de sa toxicité. En effet, l'exposition au plomb peut entraîner des troubles du système nerveux central, reins et de la moelle osseuse. La gravité des symptômes dépend essentiellement de

l'exposition, cela peut aller des troubles du sommeil et de l'irritabilité au cas d'encéphalopathie avec hypertension pouvant entraîner la mort, en passant par des retards psychomoteurs, la cécité, l'épilepsie. Les travaux récents montrent que les effets neurotoxiques du plomb sont sans seuil ; il existe une corrélation inverse entre la plombémie et le quotient intellectuel qui persiste, même lorsque la plombémie est inférieure à 100 µg / L. Une perte de 1 à 3 points de QI est observée lorsque la plombémie passe de 100 à 200 µg / L. Les troubles mentaux induits par le plomb sont durables. Des atteintes tubulaires sont observées à des taux d'imprégnation de l'ordre de 400 µg/L. L'exposition au plomb peut entraîner des anémies, en effet, il a une action inhibitrice sur la synthèse d'hémoglobine. Par ailleurs, il y a des preuves insuffisantes de la cancérogénicité du plomb dans plusieurs espèces de petits rongeurs et les tumeurs induites sont rénales et cérébrales. Il existe des risques modérément mais significativement augmentés de cancers broncho-pulmonaires et gastriques, associés à l'exposition au plomb, mais le caractère causal de cette association est discuté en raison de co-facteurs de confusion associés, en particulier, de co-expositions à d'autres agents. [52] Les analyses de teneur en plomb sont donc nécessaires au vu de la toxicité de celui-ci car les personnes consommant de la levure de riz rouge sont sensées en prendre pendant des années.

Les essais sur le mercure montrent que quatre laboratoires sur cinq ont fait les tests sur cette substance. Deux avaient une valeur de 0,01 ppm, un une valeur de 0,03 ppm et l'autre 0,05 ppm. Sachant que la limite est de 0,05 ppm maximum. Pour ces quatre laboratoires, la teneur en mercure dans la levure de riz rouge est conforme. A noter que comme pour le plomb un laboratoire n'a pas fait cette analyse mais il avait dosé la teneur total en métaux lourds.

L'essai sur le mercure est nécessaire car celui-ci peut s'avérer neurotoxique et entraîner des troubles de l'équilibre et de la marche, une diminution de l'acuité auditive ou un rétrécissement du champ visuel. Chez les enfants, on peut également observer des retards psychomoteurs, staturo-pondéraux et de l'acquisition du langage. [53] L'exposition au mercure peut aussi être responsable d'atteintes rénales. Les effets majeurs de toxicité du mercure chez l'Homme concernent le système

nerveux, mais des effets néfastes sur les systèmes immunitaires et cardiovasculaires ont également été rapportés. [54]

Parmi les laboratoires interrogés, la recherche de cadmium est faite dans quatre cas sur cinq. Le cinquième mentionne juste la recherche de métaux lourds. Trois ont un taux de 0,01 ppm et un autre 0,1 ppm. Or la limite maximale tolérée est de 0,1 ppm. Les lots de levure de riz rouge sont donc conformes au niveau des taux de cadmium.

Le rein est le principal organe-cible du cadmium. Le métal atteint les reins sous forme fixée à une protéine, la métallothionéine. Il est filtré dans les glomérules et réabsorbé dans les tubules proximaux où il est stocké. Les premiers signes de néphropathie liée au cadmium sont une augmentation de l'élimination urinaire des protéines de faibles poids moléculaire. L'atteinte tubulaire est généralement la plus sévère des lésions rénales induites par le cadmium, mais elle est souvent associée à une atteinte glomérulaire se traduisant par une augmentation de l'excrétion urinaire de protéines de haut poids moléculaires telles que l'albumine et la transferrine. A son début, l'atteinte tubulaire est réversible, puis elle devient définitive et peut évoluer jusqu'à l'insuffisance rénale.

L'ingestion de cadmium est également responsable d'atteintes au niveau squelettique. Il s'agit principalement d'une conséquence de l'atteinte tubulaire rénale. En effet, les lésions tubulaires entraînent une fuite phosphocalcique, responsable à terme d'une déminéralisation. Typiquement, une ostéomalacie provoquant des douleurs osseuses intenses. Le risque d'ostéoporose est également augmenté. D'autres études montrent que le cadmium aurait des effets directs également sur le métabolisme osseux. [52]

Au niveau de l'enquête réalisée, seulement quatre sur cinq des laboratoires interrogés réalisent une recherche d'arsenic. Le dernier ne mentionne que la recherche de métaux lourds. Les taux d'arsenic retrouvés sont de 0,43 ppm, 0,47 ppm, 1 ppm et 0,3 ppm. Or, la limite tolérée est de 1 ppm.

Il est important de doser l'arsenic puisque sous sa forme inorganique, il est classé toxique cancérigène pour l'Homme depuis 1980 par le Centre International de Recherche sur le Cancer. En effet, l'arsenic est impliqué dans le développement de cancers de la vessie et du poumon, en plus du carcinome cutané.[51]

De plus, l'arsenic pourrait être responsable du développement de certaines maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, cardiopathies ischémiques, atteintes vasculaires cérébrales). [51] L'arsenic entraînerait également des troubles de la conduction avec modification de la repolarisation, incluant un allongement de l'intervalle QT, des modifications non spécifiques du segment ST et des troubles du rythme ventriculaire. [52] Diverses études ont rapporté que l'exposition à l'arsenic serait à l'origine d'anémie et de leucopénie. [52]

Pour finir, l'arsenic pourrait être impliqué dans la survenue d'atteintes respiratoires non cancéreuses, d'atteintes neurologiques cognitives ou de dérèglement du système immunitaire. [51]

Dans l'étude, en plus de la recherche des métaux lourds, un laboratoire teste les résidus de pesticides présent dans la levure de riz rouge qu'il commercialise. Les résidus de pesticides se révèlent négatifs. Néanmoins, il ne détaille pas ceux qu'il recherche. En effet, à l'heure actuelle, il existe plus de 500 produits pesticides ; il est donc difficile de tous les rechercher. Il aurait été bien que le laboratoire mentionne tout de même ceux qu'il a recherché. Bien que cette recherche ait été effectuée par au moins un laboratoire, on ne peut pas s'assurer de l'absence totale de pesticides. Quant aux produits commercialisés par les autres laboratoires, ils pourraient être contaminés par des pesticides d'autant plus que les produits viennent de Chine et que le pays est un très gros consommateur de pesticides. La recherche de pesticides est primordiale puisque les résidus de pesticides constituent un véritable problème de santé publique. En effet, les pesticides pourrait accroître l'incidence de certains cancers y compris chez des enfants qui y seraient exposés avant la naissance. [56] Il est donc important de contre-indiquer d'autant plus la levure de riz rouge chez les femmes enceintes, si les produits contiennent des pesticides.

Les pesticides exercent également un impact au niveau neurologique puisque la neurotoxicité est le mécanisme même de leur mode d'action sur les ravageurs. Les connaissances concernant l'exposition chronique aux pesticides sont lacunaires ;

les principaux effets observés sont des neuropathies périphériques, des troubles neurodégénératifs (tels que la maladie de Parkinson) et les troubles neurocomportementaux.

Les pesticides pourraient également imiter l'action des hormones ; de façon plus précise, l'exposition à des substances oestrogéniques peut être à l'origine d'une grande variété d'effets. Les pesticides pourraient être responsables comme nous avons vu de cancers notamment au niveau des organes génitaux ainsi que des problèmes de fertilité et des malformations au niveau de l'appareil génital masculin.

L'exposition humaine à ces substances est aujourd'hui réelle. En effet, une étude réalisée aux Etats-Unis montre que les résidus de pesticides sont retrouvés dans le sang, les urines, les tissus adipeux, certains organes et même le lait maternel. En revanche, peu ou pas d'études de ce type existent en France ou en Europe. Il est donc indispensable de se poser la question des effets néfastes susceptibles d'être induits par une exposition aux pesticides. [56]

Il serait donc important que les laboratoires puissent faire des analyses des pesticides pour s'assurer de l'innocuité des produits.

Comme nous l'avons vu précédemment il n'y a pas de normalisation notamment au niveau de la recherche des pesticides réalisées sur la levure de riz rouge. Tant au niveau des caractères organoleptiques, que des dosages. Tous n'ont pas dosés la monacolone K qui est pourtant la substance active la plus importante dans la levure de riz rouge. De même, pour la citrinine qui n'est pas systématiquement dosée bien qu'elle puisse être à l'origine de troubles rénaux. Egalement, il a été vu dans la description du produit des composés tels que la monascolidone dont on ne connaît rien de sa toxicité à l'heure actuelle, et qui elle ne fait l'objet d'aucun dosage. Il en est de même pour le GABA qui est absent des certificats d'analyses.

Il existe également une grande diversité au niveau des études microbiologiques. Seul *E.Coli* est recherchée de manière systématique. Or, on sait que *Salmonella*, *Yersinia*, *Proteus*, *Shigella*, *Klebsiella* sont responsables également de syndromes digestifs importants. De même, la recherche de

mycotoxines n'est pas systématique et quand elle est réalisée il n'y a que l'aflatoxine B1 qui est effectuée.

Quant aux analyses toxicologiques, au niveau des métaux lourds, seuls le plomb, l'arsenic, le mercure et le cadmium sont recherchés. Et la recherche de pesticides n'est pas systématique. Or, la Chine utilise de plus en plus de pesticides au niveau des cultures.

X. Conclusion-perspectives

La levure de riz rouge permet de lutter contre l'hypercholestérolémie. Elle contribue à abaisser les taux de cholestérol total, de LDL-C, de triglycérides et elle augmente le HDL-C. Elle possède des propriétés anti-inflammatoires ainsi qu'un effet sur le stress oxydatif. La LRR permet également de lutter contre le diabète et l'obésité en limitant la prise de poids. Toutes ces propriétés montrent que son utilisation permettrait de lutter au mieux pour la prévention des maladies cardiovasculaires.

Ses propriétés sont maintenant bien connues et c'est pour cela que ces dernières années, les chercheurs se sont intéressés à la recherche de propriétés pharmacologiques différentes. Ils ont pu mettre en évidence son effet bénéfique dans la prévention de la maladie d'Alzheimer, son effet dans les cancers, son intérêt au niveau rénal ainsi qu'au niveau des fractures osseuses et sur l'ostéoporose.

Bien que la levure de riz rouge soit un complément alimentaire, son utilisation ne doit pas être prise à la légère. En effet, bien qu'elle ne présente pas de toxicité hépatique et musculaire en elle-même, il a été rapporté des cas d'effets indésirables dus à des inhibiteurs enzymatiques qui ont causé des troubles au niveau musculaire.

Par ailleurs, l'étude réalisée auprès des laboratoires a montré des lacunes au niveau du contrôle des produits commercialisés. En effet, peu d'essais sont réalisés pour leur commercialisation. De même, la composition complète du produit n'est pas encore complètement élucidée. Par conséquent, un certain nombre de produits, pourraient s'avérer toxiques pour l'organisme. Il s'agit de produits auxquels les chercheurs s'intéressent depuis une dizaine d'années, il n'existe donc pas de recul sur l'utilisation de la levure de riz rouge à long terme.

La levure de riz rouge présente donc un intérêt au niveau de la santé publique seulement elle n'est pas dénuée de toxicité du fait de la présence de statines naturelles. Elle est encore mal connue, elle nécessite encore beaucoup d'études sur son innocuité. Compte tenu de sa composition en monacolines, la levure de riz rouge ne devrait-elle pas demander une Autorisation de Mise sur le Marché ? D'autant plus, comme nous avons pu le voir, un traitement par la levure de riz rouge est un traitement qui se prend à long terme car un arrêt de ce traitement peut occasionner

un risque d'accident coronarien. Pour finir, si aucune demande d'AMM n'est demandée pour la levure de riz rouge, peut-on s'attendre d'ici quelques années au même conflit qui s'est présenté aux Etats-Unis opposant les laboratoires commercialisant *Monascus purpureus* et les laboratoires pharmaceutiques commercialisant des statines ?

BIBLIOGRAPHIE

[1] Catalogue et Index des sites médicaux de langue française (CISMEF)

[http : //www.chu-rouen.fr/cismef/](http://www.chu-rouen.fr/cismef/)

[2] Passeport santé

<http://www.passeport-sante.net>

[3] EM-consult

La classification des champignons supérieurs ou Septomycètes.

<http://www.em-consulte.com/article/232552>

[4] Université de Bretagne occidentale.

Classification des plectomycètes selon Alexopoulos et coll.

[http : // www.esmisab.univ-brest.fr/](http://www.esmisab.univ-brest.fr/)

[5] Patcharee Pattanagul, Renu Pinthong, Aphirak Pinanmongkhon et al.

Review of Angkak production (*Monascus purpureus*)

Chiang Mai J. Sci., 2007; 34 (3): 319-28

[6] Carrels M, Shepherd D.

Sexual Reproductive cycle of *Monascus* in submerged shaken culture.

Journal of Bacteriology, 1975, 288-294.

[7] Dangeard PA.

Le Botaniste. La sexualité dans le genre *Monascus*.

1904, Sér 9, Fasc I.

[8] Olive, Edgar W.

Botanical gazette

Chicago, 1919- 606p.

[9] Rupp P.

La levure de riz rouge.

Th : Ph : Paris XI : 2007 : 59p

[10] Ching-Chieh Lin, Tsai-Chung Li, Ming-May Lai.

Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with hyperlipidemia.

European Journal of endocrinology, 2005, 153, 679-86.

[11] Hong XZ, Li LD, Wu LM.

Effects of fenofibrate and xuezhikang on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease.

Clin Exp Pharmacol Physiol. 2007;34(1-2):27-35.

[12] Jianping Liu , Jing Zhang, Yi Shi, Sameline Grimsgaard, Terje Alraek.

Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Chinese Medicine, 2006, 1:4

[13] Man RY, Lynn EG, Cheung F, Tsang PS, O K.

Cholestin inhibits cholesterol synthesis and secretion in hepatic cells (HepG2).

Mol Cell Biochem., 2002; 233(1-2): 153-8.

[14] Li Z, Seeram NP, Lee R, Thames G, Minutti C, Wang HJ, Heber D.

Plasma clearance of lovastatin versus chinese red yeast rice in healthy volunteers.

J Altern Complement Med. 2005;11(6): 1031-8.

[15] Université Paris Descartes

Campus microbiologie médicale

<http://www.microbe-edu.org/etudiant/entero.html>

[16] Bulletin épidémiologiques hebdomadaire n°22 du 7 juin 2011.

[17] Jublac C, Bruckert E.

Nouvelles approches nutritionnelles dans le traitement des dyslipidémies.

Lipides, 2002, Vol 4, 219-25.

[18] Erdogrul O, Azirak S.

Review of the studies on the Red Yeast Rice (*Monascus purpureus*).

Turkish Electronic Journal of Biotechnology, 2004, Vol 2, 37-49.

[19] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)

[http : //www.anses.fr](http://www.anses.fr)

[20] Bizukojc M, Ledakowicz S.

Physiological, morphological and kinetic aspects of lovastatin biosynthesis by *Aspergillus terreus*.

Biot 2008.

[21] Seenivasam A, Subhagar S, Aravindan R et al.

Microbial production and biomedical applications of lovastatin.

Indian J Pharm Sci, 2008, 70(6), 701-709.

[22] Medical Subject Headings (MESH).

[http : // www.ncbi.nlm.gov/mesh](http://www.ncbi.nlm.gov/mesh)

[23] Jung S.

Apports des drogues végétales dans la prévention du risque cardiovasculaire lié à l'hypercholestérolémie.

Th : Ph : Nancy1 : 2005 : 149p.

[24] Medisite.

[http : // www.sante-planet.fr](http://www.sante-planet.fr)

[25] Vidyalakshmi R, Paranthaman R, Murugesh S et al.

Stimulation of Monascus Pigments by intervention of different nitrogen sources.

Global Journal of Biotechnology & Biochemistry, 2009, 4 (1), 25-28.

[26] Eisenbrand G.

DFG-Senate commission of food safety.

Toxicological evaluation of red mould rice.

[27] Guillotin S.

Identification et dosage des monacolines dans la levure de riz rouge.

Th : Ph : Nantes : 2007 : 158p.

[28] Liu L, Zhao SP, Cheng YC, Li YL.

Xuezhikang decreases serum lipoprotein(a) and C-reactive protein concentrations in patients with coronary heart disease.

Clin Chem. 2003;49(8):1347-52.

[29] Arunachalam C, Narmadhapriya D.

Monascus Fermented rice and its beneficial aspects : a new review.

Asian journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 2004; Vol4.

[30] Chang JC, Wu MC, Liu IM et al.

Plasma glucose-lowering action of Hon-Chi in Streptozotocin-induced diabetic rats.

Horm Metab Res, 2006, 28(2), 76-81.

[31] Jong Hoon Kim, Yong Ook Kim, Jungar Jeun et al.

L-Trp and L-Leu-OEt derivats of Monascus Pigments exert high anti-obesity effects on mice.

Biosci Biotechnol Biochem, 2010, 74(2), 304-308.

[32] Chen WP, Ho BY, Lee CL et al.

Red Mold rice prevents the development of obesity , dyslipidemia and hyperinsulinemia induced by high-fat diet.

Int J Obes (London), 2008, 32(11), 1694-704.

[33] National Taiwan University

Professor Tzu-Ming Pan's research team confirmed that Monascus could fight against Alzheimer's disease.

<http://www.ntu.edu.tw>

[34] Lee CL, Kuo TF, Wang JJ et al.

Red mold rice ameliorates impairment of memory and learning ability in intracerebroventricular amyloid beta-infused rat by repressing amyloid beta accumulation.

J Neurosci. Res, 2007, 85(14), 3171-82.

[35] Geith O, Sheashaa H, Sobh M et al.

Monascus purpureus Went rice in nephritic hyperlipidemia.

Indian J Nephrol, 2008, 18(2), 58-63.

[36] Pharmacorama

[http : // www.pharmacorama.com](http://www.pharmacorama.com)

[37] Hong MY, Seeram NP, Zhang Y, Heber D.

Anticancer effects of Chinese red rice versus Monacolin K alone on colon cancer cells.

J. nutr Biochem, 2008; 19 (7); 448-58.

[38] Ricky WK Wong, Bakr Rabie.

Chinese Red yeast rice (Monascus purpureus-fermented rice) promotes bone formation.

Chinese medicine, 2008.

[39] Klimek M, Wang S, Ogunkanmi A.

Safety and efficacy of red yeast rice (Monascus purpureus) as an alternative therapy for hyperlipidemia.

PT , 2009, 34(6) 313-327.

[40] Yoko Aniya, Takahiro Yokomakura, Masato Yonamine et al.

Protective effect of the Mold Monascus Anka against acetaminophen-induced liver toxicity in rats.

Jpn J Pharmacol, 1998, 78 (1), 79-82.

[41] Deng R.

Therapeutic effects of guggul and its constituent guggulsterone : cardiovascular benefits.

Cardiovasc Drug Rev, 2007, 25(4), 375-90.

[42] Szapary PO, Wolfe ML, Bloedon LT et al.

Guggulipid for the treatment of hypercholesterolemia : a randomized controlled trial.
Jama, 2003, 290 (6), 765-72.

[43] El-Sabban F., Abouazra H.
Effect of garlic on atherosclerosis and its factors.
Eastern Mediterranean health journal, 2008, 14 (1), 195-205.

[44] Li JJ, Wang Y, Nie SP, Li Q, Li YS, Huang Y, Hui RT.
Xuezhikang, an extract of cholestin, decreases plasma inflammatory markers and endothelin-1, improve exercise-induced ischemia and subjective feelings in patients with cardiac syndrome X.
Int J Cardiol. 2007;122(1): 82-4.

[45] Evaluation des risques liés à la présence de mycotoxines dans les chaînes alimentaires humaines et animales.
AFSSA, Décembre 2006.

[46] Inserm
<http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-societe/les-bacteries-e.-coli-une-menace-pour-l-homme>

[47] Institut Pasteur
<http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/>

[48] Université de Bretagne occidentale
Les aflatoxines
<http://esmisab.univ-brest.fr/scientifique/Mycologie/Mycotoxines/Aflatoxines>

[49] Petit A-C.

Toxicité et utilisation de quelques fabaceae alimentaires et médicinales.

Th : Ph : Nancy : 2011 : 181p.

[50] Leclerc, H.

Y-a-t'il des infections bactériennes opportunistes transmises par les eaux d'alimentations ?

Journal Européen d'Hydrologie, 34(1), 2003, 11-44.

[51] Ravault C., Fabres B., Ledrans M.

Exposition chronique à l'arsenic hydrique et risques pour la santé

Institut de veille sanitaire, 2002, 112p.

[52] Durand C., Saunier N., Schwoebel V.

Evaluation de l'exposition à des sols pollués au plomb, au cadmium et à l'arsenic en Aveyron.

Institut de veille sanitaire, 2011, 186p.

[53] Quénel P.

Bulletin d'alerte et de surveillance Antilles Guyane

Institut de veille sanitaire, 2007, 16p.

[54] Fréry N., Saoudi A., Garnier R.

Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement.

Institut de Veille Sanitaire, 2011, 151p.

[55] Miquel G.

Les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé.

Office parlementaire d'évaluations des choix scientifiques et techniques, 2001.

[56] Observatoire des résidus de pesticides

<http://www.observatoire-pesticides.gouv.fr/>

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 25 octobre 2012

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : Amandine MRAOVIC

Sujet : LA LEVURE DE RIZ ROUGE DANS LA
PREVENTION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE –
MEDICAMENT OU COMPLEMENT ALIMENTAIRE ?

Jury :Président : Mme Dominique LAURAIN-MATTAR, professeur
de pharmacognosie.Directeur : Mme Dominique LAURAIN-MATTAR,
professeur de pharmacognosie.

Juges : M. Francis ROYER, médecin généraliste.

M. Dominique SCHNEEBERGER, pharmacien.

M. Jean-Claude SONNTAG, pharmacien.

Vu,

Nancy, le 24/09/2012

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

Vu et approuvé,

Nancy, le 25.09.2012

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Francine KEDZIEREWICZ

Vice doyen

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 1 OCT. 2012

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 5037

N° d'identification :

TITRE

**LA LEVURE DE RIZ ROUGE DANS LA PRISE EN CHARGE DU
RISQUE CARDIOVASCULAIRE –
MEDICAMENT OU COMPLEMENT ALIMENTAIRE ?**

Thèse soutenue le 25 octobre 2012

Par Amandine MRAOVIC

RESUME :

En France, les maladies cardiovasculaires sont la deuxième cause de mortalité. Le principal facteur de risque de survenue de ces maladies étant l'hypercholestérolémie. Pour permettre de lutter contre l'excès de cholestérol de nombreux traitements existent. Mais depuis quelques années, la levure de riz rouge est arrivée en France, elle promet d'améliorer le bilan lipidique des patients.

La levure de riz rouge est connue depuis des siècles en Chine. Elle a une composition très variée ce qui lui confèrent de nombreuses propriétés pharmacologiques. Elle agirait au niveau des lipides sanguins, aurait un effet bénéfique sur l'inflammation, le diabète, l'obésité et bien d'autres pathologies.

Mais cette diversité de composants n'est pas sans risque, il existe tout de même des précautions d'emploi avec l'utilisation de *Monascus purpureus*, de même qu'il existe des interactions médicamenteuses. Des problèmes de toxicité ont également été retrouvés.

Une enquête a été réalisée auprès de différents laboratoires pour voir si les produits commercialisés sur le marché avaient été testés et s'ils ne présentaient aucun danger pour le consommateur.

MOTS CLES : Monacoline K - Statines – Complément alimentaire

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Dominique LAURAIN-MATTAR	Laboratoire de pharmacognosie, faculté de pharmacie, Nancy.	Expérimentale ☐
		Bibliographique ☐
		Travail personnel ☒
		Thème 3 et 4

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

2 – Hygiène/Environnement

3 – Médicament

4 – Alimentation – Nutrition

5 - Biologie

6 – Pratique professionnelle