

Effets hypolipémiants de TOTUM•070 chez des participants avec une hypercholestérolémie modérée et modulation du transport du cholestérol par les entérocytes humains (Caco-2)

BOUCHARD-MERCIER, Annie¹; BARGETTO, Maxime²; LANGHI, Cédric³; OTERO, Yolanda F.³; LE JOUBIQUX, Florian²; CAZAUBIEL, Murielle²; BARD, Jean-Marie⁴; PELTIER, Sébastien L.² et SIRVENT, Pascal³

¹Valbiotis Canada inc., Québec, (Qc), Canada ; ²Valbiotis, Périgny, France ; ³Valbiotis, Riom, France et ⁴UFR des Sciences pharmaceutiques et biologiques, Nantes Université, Nantes, France



8-10 février 2023, Magog (Canada)

Résumé

Objectifs : TOTUM•070 est composé de 5 extraits végétaux, riches en polyphénols. L'objectif était d'évaluer cliniquement la sécurité et l'effet sur les lipides sanguins de TOTUM•070 de même que d'examiner certains mécanismes d'action potentiels *via* un modèle de la barrière épithéliale intestinale. **Méthode :** Cent-vingt participants présentant une hypercholestérolémie modérée non traitée ont été recrutés en Europe pour participer à un essai clinique, multicentrique, contrôlé, randomisé, en double aveugle (NCT04760951). Durant une période de supplémentation de 24 semaines, les participants prenaient 4,995 g par jour de TOTUM•070 ou un placebo. Pour les analyses *in vitro*, l'absorption et la sécrétion du cholestérol ont été évaluées *via* le ³H-cholestérol avec ou sans la présence de TOTUM•070. **Résultats :** Les participants étaient âgés en moyenne de 53,1±10,3 ans et avaient des concentrations de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) de 1,44±0,23 g/L. TOTUM•070 a significativement réduit les concentrations de C-LDL comparativement au groupe placebo (-9%, p=0,006). Des différences significatives ont également été observées notamment pour les concentrations de triglycérides (-12%, p=0,04), cholestérol total (-7%, p=0,001) et apolipoprotéine B (apo-B) (-10%, p=0,004). Une analyse *a posteriori* chez les individus qui avaient des concentrations du C-LDL ≥1,3 g/L à la randomisation a révélé une diminution du C-LDL de 14,3% (p<0,001) et un taux de réponse élevé dans le groupe supplémentation, avec 87% de répondeurs et jusqu'à 94% pour ceux qui avaient des concentrations du C-LDL ≥1,6 g/L. Il a été observé *in vitro*, suite à l'incubation avec TOTUM•070, que l'absorption du cholestérol dans les cellules Caco-2 (-26,2%, p<0,01) de même que la sécrétion du ³H-cholestérol et de l'apo-B dans le milieu basolatéral étaient significativement diminuées (-33,8%, p<0,05 et -39,5%, p<0,001, respectivement). **Conclusion :** Ces résultats démontrent, pour la première fois, chez l'humain la sécurité et l'efficacité de TOTUM•070 avec un mécanisme d'action qui pourrait en partie être lié à une modulation du transport du cholestérol au niveau de l'entérocyte.

Introduction

La gestion des dyslipidémies est reconnue comme un élément crucial de la prévention des maladies cardiovasculaires. Il a été démontré que la réduction des concentrations de cholestérol, plus particulièrement le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL), permet de réduire le risque de mortalité totale et cardiovasculaire (Silverman MG, 2016; Navarese EP, 2018). Au cours des dernières années, les aliments fonctionnels de même que les produits de santé naturels ont gagné l'attention. Par exemple, la consommation régulière d'aliments fonctionnels contenant des phytostérols permet de réduire les concentrations de C-LDL d'environ 10% (Visseren FLJ, 2021).

Valbiotis, une société de recherche et développement, a développé TOTUM•070, composé de l'association de 5 extraits végétaux riches en polyphénols.

Objectifs

Étude clinique

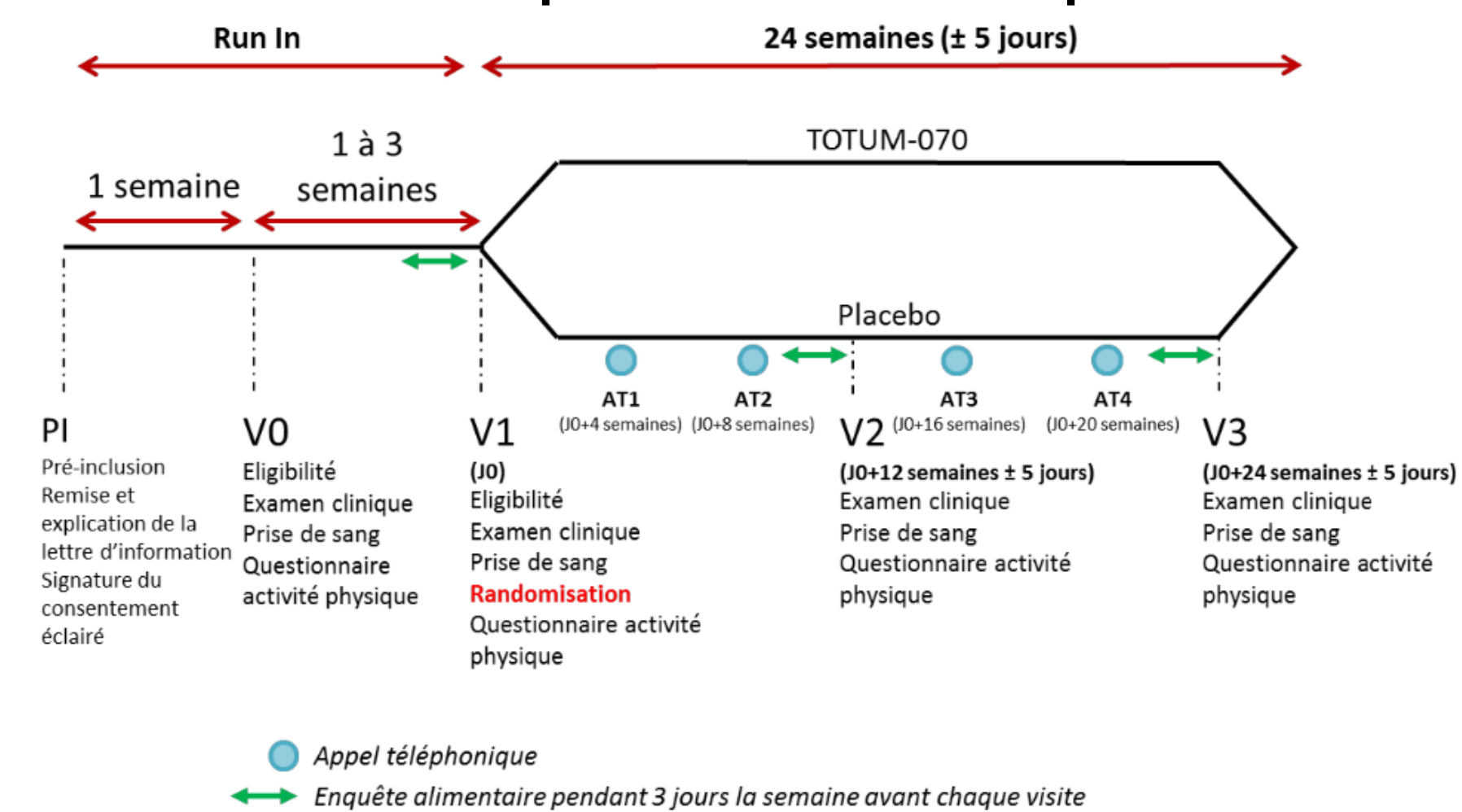
L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la prise de 4,995 g par jour de TOTUM•070 sur les concentrations de C-LDL (déterminé par ultracentrifugation (UC)) chez des participants présentant une hypercholestérolémie modérée après 24 semaines de supplémentation. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'effet de la prise de TOTUM•070 sur le profil lipidique, la glycémie à jeun, les paramètres anthropométriques, le microbiote intestinal de même que d'évaluer la sécurité.

Étude *in vitro*

L'objectif était d'examiner certains mécanismes d'action potentiels *via* des entérocytes humains issus de la lignée cellulaire Caco-2, un modèle de la barrière épithéliale intestinale.

Méthodes

Fig1. Représentation schématique de l'étude clinique HEART



Étude clinique

Cent-vingt (120) hommes et femmes volontaires âgés entre 18 et 70 ans présentant une hypercholestérolémie modérée ont été recrutés à travers trois sites localisés en France et en Allemagne afin de participer à un essai clinique multicentrique, contrôlé, randomisé, en double aveugle (NCT04760951, étude HEART), *via* le collaborateur Biofortis. Les principaux critères d'éligibilité étaient les suivants :

- un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 18,5 et 35 kg/m²;
- une hypercholestérolémie modérée (1,3 à 1,9 g/L ± 2% tolérance) sans signe clinique lié à l'hypercholestérolémie et ne requérant pas de traitement hypolipémiant immédiat (ESC/EAS, 2019); et,
- des concentrations de triglycérides < 2,2 g/L.

Suite à la randomisation, les participants étaient supplémentés soit avec 4,995 g/jour de TOTUM•070 ou un placebo durant 24 semaines (Fig 1).

Étude *in vitro*

Les cellules Caco-2 ont été ensemencées dans des inserts et différenciées en entérocytes durant 21 jours. Pour le dosage de l'absorption, le ³H-cholestérol des micelles a été incubé en présence de TOTUM•070 dans le milieu apical durant 1 heure avant de quantifier la radioactivité intracellulaire. Pour le dosage de la sécrétion, les cellules ont été chargées en ³H-cholestérol durant 24 heures, puis TOTUM•070 a été ajouté dans le milieu apical pour la nuit. Le ³H-cholestérol sécrété a été quantifié dans le milieu basolatéral et l'apolipoprotéine B (apo-B) sécrétée *via* un kit ELISA.

Résultats : Étude clinique

Cent neuf (109) participants ont complété le protocole de l'étude.

Tableau 1. Caractéristiques des participants de l'étude HEART (NCT04760951)

Variables	Tous (n=120)	Placebo (n=60)	TOTUM•070 (n=60)
Sexe (n - % de femmes)	83 - 69,2%	42 - 70,0%	41 - 68,3%
Âge (ans)	53,1 ± 10,3	52,1 ± 11,1	54,1 ± 9,5
Poids (kg)	73,9 ± 13,0	74,6 ± 14,4	73,3 ± 11,5
IMC (kg/m ²)	25,9 ± 3,7	26,0 ± 3,9	25,8 ± 3,5
Tour de taille (cm)	91,7 ± 11,2	91,4 ± 12,6	92,0 ± 9,5
Cholestérol total (g/L)	2,41 ± 0,31	2,41 ± 0,28	2,41 ± 0,34
C-LDL par UC (g/L)	1,44 ± 0,23	1,41 ± 0,21	1,46 ± 0,26
C-LDL par Friedwald (g/L)	1,57 ± 0,26	1,55 ± 0,21	1,59 ± 0,29
C-Non-HDL (g/L)	1,78 ± 0,28	1,76 ± 0,23	1,80 ± 0,33
C-HDL (g/L)	0,63 ± 0,17	0,65 ± 0,19	0,60 ± 0,14
Triglycérides (g/L)	1,04 ± 0,52	1,04 ± 0,60	1,04 ± 0,44
Apo-B (g/L)	1,23 ± 0,18	1,22 ± 0,15	1,24 ± 0,21
Glycémie à jeun (mg/dL)	97,1 ± 8,3	96,4 ± 7,7	97,7 ± 9,0

Fig2. Concentrations de cholestérol-LDL (UC) suite à 24 semaines de supplémentation (V3) avec TOTUM•070 versus placebo

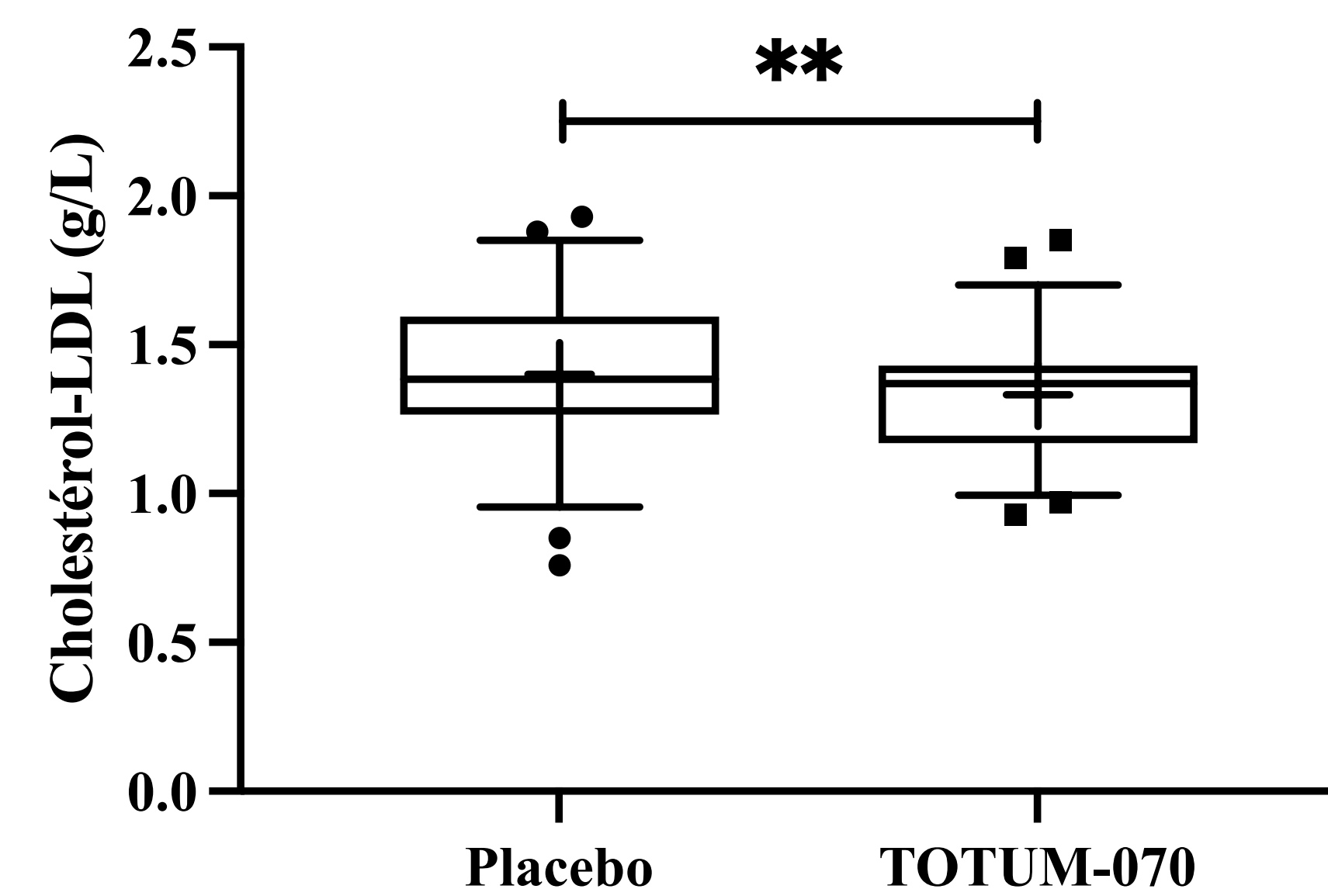


Tableau 2. Effets de TOTUM•070 sur les variables cardiométaboliques

Variables	Semaine 0 (V1)		Semaine 12 (V2)		Semaine 24 (V3)	
	Placebo	TOTUM•070	Placebo	TOTUM•070	Placebo	TOTUM•070
Paramètres anthropométriques						
Poids corporel (kg)	74,6 ± 14,6	73,2 ± 11,5	75,0 ± 14,7	72,5 ± 11,5*	75,5 ± 15,0	71,8 ± 11,2***
Tour de taille (cm)	91,8 ± 12,7	92,1 ± 9,3	91,5 ± 12,9	91,2 ± 9,5	91,4 ± 13,3	90,2 ± 9,3
Profil lipidique						
Cholestérol total (g/L)	2,41 ± 0,28	2,41 ± 0,34	2,37 ± 0,31	2,22 ± 0,27**	2,38 ± 0,36	2,23 ± 0,30**
C-LDL par UC (g/L)	1,41 ± 0,21	1,46 ± 0,26	1,38 ± 0,24	1,27 ± 0,18***	1,40 ± 0,25	1,33 ± 0,21**
C-LDL par Friedwald (g/L)	1,55 ± 0,21	1,59 ± 0,29	1,51 ± 0,24	1,42 ± 0,22**	1,53 ± 0,27	1,43 ± 0,24***
C-Non-HDL (g/L)	1,76 ± 0,23	1,80 ± 0,33	1,72 ± 0,26	1,61 ± 0,25***	1,75 ± 0,32	1,62 ± 0,29***
C-HDL (g/L)	0,65 ± 0,19	0,60 ± 0,14	0,64 ± 0,18	0,60 ± 0,17	0,64 ± 0,18	0,61 ± 0,15
Triglycérides (g/L)	1,04 ± 0,60	1,04 ± 0,44	1,06 ± 0,58	0,97 ± 0,47*	1,10 ± 1,10	0,92 ± 0,43*
Apolipoprotéine A1 (g/L)	1,72 ± 0,31	1,66 ± 0,25	1,71 ± 0,30	1,64 ± 0,26	1,68 ± 0,29	1,65 ± 0,26
Apo-B (g/L)	1,22 ± 0,15	1,24 ± 0,21	1,18 ± 0,17	1,13 ± 0,17**	1,17 ± 0,17	1,12 ± 0,18**
Glycémie à jeun						
Glycémie à jeun (mg/dL)	96,4 ± 7,7	97,7 ± 9,0	98,8 ± 8,2	96,8 ± 8,1*	95,6 ± 9,1	95,3 ± 7,5

*Les valeurs en bleu étaient significativement différentes comparativement au groupe Placebo.

Fig3. Variation de l'abondance de *Dorea* pré (V1) et post-supplémentation (V3)

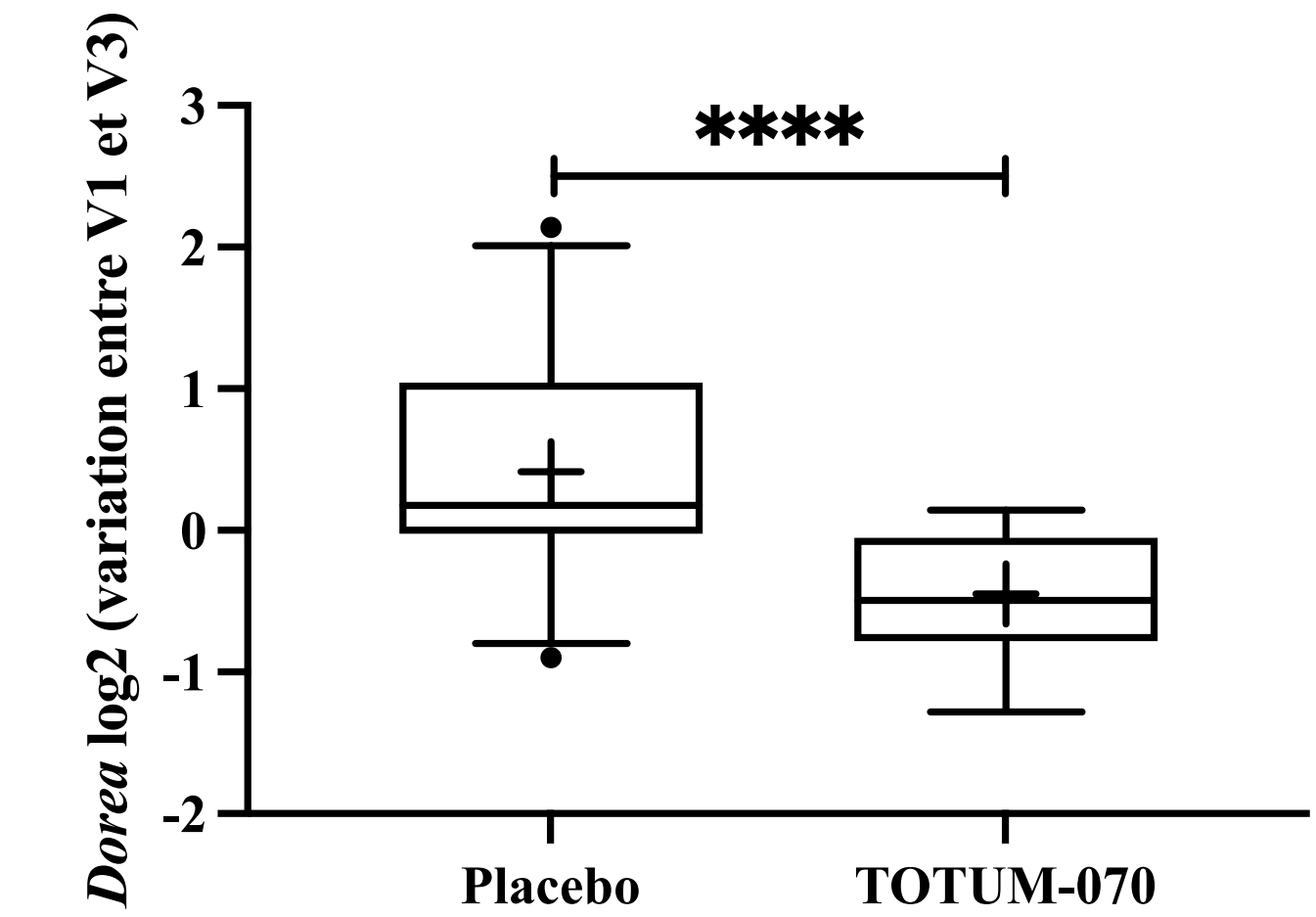
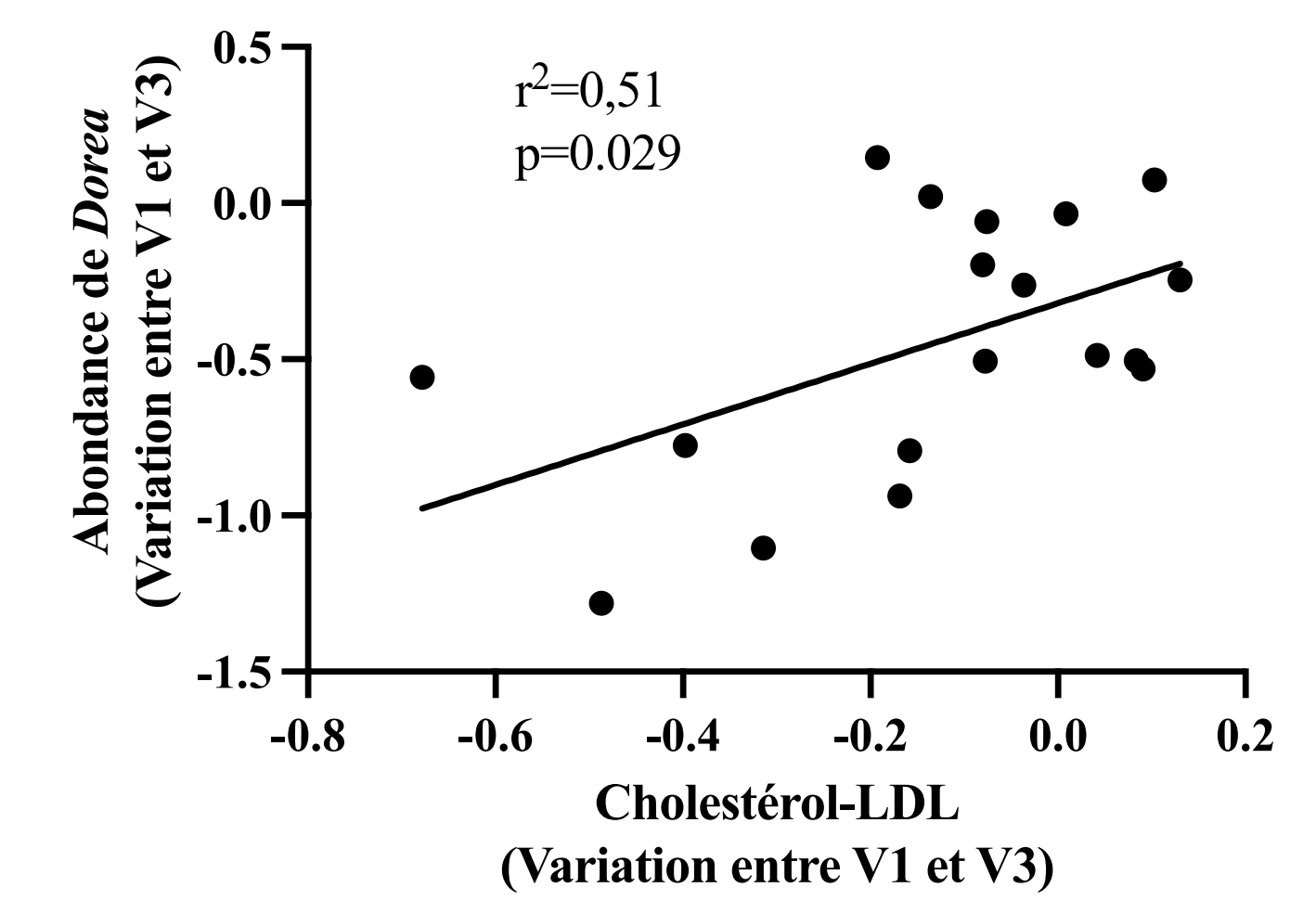


Fig4. Corrélation entre la variation du cholestérol-LDL et la variation de l'abondance de *Dorea* pré (V1) et post-supplémentation (V3)



Résultats : Étude *in vitro*

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; ****p<0,0001

Fig5.a) Absorption du ³H-cholestérol

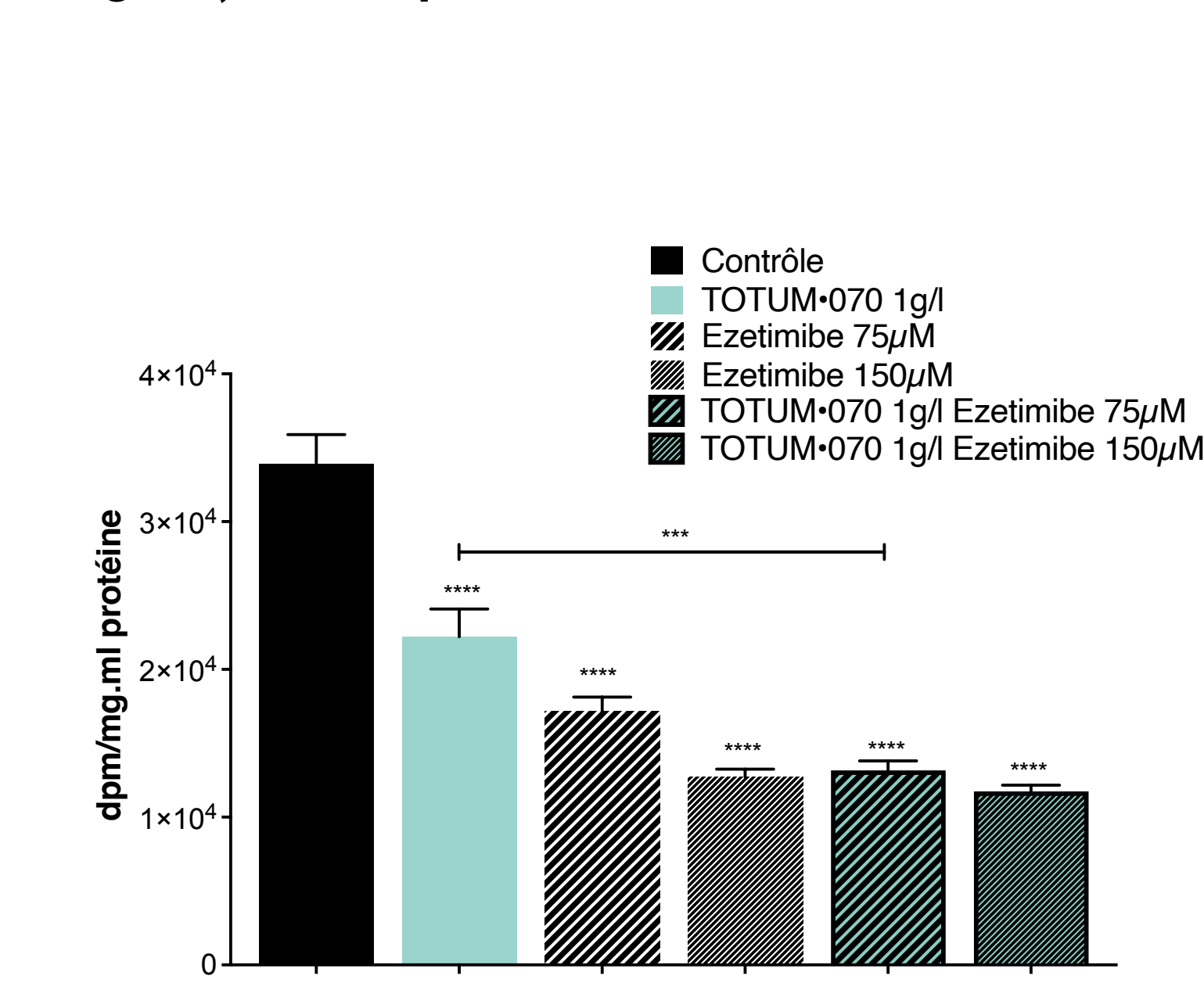


Fig5.b) Sécrétion du ³H-cholestérol

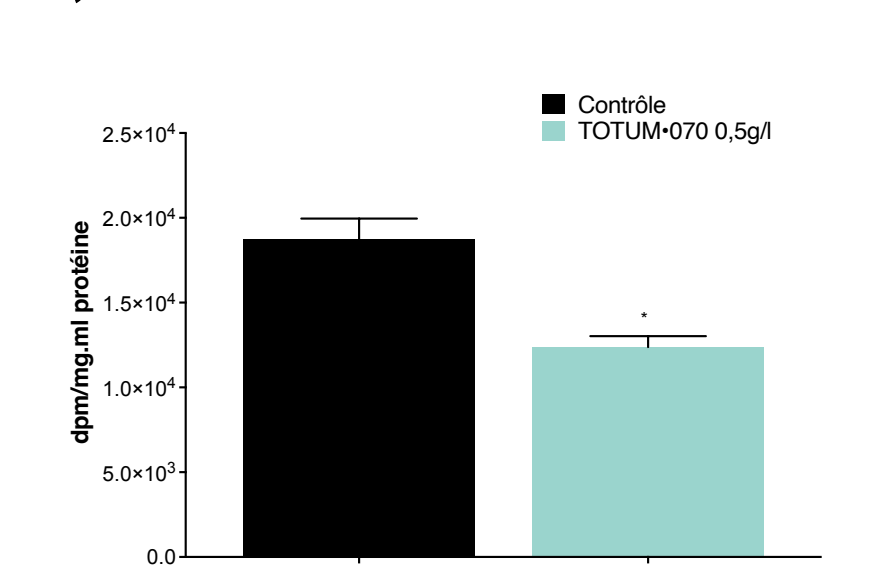
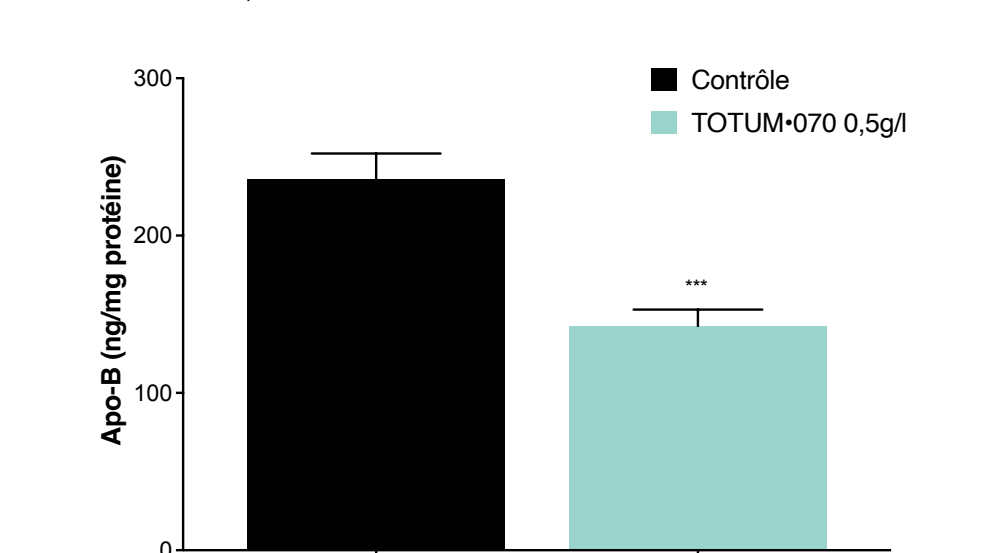


Fig5.c) Sécrétion de l'apo-B



Conclusion

L'étude clinique HEART démontre l'efficacité de TOTUM•070, une combinaison d'extraits de plantes riche en polyphénols, pour améliorer le profil lipidique de même que sa sécurité chez des participants présentant une hypercholestérolémie modérée non-traitée et ne requérant pas de traitement pharmacologique immédiat. Un mécanisme d'action impliquant potentiellement le microbiote intestinal et des résultats *in vitro* significatifs démontrant une réduction de l'absorption du cholestérol de même que de la sécrétion du cholestérol et de l'apo-B sur un modèle cellulaire d'entérocytes humains. TOTUM•070 poursuivra son développement clinique afin de confirmer son potentiel comme solution non-pharmacologique pour les patients présentant une hypercholestérolémie modérée primaire.

Références

Silverman MG, et al. JAMA. 2016. 316(12):1289-1297.
Navarese EP, et al. JAMA. 2018. 319(15):1566-1579.

valbiotis®