

«Nous sommes ce que nous mangeons» – comme beaucoup d'autres, cette sagesse populaire illustre la pertinence accordée à l'alimentation au sein de notre population. Par conséquent, les médecins de famille sont souvent confrontés dans leur activité à des questions portant sur la nutrition et les tendances alimentaires actuelles. Quels sont les aliments sains, quels sont ceux vraiment mauvais voire nuisibles pour la santé et quelles quantités doivent être respectées? Les avis d'experts divergent souvent à ce sujet et les propriétés positives d'aliments autrefois presque «diabolisés» se trouvent désormais au premier plan. Comment s'y retrouver? L'objectif du 1<sup>er</sup> symposium sur la prévention, organisé à l'hôpital cantonal de Baden, était de proposer aux médecins de famille de la région une mise à jour sur l'état actuel des connaissances ainsi que de présenter les derniers développements. Dans *Primary and Hospital Care*, six questions essentielles liées à l'alimentation sont désormais étudiées de manière approfondie dans un ordre libre.

## 1<sup>er</sup> symposium sur la prévention de Baden

# Omega-3: evidence or fishy tale?

Nicole Bonetti<sup>a,b</sup>, Franziska Rutz<sup>b</sup>, Andreas Bürgi<sup>b</sup>, Jürg H. Beer<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Zentrum für Molekulare Kardiologie, Universität Zürich, Schlieren, <sup>b</sup> Département Innere Medizin, Kantonsspital Baden, Baden

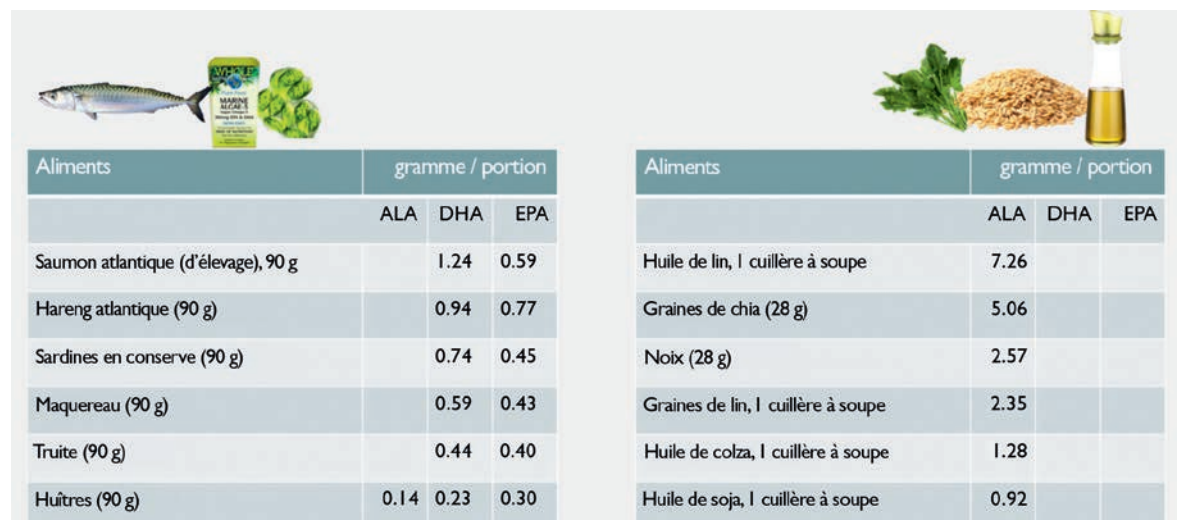
Les acides gras, c'est-à-dire les composants des huiles et matières grasses, sont indispensables mais présentent des différences essentielles entre eux. Ainsi, les acides gras dits essentiels doivent être fournis par l'alimentation. De nos jours, il est souvent question des acides gras oméga 3 qui, en raison d'effets supposément bons pour la santé, doivent être consommés en grande quantité et en remplacement des acides gras saturés.

## Introduction

L'histoire des acides gras oméga 3 débute à la fin des années 1960 au Groenland, alors que Bang et Dyerberg constatent, auprès de la population locale Inuit, une très faible incidence d'infarctus du myocarde (IM), un profil lipidique antiathérogène et une activité plaquettaire réduite. Ces découvertes ont été associées à l'alimentation riche en oméga 3 des Inuits. En 1978, les deux auteurs ont donc publié l'hypothèse que les acides gras oméga 3 insaturés à longue chaîne pour-

raient présenter des effets antiathérogènes et anti-thrombotiques [1].

Les acides gras polyinsaturés sont définis par plusieurs doubles liaisons dans la chaîne aliphatique. Les acides gras polyinsaturés pertinents sur le plan biologique sont les oméga 6 et les oméga 3 qui ne peuvent pas être fabriqués par les cellules des mammifères. C'est la raison pour laquelle ils doivent être apportés par l'alimentation en tant qu'acides gras essentiels. Les acides gras oméga 3 à longue chaîne acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHA) sont contenus



Aliments	gramme / portion		
	ALA	DHA	EPA
Saumon atlantique (d'élevage), 90 g		1.24	0.59
Hareng atlantique (90 g)		0.94	0.77
Sardines en conserve (90 g)		0.74	0.45
Maquereau (90 g)		0.59	0.43
Truite (90 g)		0.44	0.40
Huîtres (90 g)	0.14	0.23	0.30

Aliments	gramme / portion		
	ALA	DHA	EPA
Huile de lin, 1 cuillère à soupe	7.26		
Graines de chia (28 g)	5.06		
Noix (28 g)	2.57		
Graines de lin, 1 cuillère à soupe	2.35		
Huile de colza, 1 cuillère à soupe	1.28		
Huile de soja, 1 cuillère à soupe	0.92		

Figure 1: Acides gras oméga 3 issus de divers aliments [20].

dans les produits à base de poisson, tandis que l'acide gras oméga 3 à courte chaîne acide alpha-linolénique (ALA) est issu des plantes et de leurs huiles (fig. 1).

Sur le plan biologique, trois mécanismes d'action sont principalement supposés pour les acides gras oméga 3: il advient d'une part une conversion enzymatique en molécules de signalisation – appelées eicosanoïdes – qui ont des propriétés antithrombotiques et anti-inflammatoires. Par ailleurs, les acides gras oméga 3 peuvent être intégrés dans les membranes cellulaires et influencent ainsi l'expression génétique cellulaire et la communication intercellulaire en modifiant la fluidité membranaire et les protéines des récepteurs au niveau de la membrane. Enfin, des interactions stériques directes entre les acides gras oméga 3 et les canaux ioniques pouvant expliquer les effets antiarythmiques et éventuellement neurologiques de ces substances ont été observées *in vitro* [2, 3].

Par ces mécanismes, les acides gras oméga 3 pourraient influencer divers déterminants du risque cardiovasculaire. Les effets physiologiques décrits incluent une baisse significative des valeurs de triglycérides lorsque les acides gras oméga 3 sont consommés à une dose journalière supérieure à 3 g; une réduction du taux plasmatique de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$  et IL-1 $\beta$ ); une légère baisse de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque au repos; une amélioration du remplissage diastolique; une sensibilité accrue à l'insuline; une légère inhibition plaquettaire et une amélioration de la fonction endothéliale [3].

## Etat des études

Une influence potentielle de ces effets physiologiques sur les critères d'évaluation cardiovasculaires a été examinée dans diverses grandes études cliniques.

L'étude randomisée contrôlée contre placebo GISSI (1999) a démontré un effet de prévention secondaire positif des acides gras oméga 3 issus de l'huile de poisson à la suite d'un infarctus du myocarde. Les récurrences ischémiques, la mortalité globale et l'incidence de mort subite cardiaque ont diminué de manière significative et impressionnante dans le groupe oméga 3 [4]. Une étude complémentaire du groupe GISSI – l'étude GISSI-HF (2008) – a entre-temps démontré un effet positif des acides gras oméga 3 dérivés du poisson chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque symptomatique. Les acides gras oméga 3 ont permis de réduire à la fois les taux d'hospitalisation et la mortalité globale [5]. L'étude japonaise JELIS (2007) a examiné l'effet des acides gras oméga 3 dérivés du poisson en association avec une statine par rapport à une statine seule chez

des patients atteints d'hypercholestérolémie. Il a été constaté une réduction significative des taux de complications ischémiques, y compris les AVC, sous acides gras oméga 3 [6]. Enfin, l'étude REDUCE-IT récemment publiée (2019) a démontré une réduction significative de 25% du critère d'évaluation primaire regroupant mort cardiovasculaire et complications ischémiques chez des patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire établie ou de diabète et autres facteurs de risque en plus de valeurs de triglycérides accrues [7]. Il est intéressant de mentionner la dose élevée de l'ester EPA utilisé de 4 g par jour, qui dépasse nettement la dose de 1 g normalement examinée et pourrait en partie expliquer le succès retentissant. Par ailleurs, l'effet positif de l'intervention par oméga 3 ne s'expliquait pas uniquement par la baisse observée des triglycérides. A elle seule, celle-ci aurait en effet de moindres répercussions, de sorte qu'une protection supplémentaire des acides gras oméga 3 semble évidente.

La préparation employée est un ester éthylique purifié et hautement concentré d'EPA. Elle se distingue ainsi des préparations à base d'huile de poisson utilisées jusqu'à présent d'une part par l'absence de composant DHA et d'autre part par la concentration supérieure de l'ester éthylique. Par conséquent, la préparation soumise à ordonnance est commercialisée en tant que prodrogue sous le nom Vascepa® et ne correspond donc plus à une intervention diététique. Cela a été indiqué à juste titre dans un résumé [8]. Des comparaisons avec des esters éthyliques purifiés issus d'autres acides gras oméga 3 (en particulier DHA) sont attendues. Elles pourraient clarifier l'ampleur des effets des différents acides gras et examiner si les esters éthyliques d'autres acides gras pourraient éventuellement même exercer des effets antagonistes.

A ces résultats d'études positifs viennent s'opposer les résultats neutres de certaines études. L'étude OMEGA n'a pu établir aucun avantage de prévention secondaire de 1 g d'acides gras oméga 3 dérivés de poisson par rapport à 1 g d'huile d'olive par jour chez des patients à la suite d'un infarctus myocardique. Il convient de noter le choix quelque peu malencontreux de l'huile d'olive comme substance de contrôle, car celle-ci est relativement riche en oméga 3 et présente également ses propres effets cardioprotecteurs [9]. L'étude Alpha et Omega a également traité des patients à la suite d'un IM avec quatre margarines différentes contenant soit uniquement des acides gras oméga 3 dérivés de poisson, soit une association d'acides gras oméga 3 végétaux et dérivés de poisson, soit uniquement des acides gras oméga 3 végétaux, soit un placebo. Aucune différence n'a été démontrée en termes de récurrence cardiovasculaire ou de mortalité. Il convient de noter la

conception de l'étude comparant quatre groupes dont au moins trois présentent des effets se chevauchant. La pertinence statistique de l'étude est ainsi limitée [10]. L'étude ORIGIN, réalisée auprès de patients présentant un trouble du métabolisme du glucose ainsi qu'un profil de risque cardiovasculaire accru, n'a montré aucun effet cardiovasculaire positif des acides gras oméga 3 contre placebo [11]. De même, l'étude ASCEND n'a observé aucune réduction des complications cardiovasculaires chez des patients diabétiques sous acides gras oméga 3 par rapport à l'huile d'olive [12]. Enfin, dans une approche préventive primaire chez des sujets sains, l'étude VITAL récemment publiée n'a montré aucune réduction des complications cardiovasculaires ou tumeurs sous acides gras oméga 3 ou vitamine D contre placebo [13].

### Evaluation des résultats d'études

Les résultats d'études neutres surprennent au vu des effets physiologiques rapportés des acides gras oméga 3.

Les raisons possibles de ces résultats neutres peuvent être des facteurs statistiques dans des études compre-

nant plus de deux groupes témoins et la surestimation des taux d'incidence du critère d'évaluation ainsi que de l'effet des oméga 3 pouvant contribuer à une pertinence statistique insuffisante.

Un facteur essentiel pourrait également être le faible dosage d'habituellement 1 g d'acides gras oméga 3 par jour. Cela est suggéré par les nets succès de deux études ayant recours à des doses supérieures – à savoir l'étude JELIS et récemment l'étude REDUCE-IT. D'autres études avec des doses supérieures d'acides gras oméga 3 sont en cours et nous permettront, nous l'espérons, d'y voir plus clair.

Une autre raison pourrait être l'amélioration générale du *standard of care* par rapport aux premières études, de nombreux médicaments conformes aux directives ayant des effets communs avec les acides gras oméga 3, de sorte que l'effet complémentaire des acides gras oméga 3 pourrait éventuellement sembler trop faible. Par ailleurs, les populations d'études sont généralement des personnes âgées et morbides ayant longtemps été exposées à d'importants facteurs de risque. Un traitement à base d'acides gras oméga 3 à long terme dans une approche préventive primaire ou interventionnelle précoce pourrait être prometteuse.





D'autre part, les résultats d'études positifs pourraient naturellement aussi avoir été surestimés. Ainsi, l'étude GISSI a été réalisée avant l'ère des statines, ce qui donne davantage de poids à l'effet positif des acides gras oméga 3 sur le métabolisme lipidique que sous les traitements *standard of care* actuels. Dans l'étude GISSI-HF, des taux d'incidence très élevés de 30% ont été observés pour le groupe de contrôle. Ainsi, de moindres différences entre les groupes pourraient être statistiquement significatives sans grand bénéfice absolu. L'étude JELIS était une étude en ouvert. Malgré les mesures statistiques correspondantes, un biais aurait pu être introduit.

### Méta-analyses

Conformément à la divergence des résultats d'études, de grandes méta-analyses [14] ont jusqu'à il y a peu également mis en évidence des effets neutres d'une substitution aux oméga 3 d'origine animale ou végétale sur les maladies cardiovasculaires. Une méta-analyse récemment publiée [15] sur 13 études randomisées incluant les nouvelles études et plus de 127 000 patients a toutefois démontré une efficacité des acides gras oméga 3 d'origine marine en termes de réduction des événements cardiovasculaires et cas de décès cardiovasculaires, même si les résultats de l'étude REDUCE-IT n'ont pas été pris en considération. Dans cette dernière méta-analyse, de nouveaux résultats issus de trois grandes études récentes ont été inclus, augmentant ainsi la taille de l'échantillon de 64% par rapport à d'anciennes analyses.

### D'origine animale ou végétale?

Lorsque l'alimentation est supplémentée en acides gras oméga 3, des produits d'origine animale ou végétale peuvent être utilisés. Le poisson contient les acides gras oméga 3 à longue chaîne EPA et DHA qui ont été examinés dans la plupart des études. En raison de la diminution des stocks de poissons et de la pollution par le mercure de certaines espèces, une consommation élevée de poisson comporte des risques écologiques et sanitaires. Les plantes et les fruits à coques contiennent principalement l'acide gras oméga 3 à courte chaîne ALA qui peut être converti en faible partie en EPA et DHA à longue chaîne, mais a probablement ses propriétés protectrices de manière indépendante. Les données issues de notre propre recherche fondamentale l'indiquent également. Dans un modèle murin, il a été montré que, à une dose physiologiquement significative, l'ALA présentait des effets anti-inflammatoires, antiathérogènes et antiagrégants [16, 17]. Par ailleurs, l'ALA a inhibé la formation de thrombus artériel dans un modèle laser [18] chez des souris ainsi que la réactivité plaquettaire dans un modèle murin de drépanocytose (propres données, pas encore publiées).

### Tout dépend de la dose

Selon les dernières méta-analyses, il existe une association entre le dosage des acides gras oméga 3 et leurs effets positifs. En effet, des dosages plus élevés ont montré des résultats supérieurs, comme cela a été mis en évidence dans l'étude JELIS (1,6 g EPA/jr) et l'étude REDUCE-IT (4 g éthyl-eicosapentaénoïque /jr). Les résultats de l'étude STRENGTH en cours avec 4 g/jr d'Epa-nova sont encore attendus et pourraient apporter plus de clarté à ce sujet. Les dosages supérieurs de 2-4 g/jr ont des répercussions particulièrement positives sur les valeurs de triglycérides. Les directives américaines recommandent des préparations d'oméga 3 (1 g/jr) pour la prévention secondaire de maladies coronariennes [19]. Aussi bien en Europe qu'aux Etats-Unis, la consommation régulière de poisson (1-2x semaine) est recommandée pour la prévention primaire de maladies cardiovasculaires. Selon les directives de l'ESC, une administration routinière de capsules d'huile de poisson n'est actuellement toutefois pas conseillée en cas d'hypertriglycéridémie.

#### Crédit photo

© Artem Evdokimov | Dreamstime.com

#### Références

La liste complète des références se trouve dans la version en ligne de l'article sur [www.primary-hospital-care.ch](http://www.primary-hospital-care.ch).

Correspondance:  
Prof. Dr méd. Jürg H. Beer  
Chefarzt Departement  
Innere Medizin  
Kantonsspital Baden  
Im Ergel 1  
CH-5404 Baden  
[hansjuerg.beer\[at\]ksb.ch](mailto:hansjuerg.beer[at]ksb.ch)

### A retenir

Pour résumer, les études issues de la recherche fondamentale sont prometteuses, les résultats d'études cliniques toutefois encore controversés. Des dosages supérieurs pourraient avoir de meilleurs effets et sont actuellement examinés. L'étude REDUCE-IT récemment publiée ainsi qu'une nouvelle méta-analyse ayant montré le rapport linéaire entre dose et efficacité des acides gras oméga 3 vont dans le sens de la dose-dépendance des effets positifs.

Selon des résultats expérimentaux de la recherche fondamentale, les acides gras oméga 3 d'origine végétale pourraient non seulement être pertinents du point de vue écologique et économique, mais aussi d'un intérêt biologique très prononcé.

En attendant les résultats d'autres études, l'utilisation routinière de préparations d'oméga 3 ne peut cependant pas être recommandée en prévention primaire ou secondaire.