

## ■ Billet du mois

# L'étude REDUCE-IT réhabilite-t-elle les acides gras oméga-3 en prévention cardiovasculaire et/ou les triglycérides comme cible thérapeutique ?

“Dire qu’un paradoxe contient toujours une vérité n’est même plus un paradoxe.”  
~ Jean-Claude Carrière



**F. DIÉVERT**  
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Cela paraît être une avancée majeure en prévention cardiovasculaire (CV) : chez des patients à risque CV élevé, tous traités par statine, ayant un LDL cholestérol (LDL-c) bas et des triglycérides modérément élevés, un traitement par un acide gras oméga-3 réduit de façon très ample le risque d'événements CV majeurs. C'est le résultat principal de l'étude REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial*) présenté lors des sessions scientifiques de l'*American Heart Association* par Deepak Bhatt, concomitamment à sa publication dans le *New England Journal of Medicine (NEJM)*.

*A priori*, on pourrait penser que cette étude, d'une part, valide le fait qu'il est utile de diminuer la triglycéridémie et, d'autre part, qu'une supplémentation en acides gras oméga-3 est cliniquement bénéfique. Pourtant, cela ne peut être affirmé au terme de cette étude et ce billet a pour objectif d'indiquer pourquoi.

### ■ L'étude REDUCE-IT

L'étude REDUCE-IT a été un essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle contre placebo afin d'évaluer un acide gras oméga-3 purifié, exclusivement de l'acide eicosapentaénoïque (EPA), et à forte dose (4 g par jour) chez 8 179 patients étant pour 70 % des cas en prévention CV secondaire et pour 30 % des cas en prévention CV primaire et ayant alors dans ce cas un diabète et un facteur de risque CV supplémentaire. Le placebo était constitué de gélules d'huile minérale.

Les critères lipidiques d'enrôlement étaient au nombre de trois : recevoir un traitement par une statine, avoir un LDL-c compris entre 0,4 et 1,0 g/L et avoir une triglycéridémie au moins une fois comprise entre 1,50 et 4,99 g/L à deux dosages successifs. De ce fait, parmi les patients enrôlés, certains pouvaient avoir eu au moins un dosage de triglycérides inférieur à 1,50 g/L.

## Billet du mois

À l'inclusion, le LDL-c était en moyenne à 0,75 g/L et par rapport au placebo a diminué de 6,6 % sous EPA, la triglycéridémie était en moyenne à 2,16 g/L et a diminué de 19,7 % sous EPA (valeurs corrigées de la modification sous placebo).

Au terme d'un suivi médian de 4,9 ans, sous EPA par rapport au placebo, il y a eu une réduction significative et de 25 % en valeur relative (17,2 vs 22 % ; HR : 0,75 ; IC 95 % : 0,68-0,83 ; p = 0,00000001) des événements du critère primaire (décès CV, infarctus du myocarde [IDM] non fatal, AVC non fatal, revascularisation coronaire ou angor instable justifiant une hospitalisation). Chacun de ces événements a été réduit significativement (en analyse hiérarchisée des critères secondaires) de façon ample, y compris les AVC qui ont été réduits de 28 % en valeur relative (HR : 0,72 ; IC 95 % : 0,55-0,93 ; p = 0,001). Seule la mortalité totale n'a pas été diminuée significativement (HR : 0,87 ; IC 95 % : 0,64-1,02).

Les analyses complémentaires ont montré, sous EPA par rapport au placebo, une réduction du risque de mort subite certifiée comme cardiaque (1,5 vs 2,1 % ; HR : 0,69 ; IC 95 % : 0,50-0,96) et du risque d'arrêt cardiaque (0,5 vs 1,0 % ; HR : 0,52 ; IC 95 % : 0,31-0,86).

Elles ont aussi montré en considérant le critère associant les décès CV, les IDM et les AVC, un effet homogène quel que soit le sous-groupe considéré, notamment en prévention CV primaire et secondaire.

L'effet clinique a été homogène, que les triglycérides initiaux aient été supérieurs ou inférieurs à 2 g/L, aient été supérieurs ou inférieurs à 1,5 g/L et que la triglycéridémie atteinte sous EPA ait été inférieure ou supérieure à 1,5 g/L.

Les effets indésirables significatifs ont été, sous EPA par rapport au placebo, une augmentation du risque d'œdèmes périphériques (6,5 vs 5,0 %), de constipation (5,4 vs 3,6 %), de fibrillation atriale

(5,3 vs 3,9 %) et, inversement, un moindre risque de diarrhée (9,0 % vs 11,1 %) et d'anémie (4,7 vs 5,8 %).

### Les questions posées

Ce résultat a été présenté comme fiable, important et ample par son investigateur principal. Cela apparaît réel en première analyse, d'autant que la méthode de l'étude semble exempte de biais majeur. De fait, ce résultat et cette étude posent plusieurs questions et un élément particulier de son protocole pourrait constituer un biais de prise en compte complexe.

>>> La première et principale question posée par cette étude est : son résultat est-il valide ? C'est-à-dire, démontre-t-il réellement le bénéfice intrinsèque de la molécule évaluée sachant que le placebo utilisé était une huile minérale, et donc n'était pas un réel placebo ? En d'autres termes, le résultat de l'étude REDUCE-IT pourrait-il, pour tout ou partie, être expliqué par un effet non favorable et spécifique de l'huile minérale utilisée comme placebo ? C'est une des questions posées dans l'éditorial accompagnant la publication des résultats dans le *NEJM*.

>>> Si le résultat de l'étude REDUCE-IT est valide, cela signifie-t-il qu'il faut diminuer la triglycéridémie pour diminuer le risque CV ?

>>> Si le résultat de l'étude REDUCE-IT est valide, cela signifie-t-il que les acides gras oméga-3 apportent un bénéfice clinique ?

### L'huile minérale comme placebo

Il est difficile de juger de l'influence de l'utilisation d'une huile minérale comme placebo : ce composé a-t-il eu un effet neutre et a-t-il donc agi comme un réel placebo ? Ou a-t-il eu des effets spécifiques potentiellement délétères ayant pu majorer l'ampleur du bénéfice

observé dans cette étude avec l'EPA, voire ayant pu expliquer ce bénéfice ?

Les auteurs de l'éditorial accompagnant la publication des résultats de l'étude REDUCE-IT dans le *NEJM* indiquent qu'une huile minérale peut réduire l'absorption intestinale de certains traitements, ce qui pourrait donc rendre moins efficaces certains des traitements des patients du groupe placebo, et peut augmenter les niveaux de lipoprotéines athérogènes et de la CRP. Ils rappellent que dans l'étude REDUCE-IT, dans le groupe "placebo" et par rapport à l'état de base, il y a eu en moyenne à 1 an une augmentation de 2,2 % des triglycérides, de 10,9 % du LDL-c et de 10,4 % du non-HDL-c, et à 2 ans, une augmentation de 7,8 % de l'apo B et de 32,3 % de la CRP. Comme il s'agit d'une comparaison par rapport à l'état de base, il est difficile de juger si cela a été un effet induit par l'huile minérale ou s'il s'est agi d'une évolution naturelle dans le groupe de patients sous placebo, notamment liée à la diminution progressive des traitements associés comme cela est classique.

De même, en médecine, les huiles minérales étant le plus souvent prescrites pour leur effet laxatif, il est difficile de juger si l'augmentation du risque de constipation dans le groupe sous EPA et l'augmentation de celui de diarrhée dans le groupe "placebo" sont des effets induits par l'huile minérale ou par l'EPA. Comment, de ce fait, évaluer l'effet de réduction de la mort subite dans le groupe sous EPA : a-t-il pu être induit par des hypokaliémies dans le groupe sous huile minérale ? Et donc, dans ce cas, l'effet constaté sur la mort subite est-il à considérer comme un effet délétère du "placebo" ou comme un effet bénéfique spécifique de l'EPA ?

### Les triglycérides comme facteur de risque

Le débat est ancien mais non encore tranché : il n'est en effet toujours pas démontré que les triglycérides consti-

## Commentaires



**P.-G. STEG**  
Hôpital Bichat (Paris),  
co-investigateur  
principal de l'étude  
REDUCE-IT.

Une des critiques portées à l'encontre des résultats et/ou de la méthode de l'étude REDUCE-IT est que le placebo n'en était pas strictement un mais comprenait une huile minérale.

Cette critique justifie quelques commentaires :

- Le résultat de l'étude REDUCE-IT n'est pas isolé : en effet, les 2 seules études qui ont évalué des fortes doses d'oméga-3 ont des résultats concordants (JELIS et REDUCE-IT). Toutes les études avec des doses faibles sont globalement négatives.

- Même si l'on peut croire que l'huile minérale utilisée dans le groupe placebo a eu un effet sur le résultat observé, l'ampleur de l'effet ne peut rendre compte d'une réduction (RRR) de 20 à 25 % des événements CV. Le placebo était constitué d'une demi-cuillère à café d'huile, 2 fois par jour. Imaginer que cela puisse avoir un effet délétère qui expliquerait une augmentation de 20 à 25 % des événements dans le groupe placebo, en cas d'effet neutre éventuel de l'EPA, paraît inadapté. Pour mémoire, dans l'étude JELIS, il y avait une réduction relative du risque d'événements CV de 19 % avec l'EPA alors qu'il n'y avait pas de placebo dans le groupe contrôle...

- Enfin, je suis tout à fait d'accord avec l'analyse indiquant qu'on ne peut tirer comme conclusion de REDUCE-IT qu'il faut réduire les triglycérides. Dans cette étude, il est observé un bénéfice CV majeur d'une forte dose d'EPA mais le mécanisme sous-jacent n'est pas encore clarifié ou compris.

Plus encore, les triglycérides de base ou à 1 an ne paraissent pas du tout corrélés au bénéfice clinique. Mais ce n'est finalement pas très différent après tout du cas des inhibiteurs des SGLT2 dans le diabète ainsi que de nombreux autres médicaments pour lesquels on observe un bénéfice majeur sans être absolument certain du mécanisme. Ce qui compte en pratique, c'est qu'il a été démontré un bénéfice cardiovasculaire majeur, avec une réduction de mortalité cardiovasculaire dans un grand essai randomisé multicentrique international double aveugle et, dans le cas de REDUCE-IT, concernant un médicament *a priori* peu cher et sans effet secondaire grave. Cela ouvre des perspectives nouvelles pour la prévention cardiovasculaire.

C'est là ce qui me paraît le plus important. Il sera toutefois utile de voir les résultats d'autres études avec des médicaments similaires, telles que l'étude STRENGTH et l'étude RESPECT-EPA.

tuent un facteur de risque cardiovasculaire et donc une cible thérapeutique. Si le résultat de l'étude REDUCE-IT est en faveur d'un rôle des triglycérides dans la survenue des événements CV, rôle qui pourrait être minoré par les acides gras oméga-3, il ne s'agit que du renforcement d'une hypothèse mais non d'une démonstration de la validité de "l'hypothèse triglycérides".

Les données concernant les triglycérides sont complexes, tant sur le plan physiopathologique qu'épidémiologique. Ainsi, dans les études d'observation, si une corrélation est parfois mise en évidence entre la valeur des triglycérides et le risque CV, la significativité de celle-ci disparaît le plus souvent lorsque le résultat est ajusté à d'autres marqueurs, notamment le HDL-cholestérol (HDL-c) et/ou l'obésité.

Plusieurs éléments récents semblent cependant indiquer que les triglycérides pourraient être un facteur de risque CV indépendant notamment en cas de taux très élevés et d'association à la présence de remnants (restes) de cholestérol. Leur effet pathogène passerait par une

augmentation de l'inflammation (voir sur ce point une excellente synthèse récente : Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res*, 2016;118:547-563).

Concernant les études d'intervention, aucune, parmi celles disponibles, n'a toutefois permis, individuellement ou en analyse couplée, de démontrer une corrélation entre la diminution des triglycérides et la réduction du risque CV.

Dans ce domaine, une étude parmi les plus informatives est l'étude ORIGIN car elle a permis d'évaluer l'effet clinique d'une baisse isolée des triglycérides. Cette étude a enrôlé 12 536 patients diabétiques ou ayant une hyperglycémie à jeun et ayant eu un taux de décès CV (critère primaire) de 9,2 % en moyenne à 6,2 ans de suivi moyen. L'intervention évaluée était un acide gras oméga-3 (900 mg par jour, sous forme d'une association d'EPA et d'acide docosahexaénoïque ou DHA) contre placebo. À l'inclusion, le LDL-c était en moyenne à 1,12 g/L et les triglycérides à 1,41 g/L.

Sous oméga-3 et par rapport au placebo, la seule variation significative des paramètres lipidiques a été une diminution significative et de 14,5 % en valeur relative des triglycérides (soit une diminution de 0,23 g/L), sans modification significative du cholestérol total, du HDL-c ou du LDL-c. Et, dans ce modèle permettant d'évaluer l'effet clinique d'une diminution isolée des triglycérides, il n'y a eu aucun effet CV clinique bénéfique : pas de réduction de décès CV (HR : 0,98 ; IC 95 % : 0,87-1,10 ; p = 0,72), pas de réduction des IDM, AVC et décès CV (HR : 1,01 ; IC 95 % : 0,93-1,10 ; p = 0,81), pas de réduction de la mortalité totale (HR : 0,98 ; IC 95 % : 0,89-1,07 ; p = 0,63) et pas de réduction de la mortalité subite (HR : 1,10 ; IC 95 % : 0,93-1,30 ; p = 0,26). Il n'y a pas eu de diminution non plus du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Il est toutefois possible de reprocher à cette étude comme aux autres dans le domaine :

– de ne pas avoir permis de diminuer de façon suffisamment ample les triglycérides ;

## I Billet du mois

– d’avoir le plus souvent inclus des patients n’ayant pas des taux suffisamment élevés de triglycérides.

Ainsi, ces études, si elles ne démontrent pas qu’il y a un bénéfice à diminuer les triglycérides, n’excluent pas qu’un tel bénéfice puisse exister chez des patients ayant des taux élevés de triglycérides et en utilisant un traitement diminuant de façon plus ample encore la triglycéridémie.

Les analyses complémentaires développées à partir de l’étude REDUCE-IT indiquent toutefois que le bénéfice clinique obtenu n’apparaît pas dépendant de l’effet lipidique, notamment de l’effet sur les triglycérides : effet *a priori* indépendant de la valeur de base des triglycérides et de la valeur de triglycéridémie atteinte. Ces analyses sont toutefois indicatives mais non probantes.

### ■ Les oméga-3

#### 1. Les différents acides gras oméga-3

Les acides gras sont des molécules constituées de chaînes carbonées reliées à un groupement alcool : le glycérol. Des atomes d’hydrogène assurent les liaisons entre les atomes de carbone. Les acides gras saturés ont de simples liaisons entre chaque paire d’atomes de carbone. Les acides gras insaturés contiennent une ou plusieurs doubles liaisons. Si un acide gras a une seule double liaison, il est appelé acide gras mono-insaturé ; s’il a au moins deux doubles liaisons, il est appelé acide gras polyinsaturé (ACPI).

Il y a deux grands types d’ACPI : les oméga-6 dans lesquels la première double liaison se situe entre le sixième et le septième atome de carbone, et les acides gras oméga-3 dans lesquels la première double liaison se situe entre le troisième et le quatrième atome de carbone.

Les acides gras oméga-3 sont principalement représentés par les acides

eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA), tous deux dérivés de l’huile de poisson, et par l’acide alpha-linolénique (ALA) provenant des plantes, c’est donc un oméga-3 végétal. Ces molécules sont des acides gras essentiels, c’est-à-dire qu’ils doivent être apportés par l’alimentation. L’EPA et le DHA sont synthétisés par le phytoplancton et représentent la base de l’alimentation de la faune marine. Un tiers des graisses contenues dans les poissons est constitué par ces très longues chaînes hautement polyinsaturées d’acides gras. Il n’y a pas d’EPA et de DHA dans les graisses provenant des animaux et des végétaux terrestres qui contiennent toutefois des oméga-3 sous forme d’ALA, essentiellement dans les plantes comme les noix et les graines de soja et de tournesol. De très nombreuses huiles végétales comme l’huile de pépins de raisin et de tournesol sont riches en oméga-6.

L’ALA constitue la principale source d’acides gras oméga-3 pour les personnes ne consommant pas de poisson et permet la synthèse d’EPA et de DHA.

L’évaluation des effets cardiovasculaires des apports alimentaires en acides gras oméga-3 repose sur trois catégories d’éléments :

- des éléments physiopathologiques, avec des études ayant tenté de déterminer les raisons d’un possible bénéfice de ces acides gras dans la prise en charge des maladies CV ;
- des éléments épidémiologiques reposant sur des études d’observation ayant conduit à théoriser le concept du bénéfice potentiel d’une augmentation des apports en acides gras oméga-3 ;
- des éléments thérapeutiques avec des essais d’intervention.

#### 2. Les supports expérimentaux du bénéfice des acides gras oméga-3

Malgré les nombreuses théories développées, la raison d’un bénéfice clinique, qui ne reste que potentiel, d’un apport en acides gras oméga-3, n’est pas

clairement élucidée. Les mécanismes envisagés comme cardioprotecteurs sont étayés par de nombreuses études expérimentales (voir de Caterina R. n-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2011;364:2439-2450 et Mozaffarian D *et al.* Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease Effects on Risk Factors, Molecular Pathways, and Clinical Events. *JACC*, 2011;58:2047-2067) ayant montré que les oméga-3 peuvent permettre :

- de diminuer la pression artérielle ;
- de modifier le profil lipidique et notamment d’abaisser la triglycéridémie ;
- de diminuer le potentiel thrombogène par diminution de l’agrégabilité plaquettaire (de façon dose-dépendante avec un effet net des EPA et DHA et moins net, voire nul de l’ALA) et augmentation de l’activité fibrinolytique ;
- de diminuer le potentiel inflammatoire ;
- de prévenir les arythmies ventriculaires ;
- d’améliorer la fonction endothéliale ;
- d’augmenter la stabilité des plaques d’athérome ;
- d’améliorer la sensibilité à l’insuline.

Il a aussi été montré que l’EPA et le DHA ont une action antiarythmique puissante permettant de prévenir les tachycardies et fibrillations ventriculaires chez l’animal et sur des cultures de tissu, probablement en modulant spécifiquement certains courants ioniques du sarcolemme myocytaire (courant sodique rapide et courant calcique de type L). Mais l’effet des oméga-3 sur le risque de troubles du rythme ventriculaire semble complexe car il a aussi été démontré que ces substances permettent, en modulant le tonus parasympathique, d’augmenter la variabilité sinusale protégeant le myocarde contre le risque d’arythmies. Toutefois, quelques études cliniques spécifiques semblent réfuter un effet antiarythmique cliniquement significatif des oméga-3.

Dans ce domaine, on rappellera le paradoxe observé dans l’étude REDUCE-IT : si l’EPA évalué diminue significativement le risque de mort subite, il aug-

mente significativement le risque de fibrillation atriale.

### 3. Les études d'épidémiologie d'observation

Plusieurs études ont évalué la relation entre la consommation de poissons et le risque de développer une maladie coronaire et ce, en comparant des populations dont l'alimentation était riche en poissons à des populations dont l'alimentation était pauvre en poissons et, quand une étude concernait une population bien identifiée, l'analyse portait sur la comparaison entre les mangeurs réguliers de poissons et les mangeurs dont les apports en graisses provenant des poissons étaient faibles.

La synthèse de ces études suggère que la consommation de poissons protège du risque de décès d'origine CV avec potentiellement une relation dose-effet.

### 4. Les essais d'intervention

De nombreux essais d'intervention ont évalué contre placebo ou soins usuels l'apport d'un supplément en acides gras oméga-3 et principalement avec une association d'EPA et de DHA à dose faible à moyenne. Pour mémoire, les gélules d'Omacor® sont considérées comme étant dosées à 1 g, ceci en esters éthyliques d'acides oméga-3 à 90 %, et contiennent 460 mg d'EPA, 380 mg de DHA et de l'huile de soja.

En 2018, sont parues deux méta-analyses de l'ensemble de ces études, l'une dans le *JAMA Cardiology* en janvier et l'autre effectuée par le groupe Cochrane, en juillet. Leurs résultats sont concordants et montrent qu'une supplémentation en acides gras oméga-3 n'apporte pas de bénéfice CV.

La première méta-analyse a pris en compte les données de 10 essais thérapeutiques contrôlés ayant enrôlé 77 917 patients pour recevoir soit des oméga-3, soit un placebo, soit être inclus

dans un groupe contrôle sans placebo. Le résultat est simple :

- les oméga-3 ne réduisent pas le risque coronarien (6 273 événements; RR: 0,96; IC 95 % : 0,90-1,01) que ce soit le risque d'IDM fatal ou le risque d'IDM non fatal, ne réduisent pas le risque cérébrovasculaire (1 713 événements; RR: 1,03; IC 95 % : 0,93-1,13) que l'AVC soit ischémique ou hémorragique, ne réduisent pas le risque de revascularisation (6 603 événements; RR: 0,99; IC 95 % : 0,94-1,04) qu'elle soit ou non coronaire et ne réduisent pas la mortalité totale (RR: 0,96; IC 95 % : 0,92-1,01) ni le risque de cancer;

- cette absence d'effet significatif est constatée dans tous les sous-groupes évalués: notamment en prévention CV secondaire et primaire, en cas de diabète ou sans diabète, que les paramètres lipidiques (LDL, HDL, triglycérides) soient élevés ou non, notamment que les triglycérides soient supérieurs ou inférieurs à 1,50 g/L, que les patients prennent ou non une statine;

- il est constaté un effet légèrement plus favorable (qui est même significatif concernant les événements coronariens) dans l'analyse combinée des études conduites en ouvert, sans aucun effet dans les études conduites en double aveugle.

La deuxième méta-analyse a inclus les données de 79 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 112 059 patients, dont 25 essais à faible risque de biais. Les principaux oméga-3 évalués ont été des associations à faible ou moyenne dose d'EPA et de DHA, mais quelques essais ont évalué des capsules d'ALA, ou des aliments enrichis en oméga-3 et il y a eu des études de conseils diététiques pour une alimentation enrichie en oméga-3. Le résultat, là aussi, est simple :

- les oméga-3 ne réduisent pas la mortalité totale (8 189 décès dans 39 essais; RR: 0,98; IC 95 % : 0,90-1,03; niveau de preuve élevé), ne réduisent pas la mortalité CV (4 544 décès CV dans 25 essais; RR: 0,95; IC 95 % : 0,87-1,03), ne réduisent pas les événements CV

(14 737 événements CV dans 38 essais; RR: 0,99; IC 95 % : 0,94-1,04; niveau de preuve élevé), ne réduisent pas la mortalité coronaire (1 596 décès coronaires dans 21 essais; RR: 0,93; IC 95 % : 0,79-1,09), ne réduisent pas le risque d'AVC (1 822 AVC dans 28 essais; RR: 1,06; IC 95 % : 0,96-1,16) ni le risque de troubles du rythme (3 788 événements rythmiques dans 28 essais; RR: 0,97; IC 95 % : 0,90-1,05);

- l'augmentation des apports en ALA ne modifie par la mortalité totale (459 décès dans 5 essais; RR: 1,01; IC 95 % : 0,84-1,20) ni la mortalité CV (219 décès CV dans 4 essais; RR: 0,96; IC 95 % : 0,74-1,25), ni les événements coronaires (397 événements coronaires dans 4 essais; RR: 1,00; IC 95 % : 0,80-1,22; faible niveau de preuve).

Ces résultats ne semblent pas dépendre de la dose utilisée ou de la durée de l'essai dans les analyses en sous-groupe ou en méta-régression.

Ainsi donc, en 2018, il n'y a aucune preuve fiable qu'une supplémentation en acides gras oméga-3 apporte un bénéfice CV, et ce, que les acides gras oméga-3 utilisés soient d'origine marine ou végétale. Cette conclusion rend donc uniques les résultats de l'étude REDUCE-IT.

Cette conclusion a été confortée par des essais thérapeutiques de grande ampleur publiés pour l'un en septembre 2018 (l'étude ASCEND) et pour l'autre, en novembre 2018 (l'étude VITAL).

Dans l'étude ASCEND, 15 480 patients diabétiques ont été inclus pour recevoir un mélange d'EPA et de DHA à 1 g par jour ou du placebo, constitué de fait d'huile d'olive. Au terme d'un suivi moyen de 7,4 ans, il n'y a pas eu de différence entre les groupes comparés concernant les événements CV majeurs (689 soit 8,9 % sous oméga-3 vs 712 soit 9,2 % sous placebo; RR: 0,97; IC 95 % : 0,87-1,08; p = 0,55). Les taux de triglycérides de base et les effets des oméga-3 sur les triglycérides n'ont pas été précisés.

## ■ Billet du mois

Dans l'étude VITAL, 25 871 patients en prévention primaire ont été randomisés pour recevoir soit des acides gras oméga-3 (association EPA-DHA à 1 g par jour), soit du placebo. Ils ont été suivis pendant 5,3 ans, au terme desquels il n'y a pas eu de différence significative dans l'incidence des événements CV majeurs (386 dans le groupe sous oméga-3 et 419 dans le groupe sous placebo ; HR : 0,92 ; IC 95 % : 0,80-1,06 ; p = 0,24). Les taux de triglycérides de base et les effets des oméga-3 sur les triglycérides n'ont pas été précisés.

Il est à noter que les rares essais favorables aux oméga-3 en matière de critère primaire (GISSI-HF, GISSI-Prevenzione et JELIS) ont tous été effectués en ouvert, ce qui a pu induire un biais en faveur d'un résultat favorable. Mais, quand la méta-analyse de tous les essais disponibles est effectuée, il n'y a pas d'effet favorable démontré des oméga-3.

Dans ce contexte, l'étude JELIS (*Japan EPA Lipid Intervention Study*), incluse dans ces méta-analyses et conduite chez 18 645 patients en prévention CV primaire ou secondaire, a plusieurs particularités : elle a évalué exclusivement de l'EPA et, à dose modérément élevée (1,8 g par jour), elle a montré un bénéfice clinique relativement ample avec, à 4,6 ans de suivi, une diminution relative de 19 % des événements coronaires (critère primaire ; 262 événements soit 2,8 % dans le groupe sous EPA et 324 soit 3,5 % dans le groupe contrôle ; HR : 0,81 ; IC 95 % : 0,69-0,95 ; p = 0,011), les patients avaient une triglycéridémie modérément élevée, en moyenne à 1,75 g/L à l'inclusion, mais la diminution des triglycérides a été faible : 9 % sous EPA et 4 % dans le groupe contrôle (différence significative entre les groupes p < 0,0001).

Cette étude semble donc avoir un résultat concordant avec celui de l'étude REDUCE-IT mais comporte plusieurs limites et notamment le fait qu'elle ait été effectuée en ouvert et que le bénéfice

clinique ait été essentiellement dû à des événements cliniquement modérément pertinents (IDM non fatals, angor instable et revascularisation cardiaque), sans effet sur les décès CV, la mort subite et les AVC. Elle indique cependant qu'une dose moyenne à élevée d'EPA exclusivement pourrait apporter un bénéfice clinique chez des patients ayant une triglycéridémie modérément élevée.

### 5. Situation en France

Par un avis d'octobre 2013 confirmé après appel en octobre 2014, la Commission de Transparence n'a plus autorisé le remboursement du seul oméga-3 jusqu'alors remboursé, l'Omacor® (SMR insuffisant) dans les deux indications potentielles qu'il avait eues auparavant : *“Traitement adjuvant en prévention secondaire de l'IDM, en association aux traitements de référence”* et *“Hypertriglycéridémies : hypertriglycéridémies endogènes, en complément d'un régime dont la prescription seule s'est révélée insuffisante pour fournir une réponse adéquate : type IV en monothérapie ; type IIb/III en association avec les statines, lorsque le contrôle des triglycérides est insuffisant.”* Cette seconde indication avait été abrogée dès la fin des années 1990.

Les raisons mises en avant pour ne plus permettre le remboursement dans le post-IDM, indication obtenue suite aux résultats de l'étude GISSI-Prevenzione, ont été les suivantes :

- En prévention secondaire de l'IDM, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des traitements de référence (statines, antiagrégants plaquettaires, bêtabloquants, IEC ou ARA 2) qui ont démontré un bénéfice en matière de morbi-mortalité.

- L'étude GISSI-Prevenzione avait initialement démontré un bénéfice clinique d'Omacor® en matière de morbi-mortalité en tant que traitement adjuvant en prévention secondaire de

l'IDM, en association aux traitements de référence utilisés dans cette étude (statines, antiagrégants plaquettaires, bêtabloquants et IEC). Cette étude ancienne (1998), ouverte, reposait sur des stratégies thérapeutiques non optimales, avec notamment seulement 4,7 % des patients traités par un hypocholestérolémiant à l'inclusion et 28,6 % à 6 mois.

- Les résultats d'études récentes, de méthode rigoureuse (études cliniques randomisées, méta-analyses), avec des effectifs importants, n'ont pas mis en évidence d'efficacité des oméga-3, composant d'Omacor®, en prévention secondaire, sur l'ensemble des critères primaires et secondaires, et sur l'ensemble des sous-groupes prédéfinis, chez des patients traités selon les recommandations actuelles (prise en charge optimale).

Ainsi, dans le cadre d'une prise en charge optimale de prévention secondaire de l'IDM comprenant notamment les statines associées aux antiagrégants plaquettaires, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, ARA 2, IEC, l'intérêt des oméga-3 dans la prise en charge des patients coronariens ne peut être clairement établi. En conséquence, le rapport efficacité/effets indésirables d'Omacor® ne peut être établi.

### ■ L'icosapent éthyl

La molécule évaluée dans l'étude REDUCE-IT est l'icosapent éthyl. Il s'agit d'un EPA pur, d'acide eicosapentaénoïque éthyl synthétique (nom commercial : Vascepa® ; nom préalable : AMR101 ; laboratoires Amarin). Elle a été agréée aux États-Unis par la FDA, d'abord en juin 2012 dans les suites d'une étude d'évaluation lipidique dénommée MARINE puis, avec une extension d'indication en octobre 2013, toujours sur des critères lipidiques dans les suites d'une étude d'évaluation dénommée ANCHOR.

La première indication était le “*traitement des hypertriglycéridémies sévères (supérieures à 5 g/L)*” avec l’objectif implicite, car non démontré, de réduire le risque de pancréatite, et la deuxième indication était en “*complément de la diététique, chez des patients recevant une statine, afin de réduire la triglycéridémie, le non-HDL cholestérol, l’apo B, le LDL-c chez les adultes ayant une dyslipidémie mixte et une maladie coronaire ou un risque CV élevé équivalent à celui d’une maladie coronaire présente*”. Cette molécule n’est délivrable que sur prescription et non en vente libre aux États-Unis.

Il est à noter que l’agrément de l’icosapent éthyl par la FDA a été très sévèrement critiqué dans un article paru dans le *NEJM* le 30 janvier 2014 avec les arguments suivants :

- il n’y a aucune preuve que la diminution des triglycérides réduit le risque de pancréatite et/ou d’événements CV majeurs et de nombreuses études sont en défaveur de telles hypothèses ;
- il n’y a aucune preuve qu’augmenter le HDL-c réduit le risque d’événements CV majeurs et de nombreuses études sont en défaveur d’une telle hypothèse ;
- la sécurité d’utilisation à long terme de l’icosapent éthyl n’est pas connue (les suivis moyens respectifs des études MARINE et ANCHOR ont été de quelques semaines seulement) ;
- les études cliniques ayant évalué des fibrates ou l’acide nicotinique ont montré que ces molécules diminuent les triglycérides mais ne modifient pas significativement le risque d’événements CV.

Dès lors, les auteurs de cet article avaient jugé qu’il n’était pas scientifiquement fondé de donner un agrément à une molécule en se basant uniquement sur ses effets lipidiques.

Pour mémoire, les études du dossier d’enregistrement de cet EPA, MARINE et ANCHOR, avaient démontré que l’icosapent éthyl réduit de 20 à 30 % la triglycéridémie (à 4 g par jour, la réduction n’étant que de 10 % à 2 g par jour),

sans augmenter le LDL-c (voire en le diminuant légèrement) et en réduisant le nombre de grosses particules de VLDL et les petites particules de LDL-c. À la dose de 4 g par jour, il y a aussi une réduction significative de l’apo B, de la lipoprotéine phospholipase A2 (Lp-PLA2) et de la C-réactive protéine (CRP). Il semble que l’effet de diminution des triglycérides soit d’autant plus ample que la dose de statine utilisée en parallèle est plus élevée et/ou que le taux de triglycérides de base est plus élevé.

L’icosapent éthyl est une huile de poisson purifiée contenant au moins 96 % d’EPA et pas d’autres oméga-3, notamment pas de DHA. Il est présenté sous forme de gélule d’un gramme et il faut donc prendre 4 gélules par jour, 2 le matin et 2 le soir, pour avoir la dose évaluée dans l’étude REDUCE-IT.

Il existe un autre oméga-3 approuvé par la FDA aux États-Unis, le Lovaza (GlaxoSmithKline), contenant, lui, un mélange d’EPA et de DHA (qui est l’équivalent de l’Omacor® en Europe). Cette molécule diminue modérément la triglycéridémie et augmente légèrement le LDL-c.

L’EPA et la DHA auraient des effets lipidiques différents et ainsi quelques études ont permis de comparer entre eux ou contre placebo les effets lipidiques respectifs de l’EPA, du DHA et de l’association EPA et DHA. La synthèse de ces études peut être résumée comme suit :

- dans les études expérimentales, l’EPA (mais pas le DHA) diminuerait l’oxydation des LDL permettant ainsi, et probablement par une augmentation de leur clairance, une diminution de leurs taux plasmatiques ;
- le DHA utilisé seul, comparativement au placebo, augmente légèrement le LDL-c en moyenne de 5 à 15 % ; l’EPA utilisé seul ne modifierait pas les taux de LDL-c ou alors les diminuerait de façon modérée de 5 à 10 % ;
- la variation du taux de LDL-c sous DHA serait dépendante du taux de triglycérides alors que l’effet de l’EPA sur

le LDL-c serait indépendant du taux de triglycérides.

Ainsi, ce qui rend l’oméga-3 évalué dans l’étude REDUCE-IT différent des autres oméga-3 disponibles sont les éléments suivants :

- il ne contient que de l’EPA et pas d’autres oméga-3 ;
- il s’agit d’un éthyl-ester d’EPA ;
- la dose d’EPA est très élevée et, par comparaison, pour obtenir une dose équivalente avec les oméga-3 disponibles en vente libre contenant usuellement un mélange de 300 à 400 mg d’EPA/DHA il faudrait prendre 10 à 12 capsules par jour de ces produits ;
- il n’augmente pas le LDL-c voire tend à le diminuer ;
- il a un effet spécifique sur les particules athérogènes comme les petites particules de LDL-c et il diminue la CRP.

Les résultats de l’étude REDUCE-IT ne peuvent donc pas être extrapolés aux autres oméga-3 et doivent être considérés comme spécifiques de la molécule évaluée dans cette étude.

## ■ En pratique

Le bénéfice clinique et surtout son ampleur, chez des patients ayant un LDL-c bas et traités par statine, observés dans l’étude REDUCE-IT, paraissent être une avancée majeure en prévention CV, tant primaire que secondaire. En d’autres termes, un traitement simple et bien toléré permet de réduire d’un quart le risque d’événements CV majeurs en 5 ans chez des patients ayant un LDL-c bas et des triglycérides peu élevés.

Une relative incertitude sur la fiabilité du résultat existe cependant car le placebo utilisé dans l’étude n’était pas un placebo, mais de l’huile minérale, substance dont les effets cliniques ne sont pas connus et ayant pu influencer le résultat obtenu. Cela a quelques implications. La première est que nul ne peut prédire en quoi cette variable influen-

## Billet du mois

Nom de l'étude	Traitement évalué	Groupe contrôle	Population cible	Critère évalué	Population enrôlée
<b>STRENGTH</b>	EPA (75 %) + DHA à 4 g/j	Huile de maïs	Prévention CV primaire (diabète) ou secondaire, traitement par statine, LDL-c < 1 g/L, triglycérides entre 1,80 et 5 g/L	Décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal, revascularisation coronaire en urgence ou hospitalisation pour angor instable	13 086
<b>RESPECT-EPA</b>	EPA à 1,8 g/j	Soins usuels (conduite en ouvert)	Maladie coronaire, pas de critère lipidique	Décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal, revascularisation coronaire en urgence ou hospitalisation pour angor instable	3 900
<b>EVAPORATE</b>	EPA à 4 g/j	Placebo	Plaques coronaires, triglycérides entre 2 et 5 g/L	Évolution de l'athérome coronaire à 18 mois	80

**Tableau 1 :** Études en cours évaluant de l'EPA.

cera le jugement qui sera émis par une agence d'enregistrement lorsque le dossier de l'écosapent éthyl sera déposé en vue d'une indication de prévention CV et donc, nul ne peut prédire quand ce traitement sera disponible, notamment en France. La deuxième est qu'il sera important d'analyser les résultats des études en cours évaluant l'EPA afin de juger si le résultat de l'étude REDUCE-IT est reproductible. Toutefois, les méthodes de ces études ne seront pas non plus sans poser de problème (**tableau 1**) : ainsi, dans l'étude STRENGTH, le groupe contrôle recevra de l'huile de maïs comme placebo, les patients de l'étude RESPECT-EPA recevront une dose moyenne d'EPA et cette étude est conduite en ouvert. Enfin, l'étude EVAPORATE évalue un critère intermédiaire chez un faible nombre de patients.

Toutefois, si l'on considère le résultat de l'étude REDUCE-IT comme fiable (faible probabilité d'erreur ou d'effet néfaste de l'huile minérale utilisée dans le groupe placebo), et même si l'ampleur réelle de

l'effet pourrait être plus faible, ce résultat a des implications limitées pour les raisons suivantes :

- la molécule utilisée n'est pas encore disponible en France ;
- ce résultat ne permet pas de valider l'hypothèse triglycéride, c'est-à-dire ne démontre pas de façon certaine que le bénéfice obtenu est induit par la diminution des triglycérides chez des patients ayant une élévation modérée des triglycérides. En d'autres termes, les triglycérides ne sont pas encore une cible thérapeutique validée ;
- ce résultat ne permet pas de valider le bienfait des acides gras oméga-3 car il n'a jamais été constaté lors de l'évaluation d'une association à dose faible ou moyenne d'EPA et de DHA. Il ne valide pas non plus le bénéfice clinique d'oméga-3 d'origine végétale telle l'ALA dont on ne possède pas de preuve fiable d'un bénéfice clinique. Enfin, il ne permet pas de juger si un bénéfice clinique sera équivalent chez les patients ayant de fortes ou de faibles consommations alimentaires d'acides gras oméga-3.

Donc, en pratique, il reste utile d'attendre les résultats des essais thérapeutiques en cours et de l'ensemble des analyses complémentaires qui en seront dérivées afin de juger de l'apport réel des résultats de l'étude REDUCE-IT à la pratique et pour la prévention CV. Sous réserve des limites indiquées, les résultats de l'étude REDUCE-IT ouvrent la voie à une nouvelle stratégie prometteuse de prévention cardiovasculaire, tant en prévention primaire que secondaire avec un bénéfice constaté chez des patients recevant déjà des statines.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.