

■ Billet du mois

Les oméga-3 en 10 paradoxes

Seconde partie

“La phase des preuves, c’est la vallée de la mort, là où les bonnes idées trépassent.”

~ Bill Gates, *Climat : comment éviter un désastre*, Flammarion, 2021, p. 308.

Avec ce billet, nous poursuivons ce qui a débuté dans le précédent (juin 2021), c’est-à-dire la présentation de 10 paradoxes concernant les éventuels bénéfices cardiovasculaires (CV) qu’apporteraient les acides gras oméga-3. Paradoxes ayant engendré de multiples controverses. Après un billet précédent ayant rapporté 5 paradoxes plus économiques et sociétaux, celui-ci rapporte 5 paradoxes d’ordre plus scientifique.



F. DIÉVERT

ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

■ Sixième paradoxe

Comment des corps gras supposés responsables des maladies CV pourraient en fait protéger contre ces maladies ?

Entre les années 1960 et 1980, plusieurs observations concordantes ont montré que, dans des populations se nourrissant essentiellement de poissons, l’incidence des maladies coronaires était faible : cela a été constaté chez les Inuits (un groupe d’Esquimaux) et les Américains natifs d’Alaska. Ces observations ayant été faites à une époque où les corps gras et l’hypercholestérolémie venaient d’être jugés comme responsables d’une augmentation du risque coronaire, la question soulevée fut : comment le risque de maladie coronaire de ces populations pouvait être faible alors que l’essentiel de leurs apports protidiques provenait d’une nourriture grasse, le poisson ?

Au début des années 1970, les travaux menés par les Danois Bang et Dyerberg conduisirent à penser que ce paradoxe pouvait être expliqué par le type de graisses absorbées. Le fait que les Inuits favorisaient les graisses provenant des poissons et les Occidentaux celles provenant d’animaux et de végétaux terrestres fit émettre l’hypothèse que certains composants des graisses provenant des poissons pouvaient avoir des effets protecteurs envers la maladie coronaire.

Il est alors apparu que les poissons contiennent une forte quantité d’acides gras oméga-3 polyinsaturés alors que ce type d’acides gras (AG) est rare dans les aliments d’origine terrestre. Dès lors, les réflexions se portèrent sur l’étude des acides gras oméga-3 provenant de la graisse des poissons.

■ Septième paradoxe

Alors que les études expérimentales et les études observationnelles ont permis de construire une théorie jugée solide selon laquelle les oméga-3 diminuent le risque de

I Billet du mois

décès CV, les études d'intervention n'ont pas validé cette théorie

L'hypothèse d'un effet CV bénéfique des acides gras oméga-3 ayant été soulevée, trois types d'éléments ont été pris en compte pour en évaluer la valeur :

- des éléments physiopathologiques, avec des travaux expérimentaux ayant tenté de déterminer les mécanismes d'un possible bénéfice CV des oméga-3 ;
- des éléments épidémiologiques reposant sur des études d'observation corrélant les types d'alimentation ou les concentrations plasmatiques de divers acides gras oméga-3 et le pronostic CV ;
- des éléments thérapeutiques avec des essais d'intervention.

Les études expérimentales ont conduit à envisager que les acides gras oméga-3 avaient des actions diverses pouvant constituer des mécanismes d'un bénéfice CV : diminution de la pression artérielle, diminution de la fréquence cardiaque, diminution de la triglycéridémie, effets anti-inflammatoires, diminution du 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, effet stabilisateur de membrane et prévention des arythmies ventriculaires et atriales, et donc de la mort subite, qu'elle soit rythmique ou induite par l'ischémie myocardique, amélioration de la fonction endothéliale... Pour une information plus complète sur ce sujet très documenté, il est possible de lire "*Mechanistic insights into cardiovascular protection for omega-3 fatty acids and their bioactive lipid metabolites*" dans l'*European Heart Journal* [1] et "*Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. Effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events*" dans le *JACC* [2].

Les études d'observation ont montré qu'une consommation élevée d'acides gras oméga-3 *via* la consommation de poissons ou que des concentrations plas-

matiques élevées d'acides gras oméga-3 étaient corrélées à un moindre risque d'événements CV majeurs, de décès CV, notamment de mort subite et de survenue de fibrillation atriale. L'effet anti-arythmique, c'est-à-dire préventif de la mort subite, des oméga-3 a d'ailleurs été admis comme validé durant plusieurs années lors de la décennie 1990, avant d'être infirmé par des études cliniques spécifiques.

À la phase des preuves, les essais d'intervention ont eu des résultats décevants en ne confirmant pas les données expérimentales et les données d'observation.

Ainsi, par exemple, dans l'étude ORIGIN (parue en 2012 dans le *New England Journal of Medicine*), conduite en double aveugle contre placebo chez 12 536 patients ayant un diabète ou un prédiabète, au terme d'un suivi de 6,2 ans, le seul effet significatif constaté a été une diminution de 14 % des triglycérides et encore s'agit-il d'un effet sur un critère intermédiaire. En matière d'effets cliniques, il n'y a eu aucun effet sur les événements CV quels qu'ils soient, notamment les décès CV (critère primaire, et ce malgré la survenue de 1 155 décès CV), les décès toutes causes (1 915 événements), les morts subites (547 événements), les infarctus du myocarde, les AVC, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque...

Ce septième paradoxe entre études observationnelles favorables et études interventionnelles défavorables, plutôt que d'être analysé étude par étude, sera mieux illustré par les résultats de diverses méta-analyses parues lors des cinq dernières années.

1. Méta-analyses d'études d'observation

Une des méta-analyses de référence des études d'observation a été publiée en 2016 dans le *JAMA Internal Medicine*. Elle a inclus 45 637 patients suivis dans 19 études conduites dans 16 pays et ayant totalisé 7 973 événements coro-

naires, dont 2 781 fatals. Elle a disposé des taux plasmatiques de divers acides gras oméga-3 (ALA, EPA, DHA notamment mais aussi acide docosapentaénoïque ou DPA). En analyse multivariée, elle a montré qu'à toute augmentation d'une déviation standard d'ALA, de DPA et de DHA est associée une réduction significative du risque d'événements coronaires fatals. En matière de tous événements coronaires, seuls les taux de DPA étaient associés à un moindre risque, mais pas ceux d'ALA, d'EPA et de DHA. Aucun de ces marqueurs n'était corrélé avec le risque d'IDM.

La plus récente des méta-analyses d'études d'observation a été publiée en 2021 dans *Nature Communications* et a inclus les données de 42 466 patients suivis dans 17 études prospectives ayant un suivi moyen de 16 ans et ayant permis d'enregistrer 15 720 décès, critère primaire de l'étude, dont 4 771 d'origine CV, 4 284 par cancer et 6 022 d'autres causes. Son résultat montre, en comparant les concentrations plasmatiques de divers acides gras oméga-3, que les patients du plus haut quintile par rapport à ceux du plus bas quintile, tant d'EPA que de DHA, ont un risque de mortalité significativement moindre. Et ce résultat a été aussi significatif concernant le risque de mortalité CV, le risque de mortalité par cancer ou par autre cause. Le résultat favorable de ce travail sur les divers types de mortalité provient probablement du fait que les patients comparés ont été ceux des deux valeurs extrêmes de taux plasmatiques d'acides gras oméga-3.

Ainsi et en résumé : plus les taux plasmatiques d'oméga-3 sont élevés, moins le risque de mortalité, de mortalité CV et de mortalité par cancer est élevé.

2. Méta-analyses des études d'intervention

En 2018 paraissait dans le *JAMA Cardiology* une méta-analyse de 10 essais thérapeutiques contrôlés ayant enrôlé 77 917 patients et qui montra que

les oméga-3 ne réduisent pas le risque coronaire (6 273 événements ; RR : 0,96 ; IC95 % : 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 ; IC95 % : 0,93-1,13) que l'AVC soit ischémique ou hémorragique, ne réduisent pas le risque de revascularisation (6 603 événements ; RR : 0,99 ; IC95 % : 0,94-1,04) qu'elle soit on non coronaire, et ne réduisent pas la mortalité totale (RR : 0,96 ; IC95 % : 0,92-1,01) ni le risque de cancer. Plus encore, cette absence d'effet significatif a été constatée dans tous les sous-groupes évalués : prévention CV secondaire ou primaire, diabète ou pas de diabète, paramètres lipidiques (LDL, HDL, triglycérides) élevés ou non et que les patients prennent ou non une statine.

Il a été constaté un effet légèrement plus favorable (qui est même significatif concernant les événements coronaires) dans l'analyse combinée des études conduites en ouvert, sans aucun effet dans les études conduites en double aveugle. Cette donnée est importante : les quelques essais thérapeutiques favorables ayant conduit à soutenir la promotion des oméga-3 dans la décennie 1990 ont été des essais conduits en ouvert, alors que tous les essais conduits en double aveugle (sauf un) n'ont pas montré de bénéfice d'une supplémentation en oméga-3.

Enfin, tout récemment, en 2021, une méta-analyse de 6 essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 50 277 patients a démontré que les acides gras oméga-3 augmentent significativement et de 37 % en valeur relative le risque de fibrillation atriale (IRR : 1,37 ; IC95 % : 1,22-1,54 ; $p < 0,001$).

■ Huitième paradoxe

Au terme de nombreux essais thérapeutiques contrôlés n'ayant pas démontré de bénéfice CV d'une supplémentation en acides gras oméga-3, certains conti-

nent d'affirmer qu'il existe un bénéfice CV d'une telle supplémentation. L'enjeu peut être économique mais aussi intellectuel ou académique

Malgré la non-confirmation de l'hypothèse postulant que les acides gras oméga-3 pourraient diminuer le risque d'événements CV majeurs, et ce au terme de nombreux essais thérapeutiques contrôlés ayant enrôlé plus de 100 000 patients, plusieurs médecins ou chercheurs restent persuadés que l'hypothèse reste valide. Pour défendre leur thèse, ils avancent divers arguments dont quelques-uns seront repris dans les lignes qui suivent.

Les oméga-3 ne sont pas des médicaments, mais des nutriments : en ajouter n'aurait d'utilité que si la personne "traitée" a un déficit en oméga-3. Donc il faudrait faire des dosages plasmatiques avant de proposer non pas un éventuel traitement mais une supplémentation en oméga-3 et alors uniquement chez les déficients.

Les oméga-3 utilisés dans les essais thérapeutiques contrôlés sont dérivés du poisson alors que ceux qui seraient utiles doivent être d'origine végétale (ce qui est d'ailleurs en contradiction avec les études observationnelles initiales). S'il faut éventuellement utiliser des oméga-3 d'origine marine, il faut surtout utiliser des oméga-3 d'origine végétale, et ce alors qu'aucune étude fiable (c'est-à-dire suffisamment puissante et sans biais, ainsi qu'aux données sources accessibles) ne démontre le bénéfice des oméga-3 d'origine végétale.

Les doses d'oméga-3 utilisées dans les essais n'étaient pas les bonnes, trop faibles ou trop fortes, c'est selon. Les proportions entre les divers oméga-3 (EPA, DHA) utilisés n'étaient pas les bonnes. Le rapport entre apport en oméga-3 et oméga-6 n'était pas le bon. Les essais ont été trop courts, ont inclus trop peu de patients. Ces essais ont été effectués à une époque où tellement de personnes

étaient persuadées que les oméga-3 sont bénéfiques que les patients des groupes sous placebo en consommaient en parallèle. Les statines inhibent l'effet des oméga-3. Les oméga-3 ne seraient utiles que chez les patients ayant une hypertriglycéridémie. Les oméga-3 ne seraient utiles que chez les patients à haut risque thrombotique et/ou ayant des marqueurs d'inflammation, etc.

Tous ces arguments ont leur utilité théorique et peuvent – et doivent – orienter vers de nouvelles recherches. Certains sont toutefois déjà réfutés par les études disponibles, comme le manque de puissance des études, la durée trop courte de celles-ci, le fait que les statines inhiberaient l'effet des oméga-3...

Cependant, ces arguments indiquent clairement que la prescription des acides gras oméga-3 en 2021 ne devrait plus être celle d'une supplémentation de masse, mais pourrait peut-être être celle d'une supplémentation ciblée sur certaines catégories de personnes et peut-être avec certaines catégories d'oméga-3. Encore faut-il le démontrer.

■ Neuvième paradoxe

Deux essais thérapeutiques contrôlés bien conduits et à l'époque actuelle, évaluant de fortes doses d'acides gras oméga-3, aboutissent à des résultats divergents

Deux essais thérapeutiques contrôlés parus lors des 2 dernières années sont arrivés à des résultats contradictoires, les études REDUCE-IT et STRENGTH, ce qui constitue à la fois un paradoxe mais alimente dorénavant une controverse qui pourrait ne pas être que scientifique.

1. L'étude REDUCE-IT

L'étude REDUCE-IT, dont les résultats ont été publiés en 2019 dans le *New England Journal of Medicine*, a été un essai thérapeutique contrôlé, conduit

Billet du mois

en double aveugle contre placebo afin d'évaluer un acide gras oméga-3 purifié, exclusivement de l'EPA, et à forte dose (4 g/j) chez 8 179 patients étant pour 70 % en prévention CV secondaire ou ayant 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 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.

À l'inclusion, le LDL était en moyenne à 0,75 g/L et, par rapport au placebo, il 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 ; IC95 % : 0,68-0,83 ; $p = 0,00000001$) des événements du critère primaire (décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal, revascularisation coronaire ou angor instable justifiant une hospitalisation). Chacun de ces événements a été réduit significativement de façon ample, y compris les AVC qui ont été réduits de 28 % en valeur relative (HR : 0,72 ; IC95 % : 0,55-0,93 ; $p = 0,001$). Seule la mortalité totale n'a pas été diminuée significativement (HR : 0,87 ; IC95 % : 0,64-1,02) mais ces résultats remettent donc en avant les effets bénéfiques contre les événements liés à l'athéromatose des acides gras oméga-3, ou tout au moins de certains d'entre eux.

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 ; IC95 % : 0,50-0,96) et du risque d'arrêt cardiaque (0,5 vs 1,0 % ; HR : 0,52 ; IC95 % : 0,31-0,86).

Ce résultat remet donc en avant l'effet antiarythmique potentiel des acides gras oméga-3, ou tout au moins de certains d'entre eux.

L'effet clinique a été homogène, que les patients aient été en prévention CV primaire ou secondaire, 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 %).

Dans une analyse complémentaire de cette étude, le bénéfice clinique a été corrélé linéairement avec les taux plasmatiques d'EPA obtenus sous supplémentation : plus le taux plasmatique était élevé, plus la réduction relative d'événements CV était importante. Toutefois, la relation entre taux plasmatiques d'EPA et risque de mort subite avait la forme d'une courbe en U, le risque de mort subite diminuant pour des valeurs intermédiaires de taux plasmatiques d'EPA et étant non modifié pour des taux faibles et pour des taux très élevés.

2. L'étude STRENGTH

L'étude STRENGTH, dont les résultats ont été publiés en 2020 dans le *JAMA*, a été un essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle contre placebo et ayant inclus des patients à risque CV élevé défini par une maladie CV avérée ou un diabète ou un âge au moins égal à 40 ans chez l'homme et 50 chez la femme associé à un facteur de risque CV. Tous les patients devaient recevoir une statine et avoir soit un LDL inférieur à 1 g/L, soit être traités par la dose maximale tolérée de statine et avoir

une triglycéridémie comprise entre 1,80 et 5 g/L ainsi qu'un HDL cholestérol inférieur à 0,42 g/L chez l'homme et à 0,47 g/L chez la femme.

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit 4 g par jour d'une association d'EPA et de DHA sous forme d'acide carboxylée, soit un placebo consistant en des capsules d'huile de maïs.

À l'inclusion et en moyenne, les 13 078 patients étaient âgés de 63 ans, 35 % étaient des femmes, 70 % étaient diabétiques, 56 % étaient en prévention CV secondaire, le LDL médian était à 0,75 g/L, la triglycéridémie médiane à 2,40 g/L et le HDL médian à 0,36 g/L.

L'étude a été interrompue avant son terme pour futilité et pour une augmentation significative de l'incidence des fibrillations atriales (FA) dans le groupe sous oméga-3, alors que 1 384 événements du critère primaire (décès CV, IDM et AVC non fatals, revascularisations coronaires et hospitalisations pour angor instable) étaient survenus. Le suivi médian a été de 42 mois.

Chez les patients sous oméga-3 par rapport aux patients sous placebo, il y a eu une réduction significative de la triglycéridémie (-19,0 % vs -0,9 % ; $p < 0,001$) et de la hsCRP (-20,0 % vs -6,3 % ; $p < 0,001$), et il y a eu une augmentation significative du LDL cholestérol (+1,2 % vs -1,1 % ; $p < 0,001$) et du HDL cholestérol (+5,0 % vs 3,2 % ; $p = 0,002$), sans modification du taux d'apoB (-2,0 % vs -1,0 % ; $p = 0,34$).

Au terme de l'essai, il n'y a eu aucune différence significative entre les groupes concernant l'incidence des événements du critère primaire (1 580, soit respectivement 785 ou 12,0 % et 795 ou 12,2 % ; HR : 0,99 ; IC95 % : 0,90-1,09 ; $p = 0,84$), l'incidence des décès CV, IDM ou AVC (541 ou 8,3 % et 517 ou 7,9 % ; HR : 1,05 ; IC95 % : 0,93-1,19 ; $p = 0,40$) et des décès toutes causes (373 soit 5,7 % et 333 soit 5,1 % ; $p = 0,11$).

Il y a eu significativement plus de nouvelles FA chez les patients sous oméga-3 que chez ceux sous placebo (2,2 % vs 1,3 % ; HR : 1,69 ; IC95 % : 1,29-2,21 ; $p < 0,001$).

3. Les différences

Il y a quelques différences et quelques similitudes entre ces deux essais (**tableau I**). Parmi ces dernières, il y a les

caractéristiques lipidiques des patients à l'inclusion. Toutefois, ces populations avaient un risque CV très différent avec un taux de 22,0 % d'événements du critère primaire dans REDUCE-IT et de 12,2 %

	Étude REDUCE-IT	Étude STRENGTH
Traitement évalué	EPA à 4 g/j	EPA + DHA à 4 g/j
Nom commercial (développeur)	Vascepa® (Amarin)	Epanova® (AstraZeneca)
Placebo utilisé dans le groupe contrôle	Huile minérale	Huile de maïs
Type d'étude	Double aveugle, randomisée	Double aveugle, randomisée
Critère primaire	Décès CV, IDM non fatals, AVC non fatals, revascularisation coronaire ou angor instable	Décès CV, IDM non fatals, AVC non fatals, revascularisation coronaire ou angor instable nécessitant une hospitalisation
Caractéristiques de la population enrôlée		
Nombre de patients	8 976	13 078
Âge médian	64 ans	62 ans
Femmes	25 %	35 %
Diabétiques	58 %	70 %
Prévention secondaire	71 %	56 %
CRP médiane	2,2 mg/L	2,1 mg/L
Paramètres lipidiques à l'inclusion		
LDL médian	0,74 g/L	0,75 g/L
Triglycéridémie médiane	2,16 g/L	2,40 g/L
HDL médian	0,40 g/L	0,36 g/L
Résultats sur quelques critères		
Durée moyenne du suivi	4,9 ans	3,5 ans
Incidence des événements du critère primaire dans le groupe placebo	22,0 %	12,2 %
Hazard ratio (IC95 %) et valeur de p pour les événements du critère primaire (groupe intervention vs groupe contrôle)	0,75 (0,68-0,83) $p < 0,001$	0,99 (0,90-1,09) $p = 0,84$
Incidence des décès CV, IDM et AVC dans le groupe placebo	14,8 %	7,9 %
Hazard ratio (IC95 %) et valeur de p pour les décès CV, IDM et AVC (groupe intervention vs groupe contrôle)	0,74 (0,65-0,83) $p < 0,001$	1,05 (0,93-1,19) $p = 0,40$
Incidence des fibrillations atriales dans le groupe contrôle	3,9 %	1,3 %
Hazard ratio (IC95 %) et valeur de p pour les fibrillations atriales (groupe intervention vs groupe contrôle)	Non précisé : 3,9 % dans le groupe contrôle vs 5,3 % dans le groupe intervention ($p = 0,003$ pour la différence)	1,69 (1,29-2,21) $p < 0,001$
Effets lipidiques (groupe intervention vs groupe contrôle)		
Triglycéridémie	-19,7 % (à 1 an)	-19 %
LDL	-6,6 % (à 1 an)	+2,3 % (à 1 an)
HDL	-6,3 % (à 1 an)	-1,8 % (à 1 an)
Apo B	-9,7 % (à 2 ans)	-1,0 % (à 1 an)
Abréviations : CV : cardiovasculaire ; DHA : acide docosahexaénoïque ; EPA : acide eicosapentaénoïque ; IDM : infarctus du myocarde.		

Tableau I : Principaux paramètres des études REDUCE-IT et STRENGTH.

■ Billet du mois

dans STRENGTH. Dans les deux études, sous oméga-3, la diminution des triglycérides a été de même ampleur : 19 %.

Les deux principales différences entre les études sont l'utilisation d'oméga-3 différents (100 % EPA et 4 g/j dans REDUCE-IT, et un mélange d'EPA et de DHA à 4 g/j dans STRENGTH) et l'utilisation d'un placebo différent, une huile minérale dans REDUCE-IT et une huile de maïs dans STRENGTH. Pourquoi une huile comme placebo ? Tout simplement pour que les gélules distribuées dans les groupes sous placebo aient l'aspect de gélules remplies d'huile afin de préserver le double aveugle.

On comprend que le paradoxe des résultats discordants de ces deux études repose sur deux explications possibles : – seule l'EPA serait bénéfique, d'où le résultat favorable de l'étude REDUCE-IT, et son efficacité pourrait être contrebalancée par l'ajout de DHA, qui serait de ce fait "nocive", d'où le résultat neutre de l'étude STRENGTH ; – l'EPA seule ne serait pas bénéfique mais l'huile minérale serait néfaste.

Dans le cadre de la première hypothèse, cela voudrait dire que tous les acides gras oméga-3 ne sont pas bénéfiques et/ou que leur bénéfice dépend, en sus d'un équilibre entre apport en oméga-6 et oméga-3 (*voir partie 1, dans le numéro précédent*), du type et de la dose des oméga-3 utilisés, ce qui est difficile à gérer en pratique clinique.

Quoi qu'il en soit, il n'en fallait pas plus pour que naisse une nouvelle controverse, voire une polémique dans laquelle semblent avoir versé les auteurs de l'étude STRENGTH qui soutiennent que les oméga-3 n'apportent pas de bénéfice CV et que le résultat de l'étude REDUCE-IT est dû à un effet nocif de l'huile minérale utilisée comme placebo. Pour défendre cette hypothèse, ils rappellent que dans l'étude REDUCE-IT, sous huile minérale, il y a eu pendant l'étude une augmentation

de 10,9 % des taux de LDL et de 32,3 % de ceux d'hsCRP, ce qui rendrait donc compte de sa nocivité. Surtout, ils ont effectué une analyse complémentaire de leur essai STRENGTH qui montre qu'il n'y a pas de bénéfice clinique des oméga-3 par rapport au placebo, et ce que les patients ayant reçu des oméga-3 aient eu une élévation importante ou non de leurs concentrations plasmatiques d'EPA ou de DHA.

Afin de conforter leur raisonnement, ils montrent par ailleurs qu'il n'y a pas une forte corrélation entre les taux plasmatiques d'EPA et de DHA dans le groupe intervention, et qu'ainsi ce n'est pas l'élévation des taux plasmatiques de DHA qui aurait pu éventuellement contrebalancer un effet favorable de l'EPA. Il est à noter que les taux plasmatiques moyens d'EPA atteints dans REDUCE-IT étaient de 135 µg/mL et que le tertile de patients ayant eu les taux les plus élevés d'EPA dans STRENGTH avait un taux moyen de 151 µg/mL. Il ne peut donc pas être reproché à cette analyse d'avoir pris en compte des patients dont les taux plasmatiques d'EPA auraient été trop faibles pour être comparables entre les deux études.

■ Dixième paradoxe

Les oméga-3 sont à proposer lorsque la triglycéridémie est élevée alors que tout indique que leurs effets cliniques ou leur absence d'effet clinique sont indépendants de leur effet sur la triglycéridémie

Les essais thérapeutiques contrôlés indiquent fortement que les acides gras oméga-3 ont des effets cliniques ou une absence d'effet clinique indépendants de leurs effets lipidiques. Ces effets lipidiques sont d'ailleurs simples à résumer : les acides gras oméga-3 n'ont qu'un seul effet lipidique constatable, une diminution de la triglycéridémie qui est dose-dépendante, ce qui, aux doses usuellement utilisées (entre 1 et 4 g/j), permet une diminution modeste, de l'ordre de 10 à

20 % de la triglycéridémie. N'ayant aucun effet sur les taux de cholestérol, on peut donc juger que l'allégation selon laquelle *"les oméga-3 contribuent au maintien d'une cholestérolémie normale"* est tout à fait juste, comme on pourrait aussi le dire de la part de l'eau minérale si on lui appliquait la même allégation de santé. Il ne reste plus qu'à définir ce que veut dire une cholestérolémie normale, sur le plan scientifique bien sûr.

En fait, comme dans son autorisation de mise sur le marché (AMM) l'EPA doit être proposée aux patients ayant une triglycéridémie supérieure à 1,5 g/L, les questions posées sont : est-ce que l'effet bénéfique constaté dans l'étude REDUCE-IT ne s'observe que chez les patients ayant une hypertriglycéridémie ? Est-ce que cet effet provient de la diminution des triglycérides ? En d'autres termes, faut-il, comme cela est proposé dans les AMM et diverses recommandations, réserver les oméga-3 aux patients ayant une élévation de la triglycéridémie en supposant que la diminution des triglycérides est bénéfique ? De nombreux éléments ne soutiennent pas ce raisonnement :

– il n'y a pas d'effet clinique bénéfique démontré de la baisse des triglycérides : dans au moins deux essais thérapeutiques contrôlés fiables, conduits contre placebo, les études ORIGIN et STENGTH, la baisse de la triglycéridémie, respectivement de 14 et 19 %, permise par des oméga-3 n'a été associée à aucun bénéfice clinique ;

– il n'y a pas de différence d'effet clinique des oméga-3 selon le niveau initial de la triglycéridémie : dans l'étude REDUCE-IT, l'effet des oméga-3 a été identique que les triglycérides initiaux aient été supérieurs ou inférieurs à 1,50 g/L ou à 2 g/L, et dans l'étude STRENGTH l'absence d'effet clinique des oméga-3 a été identique que les triglycérides initiaux aient été supérieurs ou inférieurs à 3 g/L. En prévention primaire, dans l'étude ORIGIN, l'absence d'effet clinique des oméga-3 a été identique quel que soit le tertile initial de triglycéridémie ;

– il n’y a pas de différence d’effet clinique selon le niveau de triglycérides atteint : dans l’étude REDUCE-IT, l’effet du traitement a été homogène que la triglycéridémie atteinte sous EPA ait été inférieure ou supérieure à 1,5 g/L.

Le dossier de l’EPA déposé à la FDA pour enregistrement est d’ailleurs assez clair sur ce point et nous en citerons quelques phrases : “*REDUCE-IT n’a pas été conçue pour valider le fait qu’un effet sur un biomarqueur puisse conduire à en faire un critère de substitution*”, “*les analyses complémentaires concernant les triglycérides suggèrent que la valeur initiale des triglycérides, au-dessus ou en dessous de 1,5 ou 2,0 g/L, n’influence pas la réduction du risque observée*” et “*la réduction des triglycérides n’apparaît pas être le seul mécanisme de la réduction relative de 25 % du risque observée*”. En d’autres termes, les oméga-3 sont à proposer à des patients ayant une élévation des triglycérides, les oméga-3 diminuent les triglycérides, mais leur effet clinique paraît indépendant des triglycérides.

■ En synthèse

Au terme d’une histoire parsemée de paradoxes, dont 10 ont été rapportés dans ce billet et le précédent, l’espoir d’obtenir une diminution des événements CV majeurs par une supplémentation en acides gras oméga-3 ne s’est pas concrétisé. De ce fait, en 2021, sur ce plan, les avis restent partagés alors que les enjeux, tant sanitaires qu’économiques, restent importants.

D’un côté, il y a ceux qui pensent que les résultats de l’étude REDUCE-IT sont fiables et la FDA a d’ailleurs conclu que si l’huile minérale a un éventuel effet nocif, celui-ci est très modeste et ne rend compte que d’une très faible partie des résultats de l’étude. De l’autre, il y a ceux, qui, comme le signataire de l’éditorial ayant accompagné la publication de l’étude STRENGTH, pensent que la FDA devrait demander à ce que soit réalisé un

essai thérapeutique contrôlé comparant l’EPA à forte dose à un placebo constitué d’huile de maïs. Mais l’auteur de l’éditorial cité pense que cela ne se produira pas car l’EPA à forte dose sera rapidement disponible sous forme de générique.

Pour ma part, concernant la supplémentation de nombreux aliments en acides gras oméga-3, je ne suis pas prêt à payer deux à trois fois le prix de l’aliment de base pour disposer d’un nutriment supplémentaire dont je ne sais pas s’il est bénéfique et, plus encore, s’il n’augmente pas le risque d’avoir de la FA. De ce fait, je ne recommande pas non plus ce type d’aliments à mes patients.

De même, je ne leur recommande pas de prendre une supplémentation quelconque en oméga-3 et notamment en huile de poissons. Au terme des essais thérapeutiques contrôlés n’ayant pas montré de bénéfice cardiovasculaire des acides gras oméga-3 et sachant qu’il existe un risque démontré de fibrillation atriale, il semble utile d’adresser un nouveau signal aux marchés en arrêtant de consommer ces produits. Et il semble utile qu’une agence officielle informe les patients des potentiels risques encourus et que les allégations de santé soient mieux régulées. De même qu’il est temps qu’une information officielle sur les contenus effectifs des capsules d’huile de poisson du commerce soit diffusée.

Par ailleurs, quels que soient les arguments des thuriféraires des acides gras oméga-3, j’estime qu’ils doivent passer la phase des preuves avant d’être recevables. Ce d’autant que plusieurs d’entre eux rendent la stratégie de traitement difficilement opérationnelle puisqu’il faudrait un traitement complexe (telle dose de tel oméga-3, dans un rapport respectif à d’autres oméga-3 et aux oméga-6 qui serait adapté...) et le destiner à un patient pour lequel le bénéfice ne serait permis qu’à l’aune de critères eux aussi complexes (faibles taux plasmatiques d’EPA ou de DHA, et ayant des valeurs particulières de certains autres biomarqueurs...).

Reste le problème de l’EPA à forte dose. Force est de reconnaître qu’il existe des incertitudes sur son bénéfice réel et sur les déterminants de celui-ci, s’il est effectif. Même si le résultat de l’étude REDUCE-IT est corroboré par celui d’un autre essai, JELIS (cependant conduit en ouvert avec une dose plus faible d’EPA que dans REDUCE-IT), ce résultat paraît tellement ample et isolé dans le contexte de l’ensemble des autres études qu’il demande à être conforté par une autre étude. De ce fait, ce traitement ne me paraît pas être une option thérapeutique prioritaire. En matière de prévention CV, il me semble plus utile de se consacrer prioritairement à la prescription et à l’obtention d’une bonne observance de traitements dont le bénéfice est certain, quelle que soit la valeur des paramètres lipidiques, c’est-à-dire aux statines, à l’ézétimibe et aux anti-PCSK9.

En la matière, un secteur dont le chiffre d’affaires est actuellement estimé à plus de 4 milliards d’euros et qui est théoriquement appelé à doubler dans les 5 prochaines années devrait envisager d’effectuer des essais thérapeutiques adaptés afin que, comme médecins, nous puissions avec suffisamment de preuves d’un rapport bénéfice/risque favorable recommander à nos patients de prendre des suppléments en oméga-3 et notamment de l’EPA à dose élevée.

BIBLIOGRAPHIE

1. O’CONNELL TD, MASON RP, BUDOFF MJ *et al.* Mechanistic insights into cardiovascular protection for omega-3 fatty acids and their bioactive lipid metabolites. *Eur Heart J*, 2020;22 (Suppl J):J3-J20.
2. MOZAFFARIAN D, WU JHY. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. Effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events.

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.

ASSOCIÉS POUR GAGNER



Liporosa®

1 gélule par jour
2 dosages : 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg

1^{re} association fixe* Rosuvastatine - Ezétimibe

Liporosa® est indiqué comme adjuvant à un régime alimentaire en traitement de substitution de l'hypercholestérolémie primaire chez des patients adultes contrôlés de manière adéquate par les deux substances actives individuelles administrées simultanément à la même posologie.



Pour une information complète sur LIPOROSA®, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament, en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Liste I / Agréé collectivités.

Remboursement Sécurité Sociale 65 %

* AMM en date du 2 Septembre 2014.

