

Congrès – AHA novembre 2022

Étude RESPECT-EPA : la saga des oméga-3 continue

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

Contexte et enjeu

1. Les acides gras oméga-3

Les acides gras sont des molécules constituées de chaînes carbonées reliées à un groupement alcool, le glycérol. Si un acide gras a une seule double liaison, il est appelé acide gras monoinsaturé, 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 eicosapentaénoïques (EPA) et docosahexaénoïques (DHA), tous deux dérivés de l'huile de poisson et par l'acide alpha-linolénique (ALA) provenant des plantes. Ce sont des acides gras essentiels, c'est à dire qu'ils doivent être apportés par l'alimentation. Un tiers des graisses contenues dans les poissons est constitué par ces 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, essentielle-

ment dans les plantes comme les noix, les graines de soja et de tournesol. 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.

Les principaux acides gras oméga-3, l'EPA, le DHA et l'ALA servent de substrats pour la synthèse d'eicosanoïdes permettant la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes qui jouent un rôle important dans l'agrégation plaquettaire, la fonction endothéliale et les processus inflammatoires. Ils permettent, par ailleurs, de diminuer modérément les taux plasmatiques de triglycérides.

Du fait de leurs effets physiologiques et parce que les taux de maladie coronaire sont faibles chez les Inuits, dont l'essentiel de l'alimentation protéique et grasse provient du poisson, il a été envisagé que les acides gras oméga-3 pourraient réduire le risque d'événements cardiovasculaires (CV) majeurs. L'effet d'une supplémentation en acides gras oméga-3 a donc été évalué dans de nombreux essais thérapeutiques contrôlés donnant lieu à plusieurs méta-analyses, dont l'une de référence, parue en 2018, indiquait que les acides gras oméga-3 n'apportaient aucun bénéfice CV (voir plus loin).

2. Les études REDUCE-IT et STRENGTH

Les résultats de l'étude REDUCE-IT, présentés en novembre 2018 et publiés peu après, ont potentiellement changé la donne. Cet essai thérapeutique a été

conduit en double aveugle contre un placebo constitué d'huile minérale, pour évaluer l'effet d'un acide gras oméga-3, d'une part, composé uniquement d'acide eicosapentaénoïque ou EPA purifié ou ecosapent éhtyl et, d'autre part, à dose élevée, 4 g/j, chez 8 176 patients étant, soit en prévention CV secondaire (71 % des patients) soit en prévention CV primaire et à risque CV élevé. Les critères lipidiques d'inclusion étaient un LDL-cholestérol, compris entre 0,4 et 1 g/L et une triglycéridémie comprise entre 1,5 et 4,99 g/L sous un traitement par statine.

Au terme d'un suivi moyen de 4,9 ans, l'incidence des événements du critère primaire (décès CV, IDM non fatals, AVC non fatals, revascularisation coronaire et angor instable) a été significativement réduite de 25 % sous traitement par rapport au placebo (incidences respectives : 17,2 % vs 22,0 % ; HR : 0,75 % ; IC 95 % : 0,68-0,83 ; p < 0,001).

Une analyse hiérarchisée était prévue pour évaluer les critères secondaires et tous, à l'exception de la mortalité totale (dernier critère prévu dans l'analyse hiérarchisée) ont été significativement diminués (**fig. 1**), dont le critère secondaire principal comprenant les décès CV, les IDM non fatals et les AVC non fatals (HR : 0,74 ; IC95 % : 0,65-0,83 ; p < 0,001). Il y a eu une réduction significative du risque d'AVC, mais aussi de l'incidence de la mort subite.

La valeur médiane du LDL-cholestérol à l'inclusion était à 0,75 g/L, celles de la triglycéridémie à 2,16 g/L et celle du

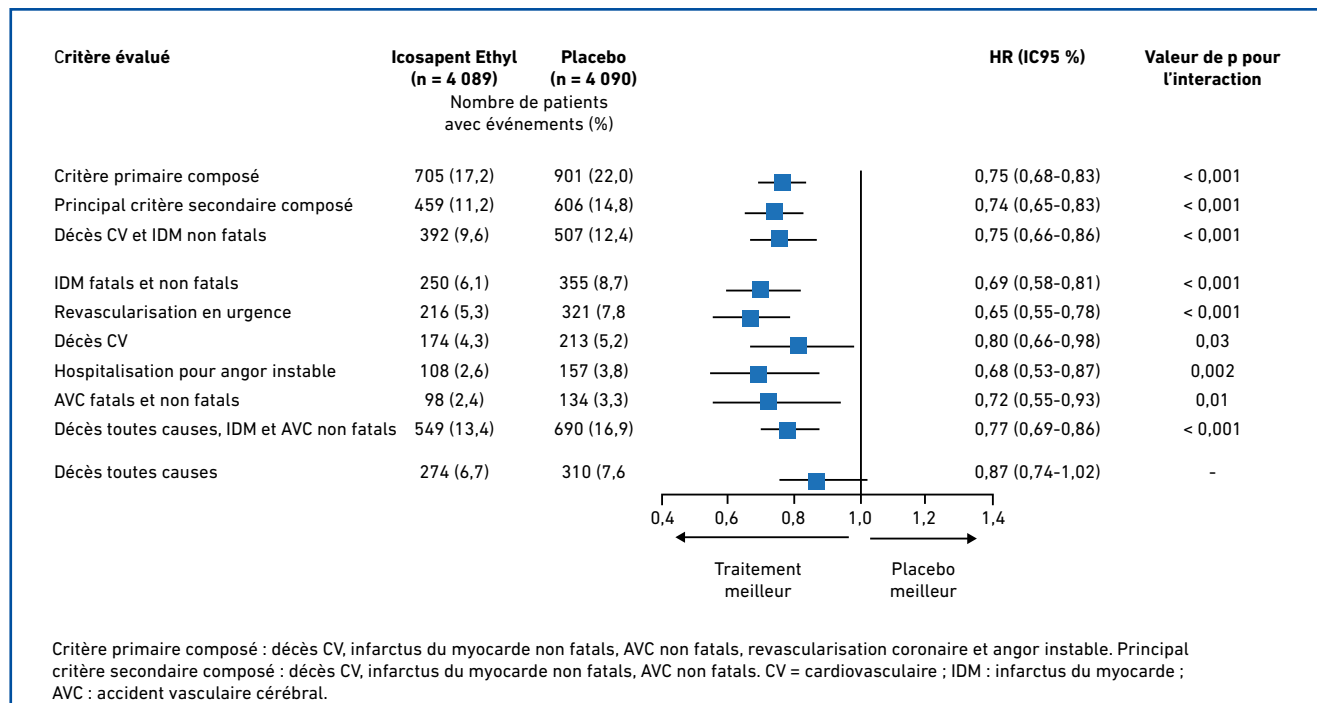


Fig. 1 : Étude REDUCE IT : résultats. Analyse hiérarchisée des principaux critères évalués.

HDL-cholestérol à 0,40 g/L. Sous traitement par rapport au placebo, la triglycéridémie a diminué de 19,7 % et il y a eu une élévation de 3,1 % du LDL sous oméga-3 par rapport à une élévation de 10,2 % sous placebo.

Dans les analyses en sous-groupes, le résultat sur le critère primaire a été homogène, que la triglycéridémie initiale ait été supérieure ou inférieure à 2 g/L, qu'elle ait été supérieure inférieure à 1,5 g/L (les patients pouvaient être enrôlés, même si un unique dosage de la triglycéridémie était inférieur de 10 % à 1,50 g/L), que la valeur initiale du LDL-cholestérol ait été inférieure à 0,67 g/L ou supérieure à 0,84 g/L, que la CRP initiale ait été supérieure ou inférieure à 2 mg/L. De même, le résultat a été homogène que les patients aient atteint, ou non, une valeur absolue de moins de 1,50 g/L de triglycéridémie sous traitement.

Ces éléments suggèrent que l'effet du traitement pourrait être indépendant de l'effet observé sur la triglycéridémie.

Les résultats de l'étude STRENGTH ont été présentés en novembre 2020 et publiés concomitamment. Cet essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle contre un placebo constitué d'huile de maïs, avait comme objectif d'évaluer le bénéfice CV d'une association de deux acides gras oméga-3, l'EPA et la DHA à forte dose (4 g/j), chez des patients à haut risque CV (maladie CV avérée ou diabète associé à un autre facteur de risque CV ou âge au moins égal à 40 ans chez l'homme et 50 ans chez la femme et au moins un autre facteur de risque CV). Tous devaient avoir un traitement en cours par une statine et, soit un LDL inférieur à 1 g/L, soit être traités par la dose maximale tolérée de statine et avoir une triglycéridémie comprise entre 1,8 et 5 g/L et un HDL cholestérol inférieur à 0,42 g/L chez l'homme et à 0,47 g/L chez la femme. Le critère primaire évalué était constitué des décès CV, des IDM non fatals, des AVC non fatals, des revascularisations coronaires et des hospitalisations pour angor instable.

L'étude dans laquelle ont été inclus 13 078 patients a été interrompue avant son terme, pour futilité et pour augmentation de l'incidence des fibrillations atriales (FA) dans le groupe sous oméga-3 au terme d'un suivi médian sous traitement de 38 mois. Au terme de ce suivi, il n'y a eu aucune différence d'incidence des événements du critère primaire entre les groupes comparés concernant les événements du critère primaire (HR : 0,99 ; IC95 % : 0,9-1,09 ; p = 0,84), les décès CV, IDM ou AVC (HR : 1,05 ; IC95 % : 0,93-1,19 ; p = 0,4) et les décès mais il y avait eu significativement plus de nouvelles fibrillations atriales chez les patients sous oméga-3 que chez ceux sous placebo (HR : 1,69 ; IC95 % : 1,29-2,21 ; p < 0,001).

Concernant l'effet des oméga-3 par rapport au placebo sur les paramètres lipidiques, il y a une réduction significative de la triglycéridémie (- 19 % vs - 0,9 % ; p < 0,001), du non-HDL-cholestérol (- 6,1 % vs - 1,1 % ; p < 0,001) et une augmentation significative du LDL cholestérol (+ 1,2 % vs -

Congrès – AHA novembre 2022

1,1 % ; $p < 0,001$) et du HDL cholestérol (+ 5 % vs + 3,2 % ; $p = 0,002$), sans modification du taux d'apoB (- 2 % vs - 1,0 % ; $p = 0,34$).

3. La controverse

Les résultats discordants de ces deux études ont conduit à une controverse qui est encore vive et a fait l'objet de très nombreuses publications rendant compte d'avis parfois très divergents et paraissant peu réconciliables, au point que certains ont souhaité qu'une nouvelle étude évalue l'EPA pure à dose élevée contre un autre placebo que l'huile minérale.

Ce qui a surpris les spécialistes est l'importance de l'effet favorable enregistré dans l'étude REDUCE-IT alors que la plupart des études conduites avec des acides gras oméga-3 avaient des résultats neutres et alors que l'ampleur de cet effet n'est même pas incluse dans

l'intervalle de confiance du résultat principal de l'étude STRENGTH. De ce fait, plusieurs hypothèses ont été envisagées et les éléments les soutenant ont été recherchés, non pas pour expliquer les résultats défavorables de l'étude STRENGTH qui semblent logiques eu égard à ceux des autres essais ayant évalué des oméga-3, mais plutôt pour expliquer les résultats favorables de ceux de l'étude REDUCE-IT qui ont paru inattendus. Les principales différences et concordances entre les deux études, outre leurs résultats, sont résumées dans le **tableau I** et les hypothèses envisagées sont résumées dans le **tableau II**.

Pour faire court, le reproche principal fait à l'étude REDUCE-IT est que le placebo utilisé était de l'huile minérale et qu'elle serait nocive. De ce fait, la différence de pronostic entre les deux groupes comparés ne serait pas due à un effet bénéfique de l'EPA évalué, mais à un effet nocif du placebo utilisé.

Dans les deux études, REDUCE-IT et STRENGTH conduites en double aveugle contre placebo, les groupes sous placebo recevaient une gélule contenant une huile afin que les patients ne sachent pas s'ils prenaient une huile de poisson ou le placebo. C'est une pratique usuelle et ainsi par exemple, dans l'étude ASCEND, le placebo était constitué de capsules d'huile d'olive. Dans l'étude STRENGTH, cette huile était une huile de maïs, dans REDUCE-IT, une huile minérale.

Pour étayer l'hypothèse d'un effet nocif de l'huile minérale, les contempteurs de l'étude REDUCE-IT font remarquer que : – dans le groupe recevant le placebo sous forme d'huile minérale et par rapport aux valeurs à l'inclusion, le LDL-cholestérol a augmenté de 5 mg/dL (**tableau II**) et divers paramètres lipidiques athérogènes ont évolué dans un sens non favorable de même que divers marqueurs inflammatoires (**tableau II** et *Circulation*, 2022;372-379).

Intervention différente	Paramètres initiaux	Risques différents
● REDUCE-IT: EPA 4 g/j ● STRENGTH: EPA + DHA 4 g/j	STRENGTH, n = 13 078 ● Âge moyen: 62 ans; femmes: 35 %; diabète: 70 % ● Prévention secondaire: 56 % ● LDL médian: 0,75 g/L; TG médians: 2,40 g/L; HDL médian: 0,36 g/L REDUCE-IT, n = 8 976 ● Âge moyen: 64 ans; femmes: 25 %; diabète: 58 % ● Prévention secondaire: 71 % ● LDL médian: 0,74 g/L; TG médians: 2,16 g/L; HDL médian: 0,40 g/L	Incidence des événements du critère primaire dans les groupes sous placebo ● REDUCE-IT: 22 % ● STRENGTH: 12,2 % Effets lipidiques Diminution des triglycérides ● REDUCE-IT: 19 % ● STRENGTH: 19 %

Tableau I: Différences et concordances entre les études REDUCE-IT et STRENGTH.

L'icosapent ethyl (EPA) permet-il d'obtenir des taux plasmatiques plus élevés d'EPA? : voir tableau.			La différence vient-elle du fait : – qu'il y a eu plus de patients en prévention secondaire inclus dans REDUCE-IT que dans STRENGTH (71 % vs 56 %); – d'un effet défavorable de l'huile minérale utilisée comme placebo dans l'étude REDUCE-IT?		
La DHA est-elle nocive? En d'autres termes, neutraliserait-elle l'effet potentiellement favorable de l'EPA? Aucune donnée ne suggère un effet nocif de la DHA.					
	EPA + DHA (STRENGTH)	Icosapent Ethyl (REDUCE-IT)		Huile de maïs (STRENGTH)	Huile minérale (REDUCE-IT)
EPA à l'inclusion (µg/mL)	21	26,1	Triglycérides	-0,9 %	+2,2 %
EPA à 12 mois (µg/mL)	89,6	144	LDL-C	-1,1 %	+10,2 %
Variation (%)	269	394	Apo-B	-1 %	+ 7,8 %
			hsCRP	-6,3 %	+32 %

Tableau II: Hypothèses et arguments pouvant expliquer les différences de résultat entre les études REDUCE-IT et STRENGTH.

– dans l'étude STRENGTH, même une différence importante de taux plasmatique d'EPA entre les groupes comparés n'a pas été corrélée à un bénéfice clinique.

Les défenseurs des résultats de l'étude REDUCE-IT font valoir que :

– le bénéfice spécifique et particulier constaté dans l'étude REDUCE-IT doit être expliqué par le fait que l'acide gras oméga-3 est de l'EPA seul et à dose élevée, alors que dans toutes études neutres, les oméga-3 évalués comprenaient une association d'EPA et de DHA (**tableau III**). Cette hypothèse suggère par ailleurs que la DHA aurait le potentiel d'annuler les effets bénéfiques de l'EPA ;

– dans un autre essai thérapeutique, conduit en ouvert, ce qui en fait l'intérêt puisqu'il n'y avait pas de placebo, mais aussi la limite puisque sa méthode est moins fiable, l'étude JELIS, conduit chez 18 645 patients, une dose de 1 800 mg d'EPA (sans DHA !) avait été associée à une réduction significative de 19 % des événements CV majeurs au terme d'un suivi moyen de 4,6 ans ;

– le choix de l'huile minérale (huile de paraffine) comme placebo de l'étude REDUCE-IT reposait sur une analyse préalable à la réalisation d'études de phase 3 et cette huile est utilisée pour ses

effets laxatifs à dose élevée (15 à 30 g/j) depuis plus de 100 ans, notamment dans la population pédiatrique, sans que des alertes de sécurité aient été promulguées et avec un taux faible d'effets indésirables lorsqu'elle a été utilisée comme placebo dans d'autres essais ;

– aux États-Unis, la FDA a analysé les données concernant l'huile minérale et a autorisé une commercialisation de l'EPA (icosapent ethyl) le 13 décembre 2019 comme molécule permettant de réduire le risque CV de patients à haut risque, traités par statine et ayant une triglycéridémie supérieure à 1,5 g/L : elle a donc validé les résultats de l'étude REDUCE-IT.

Que penser de tout cela ? Trois éléments doivent être envisagés : l'huile minérale comme placebo, l'effet clinique de la DHA et enfin, la place des triglycérides en pratique clinique.

La toxicité éventuelle de l'huile minérale est l'un des problèmes principalement soulevés et une réflexion sur ce point justifie d'analyser les données disponibles.

En premier lieu, il y a un biais de raisonnement à prétendre que des variations de paramètres biologiques entre

le début d'une étude et le moment de leur nouvelle mesure sont induits par un composant : il peut en effet s'agir de la variation naturelle de ces paramètres au sein de la population évaluée. Pour connaître l'effet réel de l'huile minérale sur les paramètres évalués, il aurait fallu en parallèle disposer d'un groupe prenant un réel placebo. On ne peut donc affirmer que l'huile minérale est nocive par le simple fait qu'il a été observé des variations de certains paramètres mesurés dans la population qui en reçoit.

En deuxième lieu, les huiles minérales, et notamment l'huile de paraffine, sont produites à base de résidus solides du pétrole, d'où la dénomination de graisse minérale, ce qui pourrait laisser supposer qu'elles ont des effets nocifs. Comme elles ont des usages multiples dans l'industrie, notamment pour leur viscosité et dans l'agro-alimentaire où elles sont régulièrement mises en contact d'aliments, et en médecine, notamment comme laxatif mais aussi en cosmétologie, elles ont fait l'objet d'études de toxicité et d'évaluations régulières par les agences sanitaires. Sans être expert du sujet, l'analyse de la littérature indique que les études ayant évalué l'éventuelle toxicité de l'huile de paraffine chez l'animal n'en ont soit pas trouvé (comme par exemple *Drug and Chemical toxicology*, pages 83-103, *published online*: 27 sept 2008) ou n'ont pas réussi à conclure comme l'indique un rapport de l'OMS en 2005 (*WHO food additive series* : 50. *Mineral oils, medium and low viscosity and paraffin waxes*). Chez l'homme, les huiles minérales ont été particulièrement étudiées dans leurs divers usages. Il en résulte que, comme toute huile, elles ne doivent pas être inhalées. Qu'au contact de la peau, il y a un niveau de preuve suffisant pour établir qu'elles sont cancérogènes (notamment pour le scrotum) et qu'il n'est pas recommandé de les utiliser dans les cosmétiques. Qu'en contact avec les aliments, notamment dans les emballages alimentaires et les produits pharmaceutiques, voire comme additif alimentaire ou pellicule de protection,

Études	Année de publication	Doses d'EPA/DHA en mg par jour
Alpha Omega	2010	226/150
SU.FOL.OM3	2010	400/200
OMEGA	2010	460/380
ASCEND	2018	460/380
VITAL	2019	460/380
ORIGIN	2012	465/375
R & P	2013	500/500
AREDS-2	2014	650/350
GISSI-HF	2008	850/950
GISSI-P	1999	850/1 700
DOIT	2010	1 150/800
STRENGHT	2020	2 100/1 500
JELIS	2007	1 800/0
REDUCE-IT	2019	4 000/0

Tableau III : Les doses d'EPA et de DHA évaluées dans les essais thérapeutiques contrôlés.

Congrès – AHA novembre 2022

dès lors qu'elles sont suffisamment purifiées, elles ne posent pas de problèmes. Et ainsi, en 2013, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) n'a pas trouvé de raisons de remettre en cause des usages faits des paraffines dans les produits de consommation (*Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food, Scientific Opinion on the re-evaluation of microcrystalline wax (E 905) as a food additive. EFSA J, 2013;11:3146.*

De ce fait, si dans le cadre d'un débat scientifique, il est justifié d'argumenter sur l'utilisation d'un placebo qui n'en serait pas un et donc sur une éventuelle toxicité de l'huile de paraffine, les arguments utilisés paraissent manquer de substance et ne permettent pas d'affirmer que l'huile minérale est toxique. On pourrait conclure que l'absence de preuve de toxicité n'est ni la preuve de la neutralité, mais elle n'est pas non plus la preuve de la toxicité ou de l'absence de toxicité. S'il y avait un signal de toxicité, l'usage des huiles minérales est tellement important qu'il aurait probablement déjà été remis en cause par les agences sanitaires ou diverses ONG.

Quel est l'effet clinique de l'acide docosahexaénoïque (DHA) chez l'homme ?

Comme dans REDUCE-IT l'oméga-3 utilisé était constitué exclusivement d'EPA purifié et dans STRENGTH, d'un mélange d'EPA et de DHA. La différence de résultat entre les deux études suggère qu'au sein des acides gras oméga-3, il est possible que seule l'EPA apporte un bénéfice clinique et non pas la DHA. Plus encore, ce paradoxe suggère que la DHA contrebalancerait les effets positifs de l'EPA, ce qui ressemblerait à une réelle révolution dans la compréhension de la physiologie des acides gras. Si tel était le cas, quelle serait la valeur pronostique des concentrations plasmatiques d'EPA ? Devrait-elle être ajustée selon la concentration plasmatique d'autres marqueurs ?

Quel est l'effet clinique d'une diminution des triglycérides ? Dans le *tableau I*,

il est possible de constater que les profils lipidiques des patients inclus dans les études REDUCE-IT et STRENGTH sont très proches et, dans ces deux études, le traitement évalué a permis une diminution identique des triglycérides de 19 % en valeur relative. Or dans l'une, il y a un bénéfice clinique, dans l'autre non. Puisqu'une même diminution des triglycérides n'est pas corrélée aux mêmes effets cliniques, en 2023, il semble permis de conclure de ce paradoxe que :

- le bénéfice clinique des acides gras oméga-3, tout au moins de l'EPA, ne passe pas par la diminution des triglycérides ;
- la diminution des triglycérides n'est pas corrélée à la modification du pronostic CV et donc les triglycérides ne satisfont pas aux critères définissant un facteur de risque CV : les triglycérides ne sont donc pas un facteur de risque CV.

4. Les méta-analyses

La méta-analyse de référence concernant les effets CV des acides gras oméga-3 a été publiée dans le *JAMA Cardiology* en 2018 donc avant que ne soient connus les résultats des études REDUCE-IT et STRENGTH. Elle a analysé les données de dix 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. Plusieurs événements CV ont été analysés et plusieurs sous-groupes ont été étudiés.

Le résultat est simple :

- les oméga-3 ne réduisent pas le risque d'événements coronariens (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. Ils 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. Ils 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 constaté 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, 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.

En 2019 paraît une autre méta-analyse dans le *Journal of the American Heart Association* (JAHA) portant sur treize essais thérapeutiques contrôlés ayant inclus 127 477 participants. Les trois essais supplémentaires sont les essais VITAL et ASCEND dont les résultats n'ont pas montré d'effet significatif sur leurs critères primaires constitués des événements CV majeurs et l'étude REDUCE IT.

Bien qu'ayant incorporé deux essais dont les résultats principaux sont neutres, cette méta-analyse a des résultats discordants avec ceux de la précédente puisqu'elle indique qu'en excluant les résultats de l'étude REDUCE-IT, les acides gras oméga-3 réduisent significativement le risque d'infarctus du myocarde (RR : 0,92 ; IC95 % : 0,86-0,99 ; p = 0,02), le risque de décès coronaire (RR : 0,92 ; IC95 % : 0,86-0,98 ; p = 0,014), le risque de tous événements coronaires (RR : 0,95 ; IC95 % : 0,91-0,99 ; p = 0,008), le risque de décès CV (RR : 0,93 ; IC95 % : 0,88-0,99 ; p = 0,013) et le risque de tous événements CV (RR : 0,97 ; IC95 % : 0,94-0,99 ; p = 0,015). L'ampleur de l'effet est plus ample lorsque sont inclus les résultats de l'étude REDUCE-IT, qui comme l'indiquent les auteurs, introduit alors une hétérogénéité significative.

De plus, les auteurs ont procédé à une méta-régression permettant d'analyser les résultats en fonction des doses

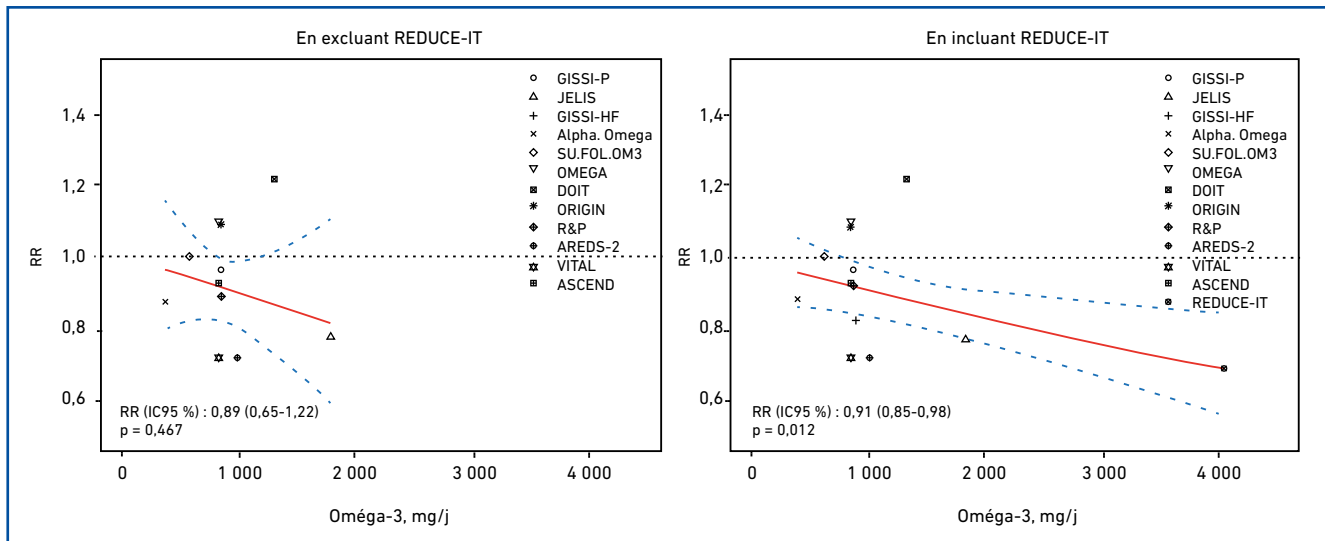


Fig. 2 : Méta-analyse des essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué des acides gras oméga-3. Relation entre la dose d'oméga-3 évaluée et le risque relatif d'infarctus du myocarde.

d'acides gras oméga-3 évaluées et ils constatent qu'il y a une relation effet-dose : plus la dose est élevée, plus l'ampleur de l'effet paraît importante (**figure 2** concernant la relation avec l'incidence des infarctus du myocarde).

Cette deuxième méta-analyse indique que les acides gras oméga-3 pourraient apporter un bénéfice CV, mais que celui-ci a justifié d'être évalué chez plus de 100 000 patients pour atteindre la significativité, tellement il est modeste en ampleur. Il est utile de préciser les limites de ce travail car elles seront similaires dans les méta-analyses parues ultérieurement : – la première limite est qu'il inclut des essais hétérogènes du fait de l'ancienneté de certaines études, des traitements associés (statines ou pas), des critères lipidiques d'inclusion, des populations enrôlées, des objectifs évalués et du fait que certains essais sont conduits en aveugle et d'autres en ouvert ;

– la deuxième est que, si deux analyses sont conduites, l'une incluant et l'autre excluant les résultats de l'étude REDUCE-IT, la deuxième inclut cependant les résultats de l'étude JELIS qui a évalué l'EPA seule, alors que toutes les autres études ont évalué des acides gras oméga-3 comprenant diverses associa-

tions d'EPA et de DHA (**tableau III**) : il aurait donc été préférable d'effectuer aussi une troisième analyse, n'incluant ni JELIS ni REDUCE-IT ;

– la troisième est que, lorsqu'on regarde les droites de régression reliant doses d'oméga-3 et effet sur le risque d'IDM, (**fig. 2**) on constate que ce qui permet d'avoir une pente en faveur d'un effet-dose est uniquement l'inclusion de l'étude JELIS, qui, si elle est caractérisée par l'utilisation d'une dose élevée d'oméga-3, est aussi caractérisée par l'utilisation exclusive d'EPA, donc sans DHA.

En fait, ce travail laisse donc envisager que c'est l'EPA qui permet d'obtenir un bénéfice clinique. D'ailleurs, *a posteriori*, l'étude STRENGTH, en montrant qu'une forte dose de l'association d'EPA et de DHA n'apporte aucun bénéfice clinique, invalide la conclusion d'une relation effet-dose.

En 2022, il y a eu 129 publications référencées de méta-analyses ayant évalué les acides gras oméga-3 sur divers critères, dont au moins une dizaine ayant comme critères principaux les événements CV. Elles sont, pour la plupart, soumises aux mêmes limites que celle de 2019 ayant des difficultés à faire la

part de ce qui peut revenir à un effet-dose et à un effet molécule (EPA seule vs EPA + DHA) puisqu'elles intègrent le plus souvent les résultats des études REDUCE-IT et JELIS : elles ne permettent donc pas de trancher de façon fiable la controverse en cours.

L'étude RESPECT-EPA a évalué l'apport clinique de l'EPA seule et à dose élevée (1,8 g/j) sur le risque d'événements CV en prévention CV secondaire. Les enjeux qu'elle doit relever sont donc de confirmer les résultats des études JELIS et REDUCE-IT, afin de démontrer que l'EPA apporte un bénéfice clinique.

Méthode de l'étude RESPECT-EPA

L'étude RESPECT-EPA a été un essai thérapeutique contrôlé, conduit en ouvert chez des patients ayant une maladie coronaire chronique et recevant une statine depuis au moins un mois. L'étude a été effectuée au Japon.

Chez les patients éligibles, après dosage, si le ratio plasmatique d'EPA sur acide arachidonique était inférieur à 0,4, les patients étaient randomisés pour, soit

Congrès – AHA novembre 2022

recevoir de l'EPA à la dose d'1,8 g/j en sus du traitement usuel comprenant une statine, soit continuer d'avoir des soins usuels, dont une statine.

Le critère primaire comprenait plusieurs événements CV (décès CV, IDM non fatal, infarctus cérébral non fatal, angor instable justifiant une revascularisation en urgence, procédures de revascularisation coronaire).

Résultats de l'étude RESPECT-EPA

À l'inclusion et en moyenne, les 2 506 patients randomisés étaient âgés de 68 ans, 83 % étaient des hommes, 44 % étaient diabétiques, le LDL était à 0,80 g/L, le HDL à 0,49 g/L, les triglycérides à 1,20 g/L et l'EPA à 46,5 µg/mL.

Au terme du suivi, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant le critère primaire (HR : 0,785 ; IC95 % : 0,616-1,001 ; $p = 0,0547$). Il y a eu moins d'événements du critère secondaire (morts subites, IDM, angor instable, revascularisation coronaire) dans le groupe sous EPA par rapport au groupe contrôle (HR : 0,734 ; IC95 % : 0,554-0,973 ; $p = 0,0306$) mais pas d'effet

significatif sur chaque critère secondaire pris isolément (fig. 3)

Il y a eu significativement plus de fibrillations atriales dans le groupe sous EPA ($n = 38$) que dans le groupe contrôle ($n = 20$; $p = 0,017$).

Dans une analyse complémentaire ayant exclu les 182 patients du groupe contrôle dont les taux d'EPA avaient augmenté de plus de 30 µg/mL par rapport à l'état de base et ayant exclu les 259 patients du groupe intervention dont les taux d'EPA n'avaient pas augmenté de plus de 30 µg/mL, il y a une diminution significative des événements du critère primaire (HR : 0,725 ; IC95 % : 0,553-0,951 ; $p = 0,0202$). Cette analyse repose sur le principe que les patients du groupe contrôle dont les taux d'EPA ont augmenté ont reçu de l'EPA, alors que ceux du groupe intervention dont les taux d'EPA n'ont pas augmenté n'ont pas pris le traitement à l'étude.

Discussion

Stricto sensu, l'étude RESPECT-EPA ne démontre pas que l'ecosapent ethyl ou EPA apporte un bénéfice clinique chez des patients ayant une maladie coronaire.

Probablement parce qu'ils supposent que des patients du groupe contrôle ont reçu de l'EPA et que des patients du groupe devant avoir de l'EPA n'ont pas pris le traitement à l'étude, les auteurs de l'étude ont mené une analyse complémentaire afin de réévaluer le résultat selon les taux d'EPA mesurés, afin de comparer des patients ayant des taux bas d'EPA à des patients ayant des taux élevés. On pourrait envisager qu'une telle analyse est logique afin de constituer une preuve d'effet du traitement, mais en fait, ce type d'analyse qui s'apparente à une étude "sous traitement" viole le principe de l'essai randomisé qui consiste à évaluer un résultat en fonction de l'intention de traitement et non en fonction du traitement effectivement reçu, car un tel type d'analyse est sujet à de nombreux biais. Ainsi, comme cela est illustré dans cette étude, cette analyse ne garantit plus la comparabilité entre les groupes puisqu'elle exclut 15 % des patients d'un groupe et 21 % des patients de l'autre groupe, ce qui constitue une violation des règles de comparaison.

Enfin, en dehors du fait qu'elle ait été conduite en ouvert, l'étude RESPECT-EPA a plusieurs limites ou singularités qui ne permettent pas de juger de la valeur des résultats constatés :

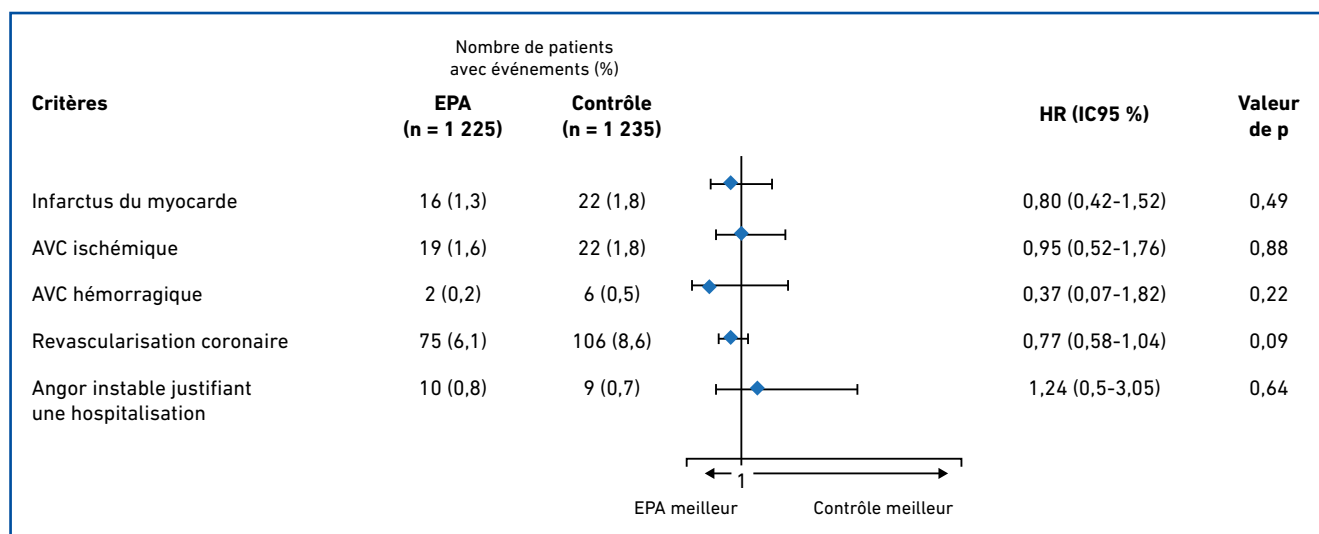


Fig. 3 : Étude RESPECT-EPA : résultat sur les critères secondaires.

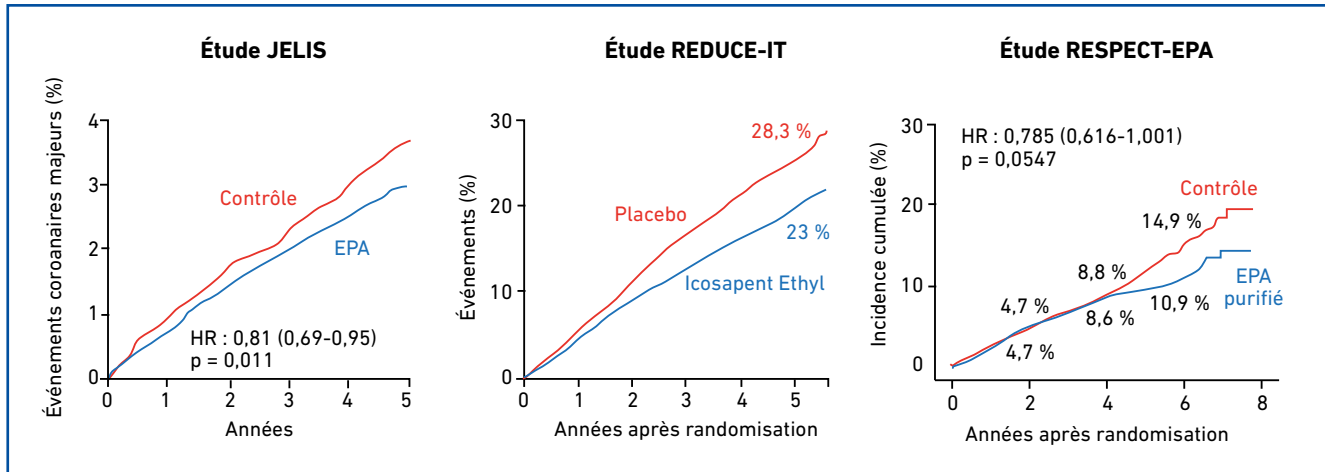


Fig. 4 : Courbe d'événements du critère primaire des études JELIS, REDUCE-IT et RESPECT-EPA.

– la première limite est que la dissociation des courbes d'événements est relativement tardive, après la quatrième année, et alors que le nombre de patients ayant atteint cette échéance pour effectuer la comparaison est relativement faible. Cette dissociation tardive des courbes contraste avec ce qui a été observé dans les études JELIS et REDUCE-IT dans lesquelles une dissociation des courbes d'événements semble apparaître dès la première année (fig. 4);

– une deuxième limite est que ce sont essentiellement les revascularisations coronaires qui semblent orienter les résultats vers une tendance favorable (fig. 3). Cet événement a été le plus fréquent de ceux évalués et est opérateur-dépendant. Sa pertinence est donc difficile à établir lorsqu'il est comptabilisé dans une étude conduite en ouvert; – enfin si 18 645 patients ont été inclus dans l'étude JELIS et 8 179 dans l'étude REDUCE-IT, l'étude RESPECT-EPA semble clairement manquer de puissance avec ses 2 506 patients inclus.

On peut donc conclure que l'étude RESPECT-EPA n'a pas permis de relever les défis que la chronologie d'évaluation des oméga-3 lui fixait dorénavant, à savoir confirmer dans une étude bien faite et sans placebo, les résultats de l'étude REDUCE-IT.

1. Quel avenir pour l'EPA ?

Pour l'EPA purifié à haute dose, l'année 2023 sera probablement marquée par trois événements principaux :

– la mise à disposition en France de l'icosapent ethyl, sous le nom de Vazkepa, dès qu'un prix aura pu être fixé entre les diverses parties prenantes. L'indication est la suivante "traitement de 2^e intention, en complément des mesures hygiéno-diététiques, réservé uniquement aux patients qui ont une maladie CV établie (prévention secondaire) et une hypertriglycéridémie modérément élevée (≥ 150 et < 500 mg/dL) recevant déjà un traitement par statine à dose maximale tolérée". On notera que le traitement n'a pas d'indication en prévention primaire (même si 29 % des patients inclus dans l'étude REDUCE-IT relevaient de cette situation clinique) et qu'il faut une triglycéridémie légèrement élevée pour permettre la prescription. Cela ne signifie pas qu'il s'agit d'un traitement bénéfique des hypertriglycéridémies et qu'il est bénéfique de diminuer les triglycérides, cela correspond seulement aux critères d'inclusion de l'étude, élément gage du bénéfice clinique. En d'autres termes, le bénéfice clinique de l'ecosapent ethyl chez des patients ayant une triglycéridémie inférieure à 1,5 g/L n'est pas garanti car non évalué; – la présentation des résultats de l'étude MITIGATE qui évalue l'ecosapent ethyl

en ouvert chez 16 500 patients en prévention CV secondaire, randomisés en 1 : 10 (1 500 vs 15 000) sur la morbidité et la mortalité liées à une infection respiratoire virale. Le suivi moyen prévu est de six mois et cette étude renseignera sur l'existence d'effets pléiotropes de l'EPA, effets antiviraux et anti-inflammatoires. À noter que si la publication du protocole fait état de 16 500 patients enrôlés, sur le site clinicaltrials.org, le nombre de patients enrôlés serait de 39 600; – la présentation possible en fin d'année d'un essai évaluant les effets lipidiques de l'EPA chez 300 patients ayant une triglycéridémie comprise entre 5 et 20 g/L.

■ En pratique

L'ensemble des données disponibles ne permet pas de savoir si les acides gras oméga-3 lorsqu'ils sont prescrits sous forme de complément alimentaire ou de traitement associant les EPA et les DHA apportent un bénéfice clinique en matière de prévention CV, et ce, quelles que soient les doses des deux composants de l'association. Si un bénéfice clinique existe, il est modique, et doit être mis en balance avec une augmentation démontrée du risque de fibrillation atriale, notamment à dose élevée. Si un bénéfice clinique existe, il ne passe pas par la diminution des triglycérides, et

Congrès – AHA novembre 2022

une augmentation des triglycérides ne peut constituer une justification à l'utilisation d'acides gras oméga-3.

Les données de deux études, JELIS et REDUCE-IT, indiquent que les acides gras oméga-3, lorsqu'ils sont prescrits uniquement sous forme d'EPA purifié et à dose élevée, diminuent le risque d'événements CV majeurs. Les résultats de ces deux études font l'objet d'une controverse : l'étude JELIS parce qu'elle a été conduite en ouvert dans une population

asiatique non représentative d'une population occidentale et l'étude REDUCE-IT, car l'ampleur de son résultat a été tel qu'il a surpris et a conduit certains médecins à le remettre en cause, au motif que le placebo utilisé dans l'étude serait nocif.

Si la controverse n'est pas encore levée, retenons qu'elle repose sur des arguments qui, s'ils méritent d'être considérés, sont faibles, et ne permettent pas de remettre fondamentalement en cause les résultats de l'étude REDUCE-IT.

Dans ce débat, l'étude RESPECT-EPA ne permet finalement pas d'avancée notable du fait de ses limites propres.

L'auteur a déclaré les liens 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.