

REVUES GÉNÉRALES

Prévention cardiovasculaire

Folates, oméga-3 et prévention secondaire cardiovasculaire

RÉSUMÉ: Principal levier d'amélioration complémentaire du pronostic cardiovasculaire, les mesures diététiques ont un impact variable selon l'âge, le métabolisme, l'apport alimentaire et le terrain génétique de chaque patient, rendant difficile et aléatoire la mise en évidence d'une efficacité en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire.

Les vitamines du groupe B, par leur impact sur le métabolisme de l'homocystéine, et les acides gras polyinsaturés riches en oméga-3, par leur efficacité potentielle antiagrégante, antiarythmique ainsi que par leur action sur les paramètres lipidiques, sont parmi les facteurs nutritionnels les plus susceptibles d'agir en tant que protecteurs neuro- et cardiovasculaires.

Les études d'intervention menées en prévention secondaire n'ont cependant pas mis en évidence le bénéfice escompté, en sus du traitement médicamenteux optimal.



→ **A. YANNOUSOS¹,
P. GALAN², S. HERCBERG^{2,3},
J. BLACHER¹**

¹ Centre de Diagnostic et de Thérapeutique, Hôpital Hôtel-Dieu, PARIS.

² UMR U557 Inserm, U1125 Inra, Cnam, Université Paris 13, CRNH IdF, BOBIGNY.

³ Département de Santé Publique, Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

L'hypothèse nutritionnelle en prévention cardiovasculaire

1. Importance de la prise en charge diététique

Les nombreuses avancées en termes de stratégies médicamenteuses et la caractérisation de cibles thérapeutiques toujours plus précises ont permis une amélioration substantielle de la prise en charge cardiovasculaire aussi bien en prévention primaire que secondaire. Avec le changement d'habitudes alimentaires, l'excès d'apport calorique et la mauvaise qualité nutritionnelle de l'alimentation, les désordres métaboliques et l'obésité sont devenus des problèmes majeurs de santé publique et une part importante des événements cardiovasculaires, en particulier chez des patients jeunes, pourraient être prévenus par le changement de mode de vie.

L'étude "Seven Countries Study" mettait déjà l'accent dans les années 80 sur l'importance de la valeur qualitative de l'alimentation, en particulier sur la rela-

tion positive entre apport en acides gras saturés et mortalité toute cause et d'origine coronarienne. De nombreux travaux épidémiologiques ont depuis présenté le bénéfice du régime de type "méditerranéen" sur la mortalité cardiovasculaire, et des arguments physiopathologiques ont rendu compte de l'effet favorable de ce type d'alimentation aux propriétés antioxydantes, sur le taux de cholestérol, la résistance à l'insuline ou encore sur la dysfonction endothéliale [1]. Une récente méta-analyse d'études prospectives, évaluant en prévention primaire le lien entre adhérence au régime de type méditerranéen et santé, a mis en évidence une association significative entre ce régime alimentaire et la réduction de la mortalité totale, cardiovasculaire, de l'incidence et de la mortalité par cancer et de l'incidence de maladies neurodégénératives [2].

En prévention secondaire, aux côtés du traitement médicamenteux optimal, le bénéfice supplémentaire des mesures nutritionnelles est difficile à mettre en évidence malgré les nombreux arguments

REVUES GÉNÉRALES

Prévention cardiovasculaire

épidémiologiques concordants sur l'amélioration du contrôle tensionnel, du métabolisme glucidique et lipidique de telles mesures.

2. Bases scientifiques d'une supplémentation en folates

● Arguments physiopathologiques

Des taux élevés d'homocystéine plasmatique, acide aminé clé dans la synthèse de méthionine et de cystéine, ont été associés à une augmentation du risque cardiovasculaire [3]. Cette hypothèse a initialement été évoquée en 1969 suite à l'observation de décès prématurés d'origine vasculaire dans le cadre d'une homocystinurie homozygote associée à des taux élevés (plus de 10 fois la limite supérieure de la normale, > 100 µmol/L) d'homocystéine plasmatique. Les effets délétères vasculaires de l'hyperhomocystéinémie et la propension thrombotique peuvent s'expliquer par un état pro-inflammatoire entraînant stress oxydatif et dysfonction endothéliale [4].

L'augmentation de l'homocystéine plasmatique est plurifactorielle et mise à part les anomalies génétiques (intéressant également le gène de la méthylène-tétrahydrofolate réductase ou MTHFR), plusieurs états pathologiques ou carences vitaminiques peuvent en être la cause. Le métabolisme de l'homocystéine présente une voie exclusivement hépatique et deux voies vitamino-dépendantes où interviennent folates, vitamine B12 et vitamine B6 dont la carence peut être à l'origine d'une hyperhomocystéinémie modérée plasmatique. Une supplémentation en acide folique à 0,8 mg/j permet une réduction du taux d'homocystéinémie de 25 %, et l'association à une supplémentation en vitamine B12 entraîne une réduction de l'homocystéine plasmatique de 30 % [5].

● Arguments épidémiologiques

Bien que de nombreuses données observationnelles mettent en évidence une

relation entre hyperhomocystéinémie et risque d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral (AVC) [6] ou de maladie thromboembolique veineuse [7], une relation de cause à effet n'a pas pu être démontrée. Le rôle de ce marqueur en tant que facteur indépendant de risque cardiovasculaire reste controversé, limité par sa corrélation avec l'âge, le tabagisme actif, des paramètres inflammatoires tels que le fibrinogène ou la CRP et des états pathologiques eux-mêmes associés à une majoration de la morbi-mortalité cardiovasculaire tels que l'hypertension artérielle systolique ou l'insuffisance rénale [8]. Après ajustement, tous ces facteurs confondants réduisent la force de l'association entre hyperhomocystéinémie et risque cardiovasculaire.

De plus, à l'inverse des études incluant des patients à haut risque cardiovasculaire, l'hyperhomocystéinémie modérée ne semble pas être corrélée à une majoration significative du risque cardio ou cérébrovasculaire dans la population générale [9], suggérant que ce marqueur plasmatique pourrait être un épiphénomène de la maladie athéromateuse plutôt qu'un facteur de risque à part entière. Sa correction sous régime alimentaire spécifique associée à une supplémentation vitaminique ayant démontré un bénéfice vasculaire dans l'homocystinurie homozygote [10], l'hypothèse selon laquelle cette intervention aurait un effet protecteur cardiovasculaire chez des patients en prévention secondaire a été évoquée dans l'hyperhomocystéinémie modérée plasmatique.

3. Bases scientifiques d'une supplémentation en oméga-3

● Arguments physiopathologiques

Le rôle cardioprotecteur des acides gras polyinsaturés appartenant à la famille des oméga-3 a été suggéré de l'observation de populations esquimaudes dont la faible prévalence de maladies cardiovasculaires pouvait s'expliquer par leur

régime alimentaire naturellement riche en oméga-3, composé en majorité de poissons et mammifères marins de mers froides. Les acides gras polyinsaturés de la famille des oméga-3 regroupent l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) d'origine animale provenant principalement des poissons et huile de poissons et l'acide α -linoléique d'origine végétale, précurseur des deux précédents. Les effets bénéfiques sur la fonction endothéliale, sur la pression artérielle et le profil lipidique ainsi que les effets antiarythmiques, antithrombotiques et anti-inflammatoires des oméga-3 ont été mis en avant pour rendre compte de leurs propriétés cardioprotectrices [11] et stabilisatrices de la plaque d'athérome [12].

● Arguments épidémiologiques

Une méta-analyse d'étude prospectives observationnelles a permis de mettre en évidence une relation dose-dépendante inverse significative entre consommation de poissons et mortalité coronarienne, insistant sur l'effet bénéfique au long cours d'une telle alimentation. Cette association n'est pas retrouvée pour les événements coronariens non fatals, suggérant plutôt l'effet bénéfique anti-arythmique des oméga-3.

Premiers essais d'intervention randomisés en prévention secondaire chez des patients coronariens, les études DART (*diet and reinfarction trial*) et de Lyon, ont testé, avec des résultats positifs, l'hypothèse qu'un régime de type méditerranéen enrichi en acides gras oméga-3, provenant respectivement de la consommation de poissons de mer froides ou d'origine végétale, sur la base de conseils diététiques, protégerait le cœur. Ces résultats très prometteurs, comme ceux issus d'études observationnelles où se mêlent de nombreux facteurs confondants, mettent en évidence le lien potentiel entre alimentation riche en oméga-3 et risque cardiovasculaire sans réelle relation de cause à effet démontrée de façon certaine. Cette relation causale ne peut être certaine que dans

le cadre d'essais d'intervention, avec des doses fixes de nutriments permettant des comparaisons entre les groupes d'études.

Études d'intervention en prévention secondaire cardiovasculaire

1. Folates

En 2001, les résultats d'une première étude d'intervention évaluant l'impact d'une réduction du taux d'homocystéine plasmatique sur le risque d'IDM et de mortalité cardiaque, suggéraient le bénéfice d'une supplémentation en acide folique et vitamine B12 [14]. Quelques années plus tard, l'étude NORVIT mettait en garde contre l'association acide folique et vitamine B6, à l'origine d'une augmentation du risque de récurrence ischémique chez des patients survivants d'IDM et une tendance à l'augmentation du nombre de cancers [15].

Publiés en 2010, les résultats d'une méta-analyse de 8 études randomisées contrôlées contre placebo, incluant plus de 37 000 patients en prévention secondaire ou à risque équivalent, n'ont pas mis en évidence de bénéfice d'une supplémentation en acide folique en termes de mortalité cardiovasculaire, de survenue d'événements coronariens ou cérébrovasculaires pendant une durée de suivi de 5 ans [16]. La supplémentation en acide folique comprenait des doses allant de 0,8 mg/j (recommandée) jusqu'à 5 mg/j, une étude ayant utilisé une dose très supérieure de 40 mg/j. La réduction des taux d'homocystéine plasmatique était en moyenne de 25 %, et malgré des différences en termes de dose administrée et de statut plasmatique en acide folique entre populations avant le début d'étude ainsi que les différences de pourcentage de réduction d'homocystéine plasmatique, aucun résultat statistiquement significatif n'a été mis en évidence pour les événements sus-cités ni en termes de mortalité toutes causes ni d'incidence de cancers.

Publiés la même année, les résultats de l'étude VITATOPS (supplémentation en acide folique, vitamine B6 et B12) se sont révélés également négatifs pour le critère primaire de récurrence ischémique cardio et cérébrovasculaire chez des patients en prévention secondaire post-AVC, mettant néanmoins en évidence pour le critère secondaire, une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire [17].

Une nouvelle méta-analyse publiée cette année, regroupant 11 études d'intervention chez des patients à haut risque cardiovasculaire, insuffisants rénaux, rapporte également les résultats négatifs d'une supplémentation en folates en termes de prévention cardiovasculaire [18].

Parallèlement aux données d'études interventionnelles, la dernière méta-analyse en date étudiant le lien entre polymorphismes génétiques du gène MTHFR et maladie coronarienne n'a pas mis en évidence d'association significative entre hyperhomocystéinémie modérée et risque coronarien [19].

2. Oméga-3

Les résultats de l'étude GISSI-Prevenzione, incluant plus de 11 000 patients survivants d'un IDM, ont suggéré le bénéfice d'une supplémentation quotidienne en oméga-3 (1 g/j) pendant 3,5 ans en termes de mortalité toutes causes et cardiovasculaires, de récurrence d'IDM ou d'AVC [20]. Une réduction de mortalité toute cause de 28 % a été constatée après 4 mois de traitement, due à la réduction d'incidence de morts subites.

Chez une population d'insuffisants cardiaques symptomatiques (étude GISSI-HF), traités médicalement de façon optimale, la supplémentation par 1 g/j d'oméga-3 pendant 3,9 ans améliore le pronostic en termes de survie ou de délai avant hospitalisation pour cause cardiovasculaire [21].

De même, l'étude JELIS (*Japan EPA Lipid Intervention Study*) chez des patients avec dyslipidémie a mis en évidence le bénéfice de l'association statine + EPA (1,8 g/j) en termes de mortalité toutes causes et d'événements coronariens comparativement au traitement par statine seul dans la population d'étude en prévention secondaire [22].

Le bénéfice d'une supplémentation en oméga-3 dans les études GISSI et JELIS n'a cependant pas été retrouvé dans l'étude ALPHA OMEGA, multicentrique en double aveugle contre placebo chez des patients coronariens.

Malgré des données expérimentales présentant les effets anti-arythmiques des oméga-3, l'étude SOFA évaluant l'intérêt des oméga-3 sous forme d'huile de poisson (900 mg d'oméga-3/j) *versus* placebo dans la prévention des arythmies ventriculaires chez des patients porteurs d'un défibrillateur implantable, n'a pas mis en évidence de bénéfice en termes de rechute rythmique malgré une tendance pour la significativité chez des patients avec antécédent d'IDM [23]. Résultats également décevants pour l'étude P-OM3, interventionnelle randomisée contre placebo, chez des patients souffrant de fibrillation auriculaire paroxystique ou persistante, d'une supplémentation quotidienne par de fortes doses d'oméga-3 de synthèse (8 g/j pendant 7 jours, puis 4 g/j jusqu'à la 24^e semaine de fin d'étude) [24].

Des données plus contrastées ont été présentées à la suite d'une méta-analyse d'études d'intervention ne mettant pas en évidence de bénéfice en termes de mortalité toutes causes ou d'arythmies mais un effet positif d'une supplémentation en huile de poisson sur les décès de causes cardiaques [11] avec des preuves apparaissant plus robustes en prévention secondaire. Cet effet cardioprotecteur est supporté pour une alimentation enrichie en oméga-3 d'origine animale provenant de poissons ou d'huile de poissons et non pour l'acide α -linoléique [25].

REVUES GÉNÉRALES

Prévention cardiovasculaire

3. Folates + oméga-3

L'étude SU. FOL. OM3, multicentrique randomisée en double aveugle contrôlée, contre placebo, a analysé le bénéfice cardiovasculaire d'une supplémentation en folates (560 µg de 5-méthyltétrahydrofolate), vitamine B6 (3 mg) et B12 (20 µg) plus ou moins associée à une supplémentation en oméga-3 (600 mg d'EPA et DHA avec un ratio de 2/1) chez 2 500 patients en prévention secondaire cardio ou cérébrovasculaire pendant une durée moyenne de 4,7 ans [26]. Pour le critère primaire d'efficacité associant IDM non fatal, AVC et mortalité cardiovasculaire, les résultats n'ont pas mis en évidence de différence significative.

Concernant les critères secondaires de jugement, le groupe traité par vitamines B présentait une réduction significative des AVC mais avec une augmentation significative de la mortalité toutes causes (non spécifiquement liée à la mortalité par cancer). Une incidence accrue de cancer a été détectée chez les femmes traitées par vitamines B et oméga-3. Ces derniers résultats sont à interpréter avec prudence du fait du faible nombre d'événements et de la largeur de l'intervalle de confiance pour le risque relatif.

Vers des stratégies complémentaires non médicamenteuses de prévention secondaire cardiovasculaire ?

Les études interventionnelles de supplémentation vitaminique B et/ou en oméga-3 ne démontrent pas de façon certaine le bénéfice en prévention secondaire de cette stratégie chez des patients déjà traités médicalement de façon optimale. Les méta-analyses d'essais contrôlés de supplémentation en acide folique contre placebo et les études génétiques de randomisation mendélienne (évitant les facteurs confondants) s'accordent sur l'absence de bénéfice cardiovasculaire

d'une telle intervention. Pour les acides gras riches en oméga-3, les résultats des études d'intervention ne sont pas homogènes, et le bénéfice cardiovasculaire suggéré dans certaines d'entre elles n'est pas reproductible dans d'autres, mettant ainsi à mal un lien de causalité potentiel.

Cependant, plusieurs limites peuvent expliquer ces résultats décevants, telles que la mauvaise observance de la prise quotidienne d'un complément alimentaire (dont le bénéfice n'est pas perceptible dans l'immédiat contrairement à la thérapeutique médicamenteuse), l'hétérogénéité de l'intervention nutritionnelle (conseils diététiques ou compléments alimentaires), l'utilisation de différentes formulations d'huile de poisson (contenant de l'EPA ou du DHA, deux composés modulant différemment le fonctionnement des canaux ioniques, le dernier s'accumulant préférentiellement dans la membrane des cardiomyocytes) ou encore les fortes doses de compléments vitaminiques B utilisées dans certaines études interventionnelles pouvant présenter des effets contraires en majorant le risque cardiovasculaire [15].

Le peu d'événements cardiovasculaires du fait d'un traitement médicamenteux optimal chez des patients coronariens stables et la faible puissance statistique des études

peuvent également constituer une limite à la mise en évidence d'un effet bénéfique de la supplémentation. De plus, les patients inclus ne présentaient probablement pas tous de déficit en oméga-3 ou une hyperhomocystéinémie (> 13 µmol/L). Le moment où les compléments alimentaires interviennent dans la stratégie thérapeutique – en aigu ou plusieurs mois ou années après le premier événement – et la durée d'exposition à ces compléments alimentaires, peuvent également présenter un impact sur le pronostic cardiovasculaire.

Sur la base des résultats peu convaincants des études d'intervention utilisant des suppléments, les sociétés savantes maintiennent leurs recommandations pour une alimentation enrichie en oméga-3 en prévention primaire et secondaire [27, 28] (**tableau I**). Les résultats négatifs de méta-analyses de supplémentation en folates ainsi que ceux de l'étude SU. FOL. OM3 n'appuient pas l'utilisation en pratique clinique quotidienne de suppléments vitaminiques du groupe B, associés ou non à des oméga-3 en prévention secondaire cardiovasculaire.

Conclusion

De nombreux arguments épidémiologiques et physiopathologiques placent la stratégie nutritionnelle au cœur de la prise

Recommandations nutritionnelles et changement du mode de vie en prévention cardiovasculaire [27, 28]

Limitation des apports en acides gras saturés (< 10 % de l'apport énergétique) au profit des acides gras polyinsaturés.
Consommation de poissons au minimum deux fois par semaine (poisson gras au moins une fois par semaine).
Augmentation de la consommation de fibres (30-45 g/j) et micronutriments : 200 g de fruits (2 à 3 portions), 200 g de légumes (2 à 3 portions) et produits céréaliers).
Réduction des apports de cholestérol alimentaire.
Réduction de la consommation sodée < 5 g/j.
Diminution de la consommation d'alcool si trop élevée (20 g/j d'alcool pour les hommes et 10 g/j pour les femmes), sevrage tabagique, contrôle du poids, activité physique régulière (d'intensité modérée, 45 minutes trois fois par semaine).

TABLEAU I.

en charge de chaque individu, insistant sur l'importance d'une intervention nutritionnelle précoce, avant l'événement, et suivie sur le long cours. Une supplémentation vitaminique B et/ou en oméga-3 ne fait pas l'unanimité selon les résultats de morbi-mortalité cardiovasculaire des études d'intervention en prévention secondaire.

Cependant, ceux-ci ne doivent pas faire occulter les nombreuses interactions synergiques entre nutriments dans le cadre d'une alimentation "heart-healthy". Les résultats négatifs des études d'intervention en acide folique excluent le bénéfice d'une telle supplémentation en prévention secondaire.

Concernant les acides gras riches en oméga-3, plusieurs questions restent encore en suspens, le composé naturel, sa dose optimale ou sa formulation (DHA et EPA), les synergies avec d'autres nutriments et le moment du début de la supplémentation par rapport à la date de survenue de l'événement en prévention secondaire (durée d'exposition suffisante pour en percevoir les bénéfices) n'ont peut-être pas encore été élucidés.

POINTS FORTS

- ➔ Les recommandations nutritionnelles font partie intégrante de la prise en charge de tout patient à risque cardiovasculaire, quel que soit le niveau de risque, en prévention primaire et secondaire.
- ➔ Une augmentation même modérée de l'homocystéine plasmatique et de faibles apports en acides gras polyinsaturés de la famille des oméga-3 ont été associés, sur la base de données observationnelles, à une incidence accrue de maladies cardiovasculaires.
- ➔ L'hyperhomocystéinémie modérée plasmatique est d'origine multifactorielle, présentant des corrélations positives avec certains facteurs de risque cardiovasculaire. Une carence en vitamines du groupe B (folates, vitamine B6 et vitamine B12) peut en être la cause.
- ➔ Les résultats d'études interventionnelles de supplémentation vitaminique du groupe B ne mettent pas en évidence de bénéfice net cardiovasculaire, malgré une réduction significative des taux d'homocystéine plasmatique, suggérant que ce marqueur ne constitue pas un facteur de risque cardiovasculaire. Des compléments alimentaires en plus d'une alimentation enrichie de façon naturelle en vitamines du groupe B ne sont pas recommandés.
- ➔ Les résultats d'études interventionnelles de supplémentation en oméga-3 ne mettent pas en évidence de façon homogène un bénéfice cardiovasculaire en prévention secondaire. Une alimentation riche en oméga-3, de préférence provenant de poissons gras, reste cependant recommandée. Les compléments alimentaires ne doivent pas être prescrits à titre systématique.

Bibliographie

1. SERRA-MAJEM L, ROMAN B, ESTRUCH R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev*, 2006;64:S27-S47.
2. SOFI F, CESARI F, ABBATE R *et al*. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*, 2008;337:a1344.
3. BOUSHEY CJ, BERESFORD SA, OMENN GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*, 1995;274:1049-1057.
4. HAYDEN MR, TYAGI SC. Homocysteine and reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis: The pleiotropic effects of folate supplementation. *Nutr J*, 2004;3:4.
5. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr*, 2005;82:806-812.
6. MALINOW MR, BOSTOM AG, KRAUSS RM. Homocysteine, diet and cardiovascular diseases. A statement for healthcare professionals from the nutrition committee, American Heart Association. *Circulation*, 1999;99:178-182.
7. DEN HEIJER M, LEWINGTON S, CLARKE R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost*, 2005;3:292-299.
8. Homocystein Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: 6000 events in 30 observational studies. *JAMA*, 2002;288:2015-2022.
9. BLACHER J, CZERNICHOV S, HORRELLOU MH *et al*. Homocysteine, folic acid, group B vitamins and cardiovascular risk. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2005;98:145-1452.
10. WILCKEN DE, WILCKEN B. The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. *J Inher Metab Dis*, 1997;20:295-300.
11. DARIO DI MINNO MN, TREMOLI E, TUFANO A *et al*. Exploring newer cardioprotective strategies: ω -3 fatty acids in perspective. *Thromb Haemost* 2010;104:664-680.
12. LEÓN H, SHIBATA MC, SIVAKUMARAN S *et al*. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ*, 2008;337:2931-2938.
13. HE K, SONG Y, DAVIGLUS ML *et al*. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation*, 2004;109:2705-2711.
14. TICE JA, ROSS E, COXSON PG, *et al*. Cost-effectiveness of vitamin therapy to lower plasma homocysteine levels for the prevention of coronary heart disease: effect of grain fortification and beyond. *JAMA*, 2001;286:936-943.
15. BONAA KH, NJOLSTAD I, UELAND PM, *et al*. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2006;354:1578-1588.
16. CLARKE R, HALSEY J, LEWINGTON S *et al*. B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins

REVUES GÉNÉRALES

Prévention cardiovasculaire

- on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med*, 2010;170:1622-1631.
17. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2010;9:855-865.
 18. JARDINE MJ, KANG A, ZOUNGAS S, *et al.* The effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular events in people with kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2012;344:e3533.
 19. CLARKE R, BENNETT DA, PARISH S, *et al.* Homocysteine and coronary heart disease: meta-analysis of MTHFR case-control studies, avoiding publication bias. *PLoS Med*, 2012;9:e1001177.
 20. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet*, 1999;354:447-455.
 21. TAVAZZI L, MAGGIONI AP, MARCHIOLI R, Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008;372:1223-1230.
 22. MATSUZAKI M, YOKOYAMA M, SAITO Y, *et al.* JELIS Investigators. Incremental effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in statin-treated patients with coronary artery disease. *Circ J*, 2009;73:1283-1290.
 23. BROUWER IA, ZOCC PL, CAMM AJ, *et al.* Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA*, 2006;295:2613-2619.
 24. KOWEY PR, REIFFEL JA, ELLENBOGEN KA *et al.* Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010;304:2363-2372.
 25. WANG C, HARRIS WS, CHUNG M, *et al.* N-3 fatty acids from fish or fish oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary-and secondary- prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, 2006;84:5-17.
 26. GALAN P, KESSE-GUYOT E, CZERNICHOW S, *et al.*, for the SU.FOL.OM3 Collaborative Group. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ*, 2010;341:c6273.
 27. GRAHAM I, ATAR D, BORCH-JOHNSEN K, *et al.* European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart Journal*, 2007;28:2375-2414.
 28. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 2012;33:1635-1701.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Les cours de Réalités Cardiologiques

Retrouvez sur le site les 10 cours d'échographie publiés à ce jour :

- Prothèses valvulaires
- Evaluation du cœur droit
- Insuffisance tricuspide
- Rétrécissement mitral
- Rétrécissement aortique calcifié
- Insuffisance mitrale d'origine ischémique
- Insuffisance mitrale
- Insuffisance aortique
- Evaluation de la morphologie et de la fonction du ventricule gauche
- Evaluation des pressions de remplissage VG

Retrouvez ces cours sur www.realites-cardiologiques.com
Rubrique Formation/Les cours de Réalités Cardiologiques