

Oméga-3 fortement dosés pour la prévention cardiovasculaire: une fausse bonne idée?

Dre CHRISTINE BERGER^a, Dr BARIS GENCER^{b,c} et Dr DAVID NANCHEN^d

Rev Med Suisse 2022; 18: 434-7 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.772.434

L'hypertriglycéridémie est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant du taux de LDL-cholestérol. Les oméga-3 diminuent le taux de triglycérides, mais sans effet probant sur la baisse du risque cardiovasculaire. Dernièrement, deux essais cliniques sur des oméga-3 fortement dosés sont arrivés à des résultats contradictoires: REDUCE-IT (4 g/jour d'icosapent éthyl) a montré une diminution de 25% des événements cardiovasculaires; STRENGTH (4 g/jour d'un mélange d'acide eicosapentaénoïque et d'acide docosahexaénoïque) n'a pas montré de bénéfice cardiovasculaire. Une augmentation du risque de fibrillation auriculaire a été observée dans les deux études. Les recommandations européennes 2021 de prévention cardiovasculaire proposent de considérer au cas par cas l'icosapent éthyl fortement dosé chez les patients avec hypertriglycéridémie.

High-dose Omega-3 for cardiovascular prevention, a bad idea?

Hypertriglyceridemia is a cardiovascular risk factor independent of LDL cholesterol. Omega-3 reduce triglycerides levels, but without proven benefit to reduce cardiovascular risk. Recently, two studies on high-dose omega-3 derivatives have shown contradictory results on the risk of cardiovascular events: REDUCE-IT (4 g/day of icosapent ethyl) showed a 25% reduction; STRENGTH (4 g/day of a mixture of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) showed no effect. An increased risk of atrial fibrillation was observed in both studies. The European 2021 cardiovascular prevention guidelines propose to consider high-dose ethyl icosapent on a case-by-case basis in patients with hypertriglyceridemia.

INTRODUCTION

La prise en charge de la dyslipidémie est un élément central dans la prévention cardiovasculaire. Le LDL-cholestérol a été établi comme un facteur de risque cardiovasculaire (FRCV) important, une association linéaire existant entre son taux plasmatique et la morbidité et mortalité cardiovasculaires.¹ Les statines sont le traitement de premier choix pour abaisser le LDL, leur effet sur les triglycérides est toutefois plus faible, avec une réduction de l'ordre de 10 à 20%. Le rôle des trigly-

cérides est moins clairement établi que celui du cholestérol pour la prévention cardiovasculaire. L'abaissement du taux de triglycérides fait partie des objectifs secondaires de traitement pour réduire le risque cardiovasculaire. Les recherches indiquent cependant que le risque cardiovasculaire résiduel observé chez les patients traités de manière optimale par des thérapies diminuant le LDL provient en partie de la charge en triglycérides.² Il est donc parfois nécessaire d'associer d'autres molécules aux statines dans la prise en charge de la dyslipidémie mixte.

Les fibrates sont les principales molécules abaissant le taux de triglycérides. Leur association avec les statines peut toutefois être problématique, les deux classes présentant des risques d'effets indésirables musculaires. Les oméga-3 sont une alternative possible aux fibrates afin d'abaisser le taux de triglycérides sans effets indésirables musculaires. Ils ont fait l'objet de nombreuses études, qui n'ont cependant pas démontré d'efficacité claire sur la diminution du risque cardiovasculaire. Dernièrement, des évidences ont émergé quant à un effet clinique de certains dérivés d'oméga-3 fortement dosés.³

OMÉGA-3

Les acides gras oméga-3 sont dits essentiels car ils sont indispensables à l'organisme humain, qui n'est pas capable de les synthétiser. Ce sont des acides gras polyinsaturés, c'est-à-dire que leur chaîne carbonée comprend plusieurs doubles liaisons. Leur nomenclature provient de la position de la dernière liaison insaturée entre les atomes de carbone. Les principaux acides gras du groupe oméga-3 sont les acides alpha-linolénique (ALA), l'eicosapentaénoïque (EPA) et le docosahexaénoïque (DHA). L'ALA se trouve principalement dans les noix, le colza et l'huile de lin, tandis que l'EPA et le DHA sont essentiellement dans les graisses de poissons (par exemple, saumon, hareng ou thon). Les apports journaliers recommandés, selon l'OMS, sont de 0,8 à 1,1 g par jour d'ALA et de 0,3 à 0,5 g par jour d'EPA + DHA.⁴ L'ALA peut être converti par l'organisme en EPA et DHA, qui sont eux-mêmes transformables en eicosanoïdes (thromboxane, leucotriènes, prostaglandines, prostacyclines) ayant un large spectre d'actions, notamment au niveau de l'inflammation, de l'oxydation, de la stabilisation des membranes phospholipidiques et de la composition et du volume des plaques athérosclérotiques. L'industrie pharmaceutique a développé différents dérivés d'oméga-3, notamment l'icosapent éthyl, un dérivé hautement purifié de l'EPA, et Epanova, un dérivé carboxylé d'un mélange d'acides gras

^aPoliclinique de médecine générale, Unisanté, 1011 Lausanne, ^bService de cardiologie, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^cInstitut de médecine de famille de Berne, Mittelstrasse 43, 3012 Bern, ^dConsultation de prévention cardiovasculaire-cholestérol et style de vie, Département promotion de la santé et préventions, Unisanté, 1011 Lausanne christine.berger@unisante.ch | baris.gencer@hcuge.ch | david.nanchen@unisante.ch

libres tiré d'huile de poisson et composé principalement d'EPA et de DHA, qui a une meilleure biodisponibilité que les formulations standards.

La seconde, STRENGTH (Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia), publiée dans le JAMA en 2020,⁶ n'a pas montré de bénéfice (**tableau 2**).

OMÉGA-3 FORTEMENT DOSÉS

Deux études récentes portant sur des dérivés d'oméga-3 administrés à la dose de 4 g par jour, mais de compositions différentes, sont arrivées à des résultats contradictoires (**tableau 1**). La première, REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial), publiée en 2019 dans le NEJM,⁵ a montré un bénéfice clinique.

Icosapent éthyl, un dérivé de l'EPA

REDUCE-IT était une étude clinique multicentrique en double aveugle, randomisée et contrôlée, qui a porté sur 8179 patients à haut risque cardiovasculaire suivis pendant 4,9 ans en moyenne. 70,7% des participants avaient une maladie cardiovasculaire avérée, les autres étant des patients avec un diabète et au moins un FRCV additionnel. Leur taux de trigly-

TABLEAU 1 Comparaison des événements cardiovasculaires entre REDUCE-IT et STRENGTH

aP: < 0,001.

Essais cliniques (% de patients ayant une maladie cardiovasculaire établie à l'inclusion)	Groupes	Patients avec événement/patients totaux, n/N (%)		Hazard Ratio (IC 95%)
		Oméga-3	Placebo	
REDUCE-IT (70,7%)		Icosapent éthyl (2 g 2 x/j)	Huile minérale (2 g 2 x/j)	
	Tous les participants	705/4089 (17,2%)	901/4090 (22%)	0,75 (0,68-0,83) ^a
	Prévention primaire	146/1197 (12,2%)	163/1197 (13,6%)	0,88 (0,70-1,10)
	Prévention secondaire	559/2982 (19,3%)	738/2893 (25,5%)	0,73 (0,65-0,81)
STRENGTH (56,0%)		Acide eicosapentaénoïque + acide docosahexaénoïque (4 g 1 x/j)	Huile de maïs (4 g 1 x/j)	
	Tous les participants	785/6539 (12%)	795/6539 (12,2%)	0,99 (0,90-1,09)
	Prévention primaire	216/2901 (7,4%)	185/2861 (6,5%)	1,16 (0,95-1,41)
	Prévention secondaire	569/3638 (15,6%)	610/3678 (16,6%)	0,94 (0,84-1,05)

TABLEAU 2 Comparaison des biomarqueurs entre REDUCE-IT et STRENGTH

EPA: acide eicosapentaénoïque; hsCRP: CRP hautement sensible; TG: triglycérides.

^aValeur du suivi à 2 ans.

Essai clinique	Molécule	Biomarqueurs (valeurs médianes)	EPA (µg/ml)	LDL-C (mmol/l)	TG (mmol/l)	hsCRP (mg/l)
REDUCE-IT	Oméga-3 • Icosapent éthyl (2 g 2 x/j)	Valeur initiale	26,1	1,9	2,45	2,2
		Suivi (12 mois)	144,0	1,97	1,98	1,8 ^a
		Changement valeur absolue	+117,9	+0,07	-0,47	-0,4
		Changement %	+393,5%	+3,1%	-18,3%	-12,6%
	Placebo • Huile minérale (2 g 2 x/j)	Valeur initiale	26,1	1,95	2,44	2,1
		Suivi (12 mois)	23,3	2,16	2,50	2,8 ^a
		Changement valeur absolue	-2,8	+0,21	+0,06	+0,7
		Changement %	-12,8%	+10,2%	+2,2%	+32,3%
STRENGTH	Oméga-3 • Acide eicosapentaénoïque + acide docosahexaénoïque (4 g 1 x/j)	Valeur initiale	21,0	1,93	2,70	2,1
		Suivi (12 mois)	89,6	1,95	2,16	1,7
		Changement valeur absolue	+68,6	+0,02	-0,54	-0,4
		Changement %	+268,8%	+1,2%	-19,0%	-20,0%
	Placebo • Huile de maïs (4 g 1 x/j)	Valeur initiale	21,3	1,93	2,71	2,1
		Suivi (12 mois)	19,0	1,93	2,66	1,8
		Changement valeur absolue	-2,3	-/-	-0,05	-0,3
		Changement %	-10,5%	-1,1%	-0,9%	-6,3%

cérides était élevé, avec une valeur médiane de base de 2,45 mmol/l et un LDL bien contrôlé sous traitement maximal de statine. Les critères d'éligibilité étaient un taux de triglycérides à jeun entre 1,69 et 5,63 mmol/l avec un taux de LDL entre 1,06 et 2,59 mmol/l. De plus, les patients devaient avoir reçu une dose stable de statine depuis au moins 4 semaines. Ils ont été randomisés pour recevoir, deux fois par jour, 2 g d'icosapent éthyl ou un placebo contenant de l'huile minérale. Le suivi à un an a montré une réduction du taux de triglycérides de 18% dans le groupe icosapent éthyl en comparaison du groupe contrôle. Le critère de jugement primaire était un composite de mortalité cardiovasculaire, infarctus myocardique non mortel, AVC non mortel, revascularisation coronaire ou angine instable. Il a été rapporté chez 22,0% des patients dans le groupe placebo et chez 17,2% du groupe icosapent éthyl, soit une diminution du risque relatif de 25% (HR: 0,75; IC 95%: 0,68-0,83; $p < 0,001$). Sur le plan de la sécurité, le taux d'événements hémorragiques majeurs n'était pas significativement plus élevé dans le groupe icosapent éthyl, malgré une tendance à la hausse par rapport au groupe placebo. En revanche, le taux de fibrillations auriculaires (FA) était significativement plus élevé dans le groupe icosapent éthyl par rapport au groupe placebo (5,3 vs 3,9%; $p = 0,003$), ainsi que le nombre d'hospitalisations pour FA ou flutter (3,1 vs 2,1%; $p = 0,004$).

Epanova, un dérivé carboxylé d'un mélange d'EPA et de DHA

STRENGTH était une étude clinique multicentrique en double aveugle, randomisée et contrôlée, qui a porté sur 13 708 patients à haut risque cardiovasculaire suivis pendant 3,5 ans. Parmi les participants, 56,0% présentaient une maladie athérosclérotique avérée, 70,5% un diabète et 87,7% une hypertension. Tout comme dans l'étude REDUCE-IT, leur taux de triglycérides était élevé, avec une valeur médiane de base de 2,7 mmol/l et un LDL bien contrôlé sous traitement de statine. Les critères d'éligibilité étaient un taux de triglycérides compris entre 2,0 et 5,62 mmol/l avec un taux de LDL inférieur à 2,57 mmol/l. De plus, les patients devaient avoir été traités par une statine depuis au moins 4 semaines. Ils ont été randomisés pour recevoir soit 4 g par jour d'Epanova, soit un placebo sous forme d'huile de maïs. De façon comparable à REDUCE-IT, le taux de triglycérides a été réduit de 18% après un an en comparaison du groupe contrôle. L'étude n'a cependant pas démontré d'effet sur la diminution du critère de jugement primaire, un composite de mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel, revascularisation coronaire ou angine instable nécessitant une hospitalisation. L'étude a d'ailleurs été interrompue prématurément lorsqu'il est devenu apparent que la probabilité de bénéfice clinique était faible et qu'il y avait un risque d'augmentation de FA dans le groupe oméga-3 (HR: 1,69; IC 95%: 1,29-2,21; $p < 0,001$).

ANALYSES DES DIFFÉRENCES ENTRE LES ÉTUDES CLINIQUES

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour tenter d'expliquer les différences de résultats obtenus dans ces deux études pourtant très semblables, dont les trois principales sont détaillées ci-après.

Dose de l'EPA

La dose journalière administrée était de 4 g d'oméga-3 dans les deux études. Toutefois, REDUCE-IT a utilisé 4 g d'EPA par jour sous la forme d'icosapent éthyl, à un dosage deux fois plus élevé que lors de précédents essais cliniques. STRENGTH a administré 4 g par jour d'un mélange d'EPA et DHA carboxylés (1 g correspondant à 0,55 g d'EPA et 0,20 g de DHA). Les taux plasmatiques d'EPA atteints à une année étaient plus élevés dans REDUCE-IT que dans STRENGTH (144 et 89,6 µg/ml respectivement). Les patients de REDUCE-IT pourraient donc avoir bénéficié, au moins en partie, du taux plasmatique plus élevé d'EPA administré sous forme d'icosapent éthyl. De précédentes études avaient en effet montré une réduction dose-dépendante des marqueurs inflammatoires lorsque l'icosapent éthyl était administré à la dose de 2 ou 4 g par jour.² Cependant, l'augmentation du taux plasmatique d'EPA mesurée dans STRENGTH (+268,8%) aurait dû être suffisante pour améliorer l'issue cardiovasculaire en se basant sur les données de REDUCE-IT (+393,5%). Or, dans STRENGTH, même les patients ayant la plus forte augmentation du taux d'EPA ne montraient pas de bénéfice cardiovasculaire.⁷ Ces données suggèrent que la dose équivalente administrée d'EPA (2 ou 4 g/jour) ne suffit pas à expliquer les résultats observés.

Formulation des oméga-3

La présence de DHA dans STRENGTH et son absence dans REDUCE-IT pourraient également expliquer une partie des résultats obtenus. Le DHA et l'EPA ont une distribution tissulaire différente et des effets distincts sur les membranes cellulaires. Il apparaît notamment que le DHA serait moins actif biologiquement que l'EPA. Enfin, il n'est pas totalement exclu que les deux molécules puissent se contre-réguler et que le DHA s'opposerait à certains effets cardiovasculaires favorables de l'EPA.² Ces effets ne seraient ainsi pas reflétés adéquatement par une mesure du taux plasmatique.

Rôle du placebo

Les deux études ont eu recours à un placebo différent, de l'huile minérale pour REDUCE-IT et de l'huile de maïs pour STRENGTH. Or, l'huile minérale pourrait réduire l'absorption médicamenteuse, augmenter le taux de cholestérol et l'inflammation. En effet, dans le groupe placebo de REDUCE-IT, l'administration d'huile minérale était associée à une augmentation du LDL-cholestérol et de la CRP hautement sensible (hsCRP). Ces effets n'ont pas été observés avec l'huile de maïs dans STRENGTH. Cela soulève la question d'un possible effet bénéfique potentiellement surévalué de l'icosapent éthyl lié à l'effet délétère de l'huile minérale induisant une exacerbation de l'athérosclérose. Une analyse de la Food and Drug Administration (FDA) ciblant cette question a cependant conclu que seule une petite fraction de la différence de résultat pourrait être attribuée à un effet délétère de l'huile minérale.⁸

OMÉGA-3 ET RISQUE DE FA

Depuis la publication de ces études, des préoccupations ont émergé concernant le risque de FA en lien avec la prise d'oméga-3 à forte dose. Récemment, une méta-analyse a passé

en revue les essais cliniques publiés entre 2012 et 2020 qui portaient sur les oméga-3 et mentionnaient la FA comme critère de jugement, effet indésirable ou cause d'hospitalisation.⁹ Sept études ont été incluses dans l'analyse, représentant 81 210 patients suivis en moyenne sur 4,9 ans, dont 72,6% avaient reçu moins de 1 g d'oméga-3 par jour et 27,4% plus de 1 g d'oméga-3 par jour. Selon cette méta-analyse, l'utilisation de suppléments d'oméga-3 est associée à un risque accru de FA (HR: 1,2; IC 95%: 1,07-1,46; p = 0,013). De plus, ce risque était significativement plus prononcé dans les essais testant des doses élevées d'oméga-3 (> 1 g/jour) par rapport au placebo. Le risque relatif de FA semblait proportionnel à la dose, avec un accroissement de 10 à 11% pour chaque augmentation de 1 g de supplémentation quotidienne.

QUE RETENIR DES RÉSULTATS ET COMMENT LES INTÉGRER DANS LA PRATIQUE?

Il semblerait que les mécanismes anti-inflammatoires induits par les oméga-3 et d'autres mécanismes additionnels soient plus importants pour la réduction du risque cardiovasculaire que la simple diminution des triglycérides car d'autres traitements, tels que les fibrates, réduisent le taux des triglycérides de manière plus prononcée que les oméga-3, mais n'ont jamais démontré de réduction du risque cardiovasculaire. Seule une étude comparative directe pourrait mettre fin à la controverse, mais la probabilité qu'elle soit réalisée est très faible. En effet, la commercialisation de génériques de l'icosapent éthyl a été approuvée par la FDA, rendant peu probable le financement d'une nouvelle étude à grande échelle par le fabricant ou une autre firme, le marché étant maintenant divisé en une multitude d'acteurs.

En décembre 2019, la FDA a approuvé l'icosapent éthyl pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients adultes traités par statines présentant un haut risque cardiovasculaire et un taux de triglycérides élevé (> 1,7 mmol/l) ainsi qu'une maladie cardiovasculaire avérée, ou un diabète, et au moins deux autres FRCV. L'Agence européenne du médicament (EMA) a emboîté le pas et approuvé l'utilisation

de l'icosapent éthyl dans une indication similaire (un FRCV additionnel chez les patients diabétiques). Ce n'est pas encore le cas de Swissmedic et l'icosapent éthyl n'est pas disponible en Suisse à ce jour. Les recommandations européennes des dyslipidémies 2019 contenaient une recommandation de niveau IIa (devrait être considéré) pour l'utilisation d'icosapent éthyl. En revanche, dans les recommandations européennes de prévention cardiovasculaire 2021, le niveau de recommandation a été diminué à IIb (pourrait être considéré).

CONCLUSION

Malgré deux récentes études, le rôle des acides gras oméga-3 fortement dosés dans la prévention cardiovasculaire reste mal défini, notamment concernant leur bénéfice cardiovasculaire et leur profil de sécurité. En effet, le risque de FA semble dose-dépendant et significativement plus élevé pour des doses d'oméga-3 supérieures à 1 g par jour. C'est pourquoi, en l'état actuel des connaissances cliniques, nous ne recommandons pas de façon systématique une substitution en oméga-3 fortement dosés pour la prévention cardiovasculaire.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les acides gras oméga-3 diminuent le taux de triglycérides d'environ 20%
- Le bénéfice cardiovasculaire des oméga-3 fortement dosés est controversé et ne semble pas être expliqué entièrement par la baisse des triglycérides
- Les oméga-3 fortement dosés peuvent augmenter le risque de fibrillation auriculaire

1 Mach F, Baigent C, Catapano AL. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2020;41:111-88.
2 ** Pirillo A, Catapano AL. Omega-3 for Cardiovascular Disease. Circulation 2021;144:183-5.
3 ** Tadic M, Sala C, Grassi G, et al. Omega-3 Fatty Acids and Coronary Artery

Disease: More Questions Than Answers. J Clin Med 2021;10:2495.
4 www.guide-vitamines.org/omega-acides-gras/omegas-3/consommation-recommandee-omega-3.html
5 * Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2019;380:11-22.
6 * Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH

Randomized Clinical Trial. JAMA 2020;324:2268-80.

7 ** Sharma G, Martin SS, Blumenthal RS. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Major Adverse Cardiovascular Events: What Matters Most: the Drug, the Dose, or the Placebo? JAMA 2020;324:2262-4.
8 Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Briefing Document. Vascepa (icosapent ethyl), REDUCE-IT. November 14, 2019;76-7, 112-4. Disponible sur : www.fda.gov/media/132479/download

9 Gencer B, Djousse L, Al-Ramady OT. Effect of Long-Term Marine Omega-3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation 2021;144:1981-90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654.

* à lire
** à lire absolument