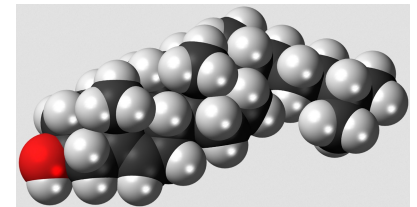
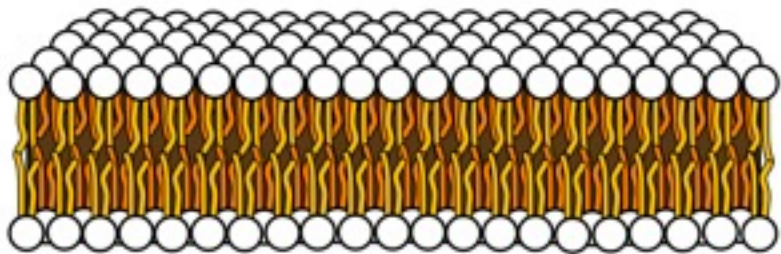


Rôle des Oméga-3 en lien avec les études majeures avant REDUCE-IT

Guy Rousseau, Ph. D., CIUSSS-NÎM

Département de pharmacologie et physiologie UdeM



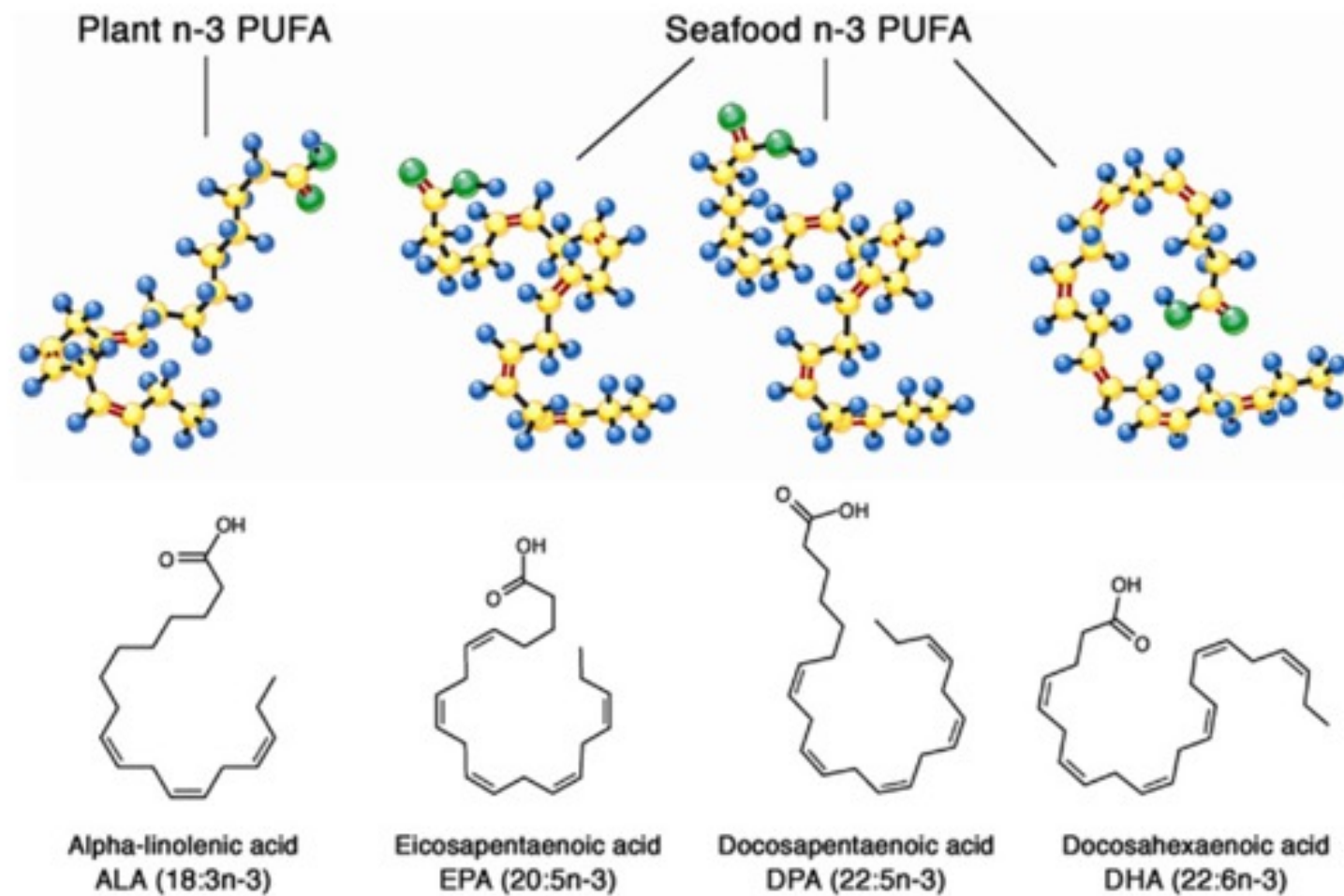
Conflit d'intérêts

- Aucun

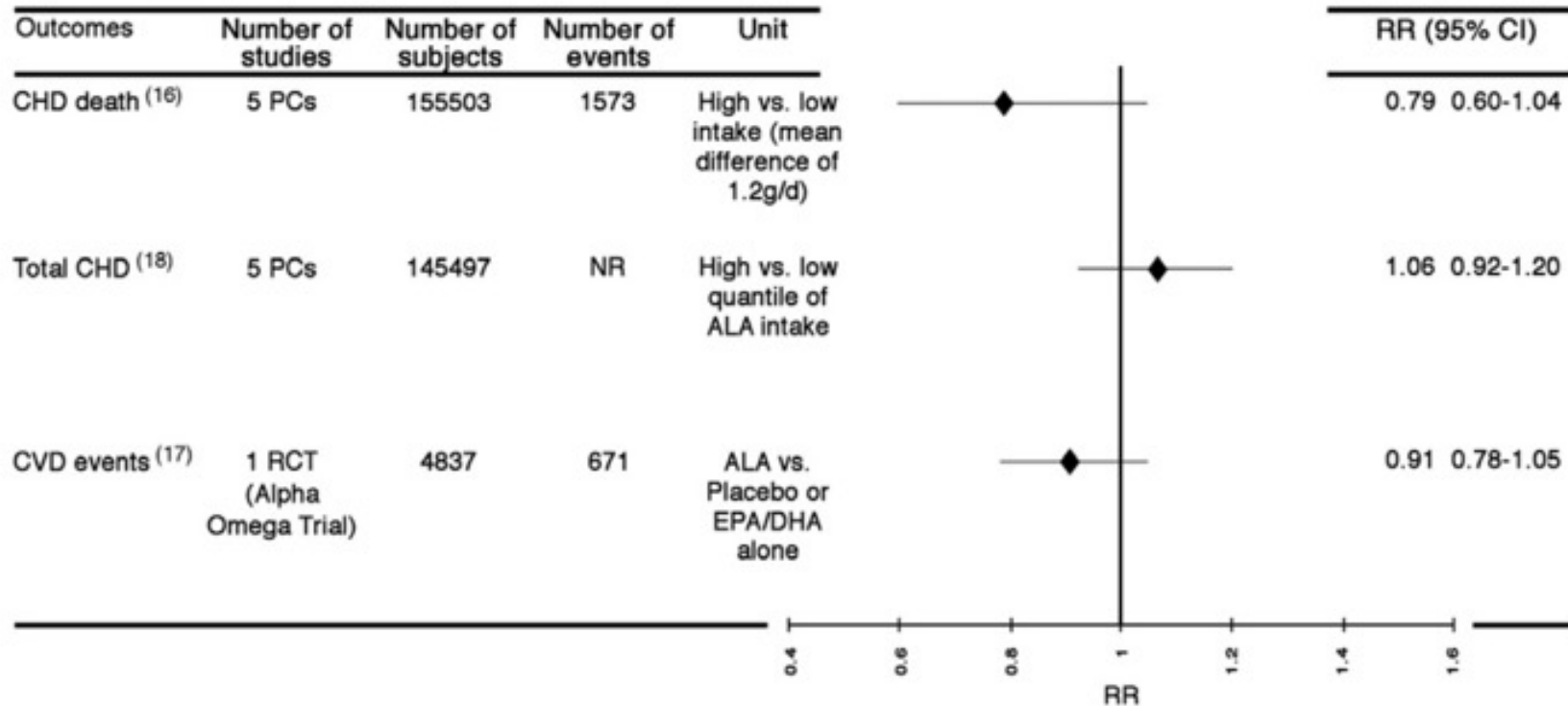
Objectifs

- Reconnaître le rôle potentiel et les différences entre les types d'Oméga-3.
- Évaluer les mécanismes potentiellement cardioprotecteurs de ces molécules.
- Revoir les études principales des Oméga-3 en protection cardiovasculaire, avant REDUCE-IT.

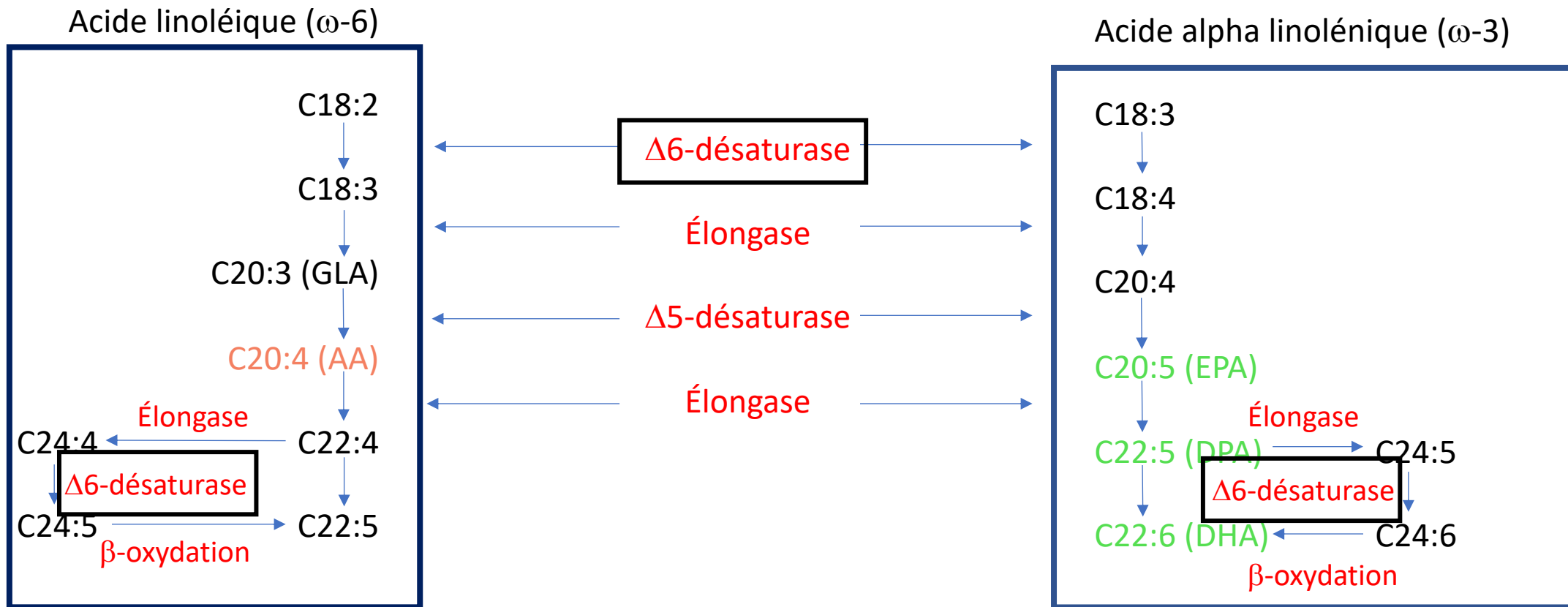
Oméga-3



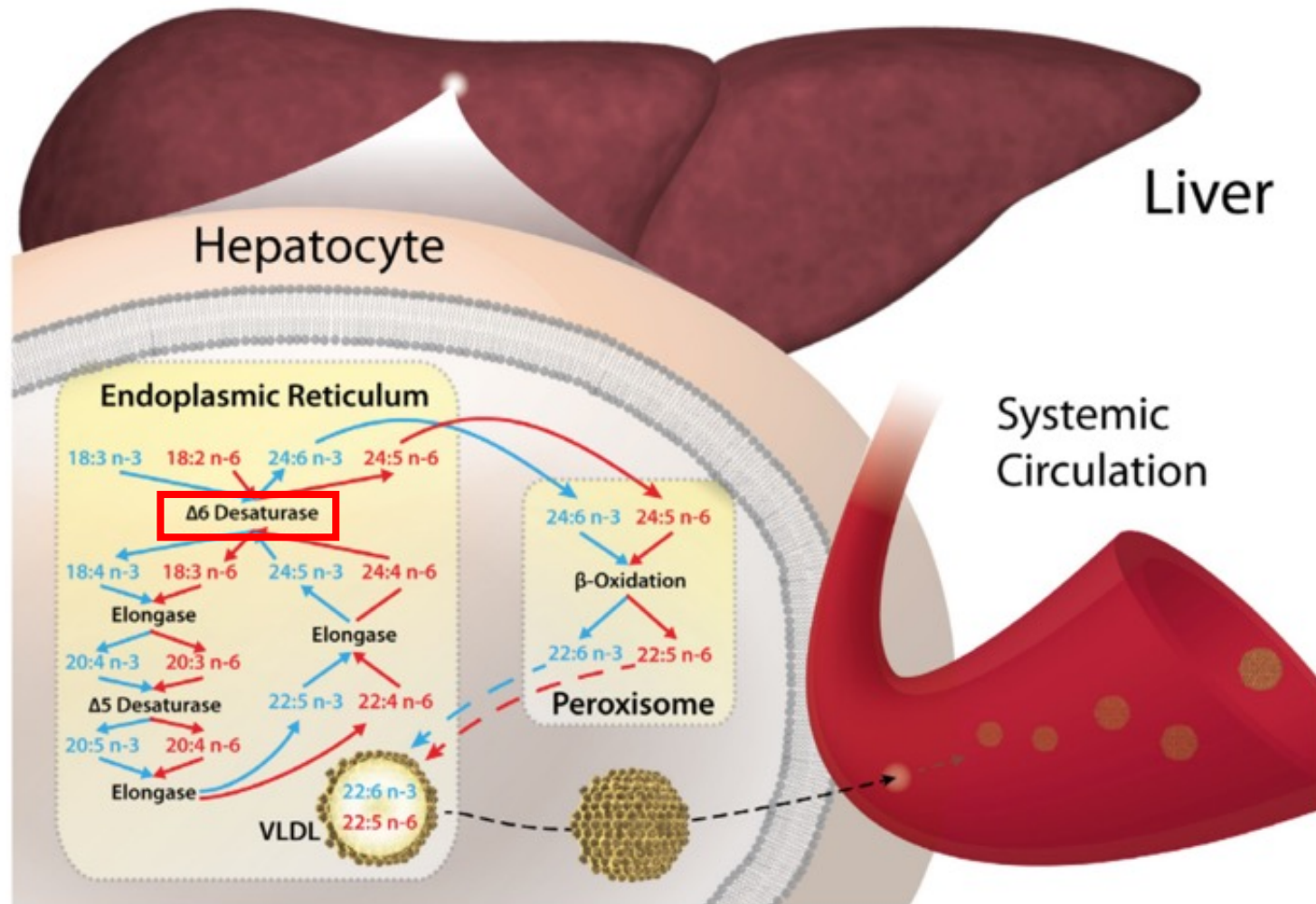
ALA et protection



Synthèse des acides gras essentiels



Synthèse des oméga-3 et oméga-6

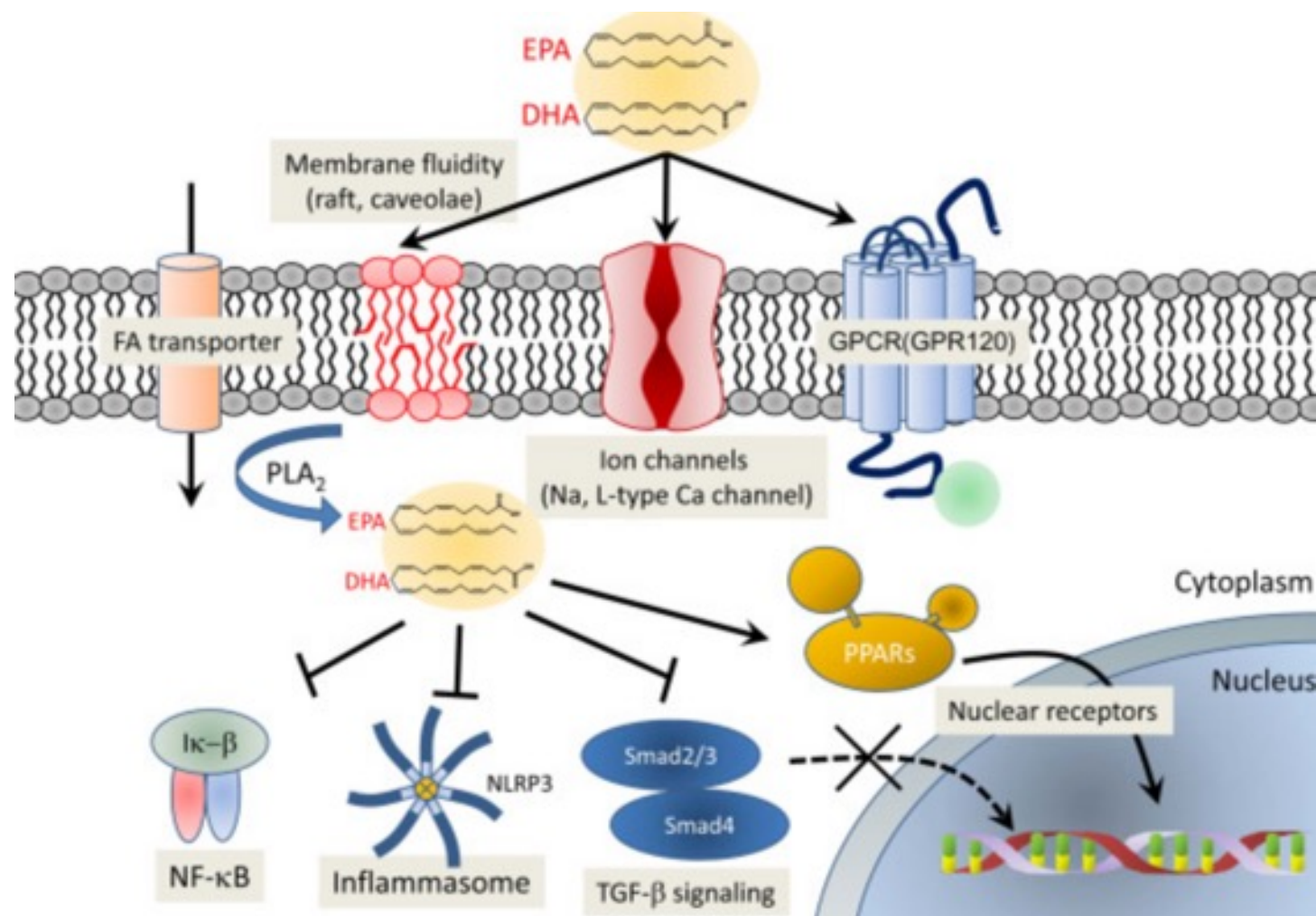


Sources de longues chaînes d'oméga-3 (mg/100g)

	EPA	DPA	DHA
Anchois	763	41	1292
Saumon sauvage	411	368	1429
Truite	259	235	677
Homard	117	6	78
Crevettes	50	5	52
Oeufs	0	7	58
Poitrine de poulet	10	10	20
Boeuf	2	4	1
Porc	0	10	2

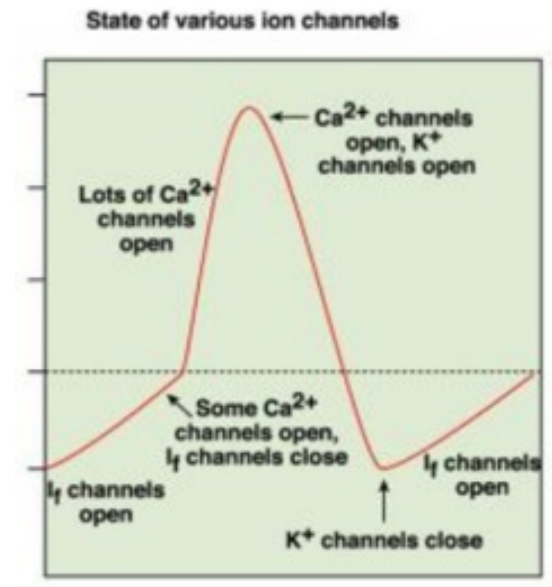
Traduction de Mozaffarian et Wu, 2012

Effets des oméga-3

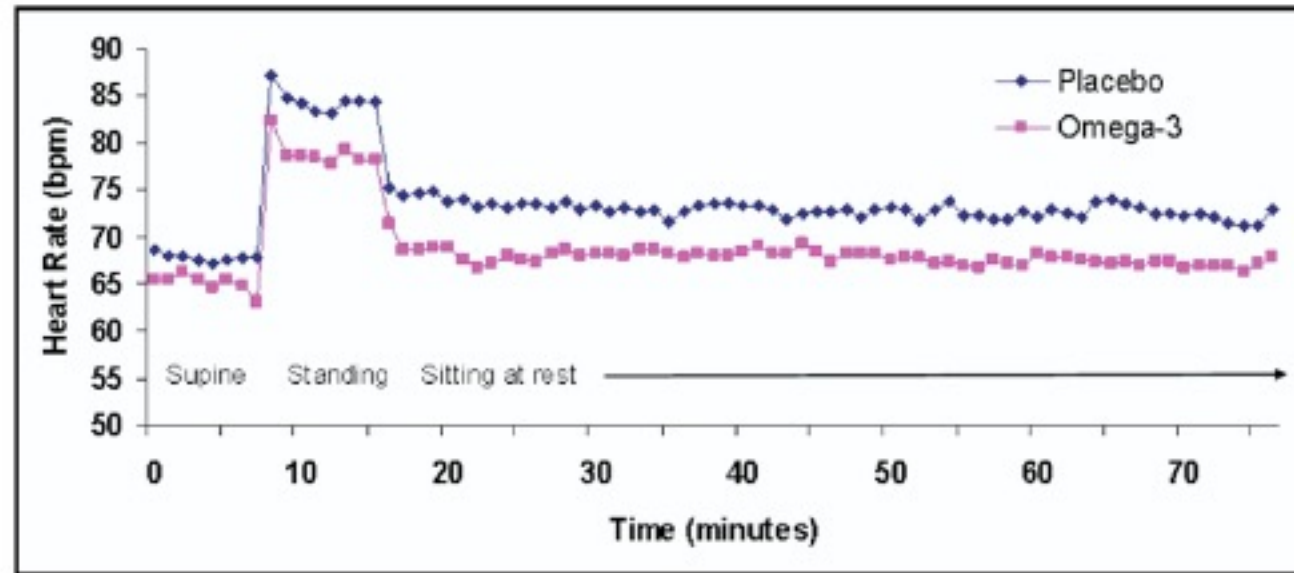


Effets antiarythmiques probables

- Augmentation du seuil de la dépolarisation du potentiel membranaire
- EPA et DHA diminuent l'activité des canaux calciques, diminution des ions calciques libres
- Stabilise l'excitabilité électrique (prévention d'arythmies fatales)
- EPA bloque le canal sodique

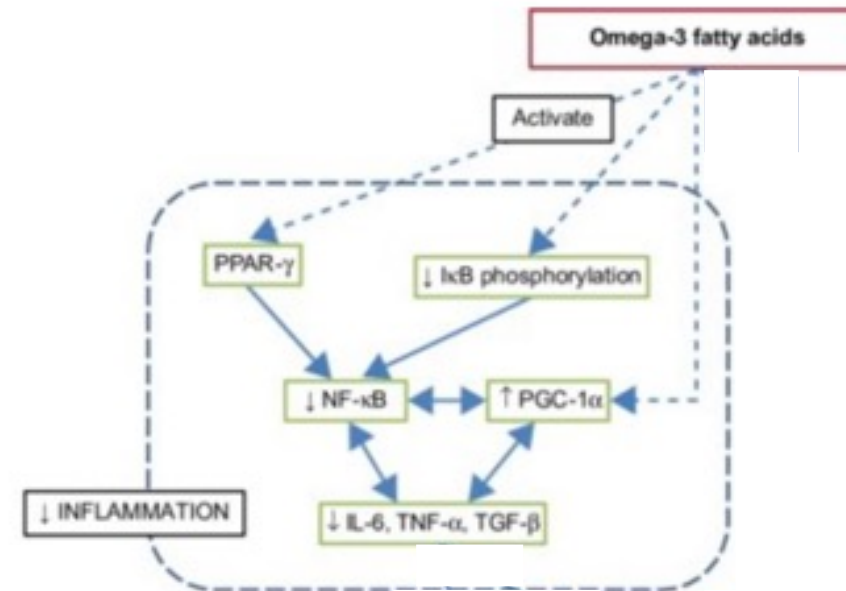
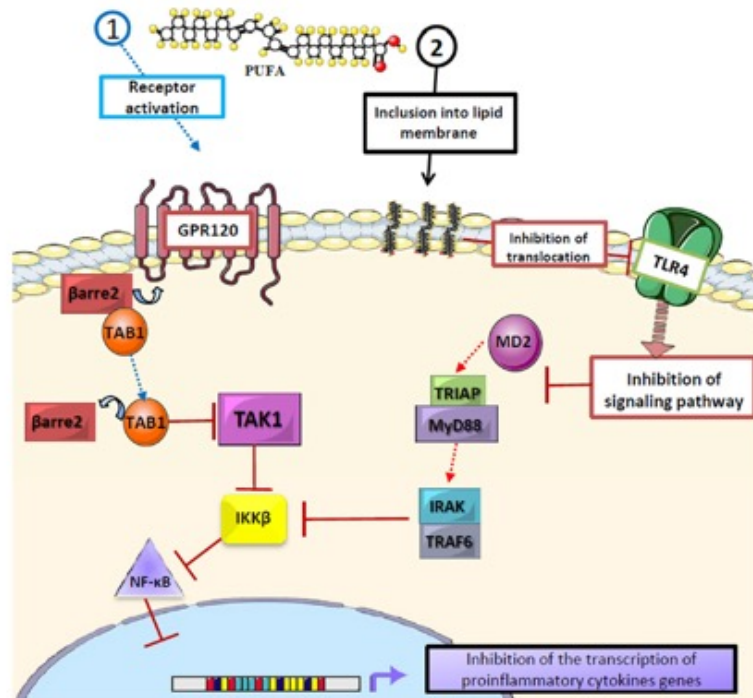


Fréquence cardiaque

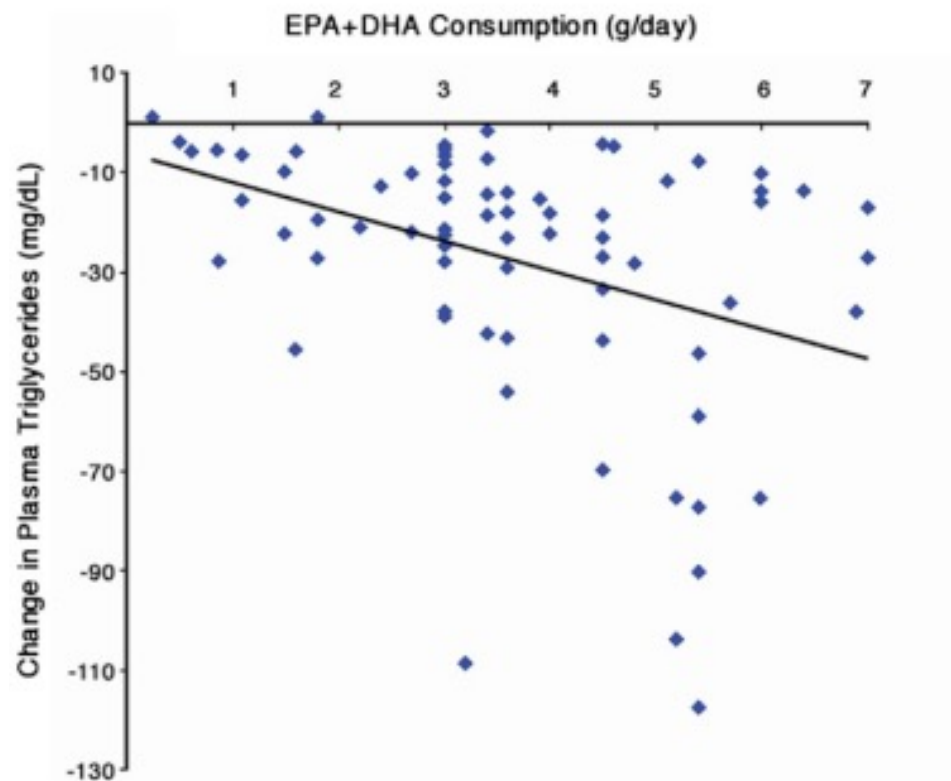


Effets anti-inflammatoires

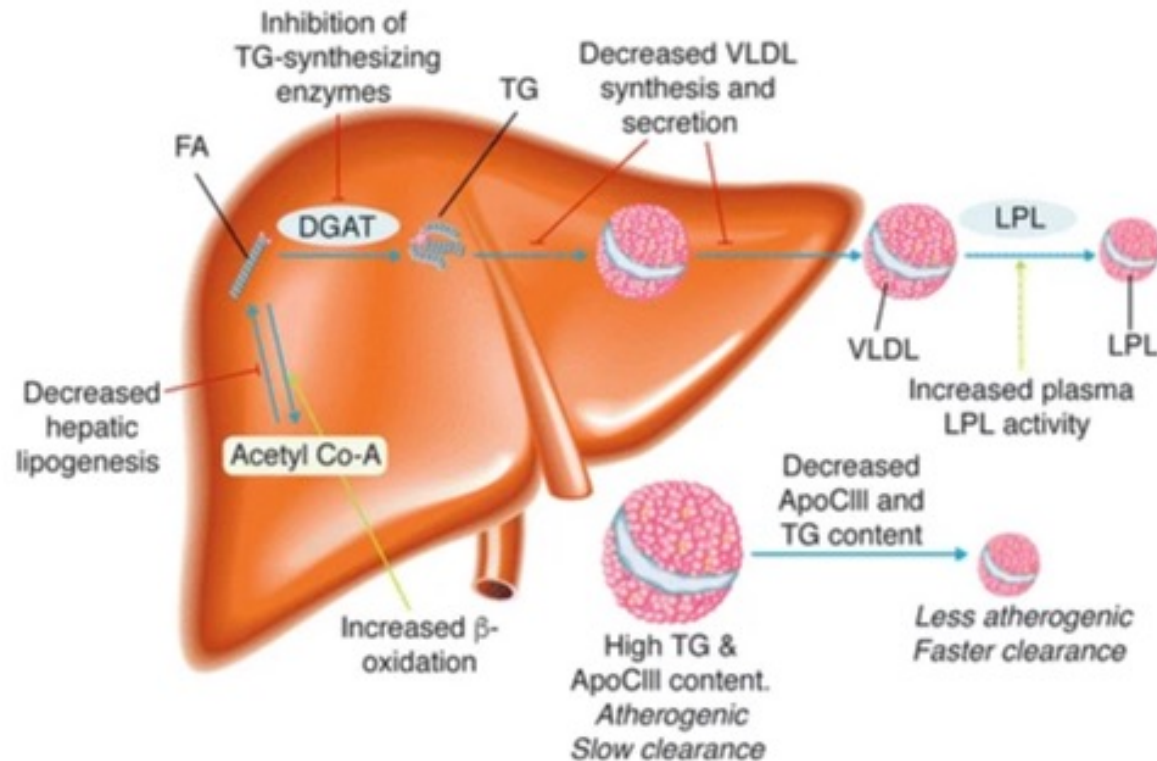
- L'EPA et le DHA diminuent l'expression des gènes liés à l'inflammation par un mécanisme sensible à NF- κ B ou via le récepteur nucléaire PPAR α/γ



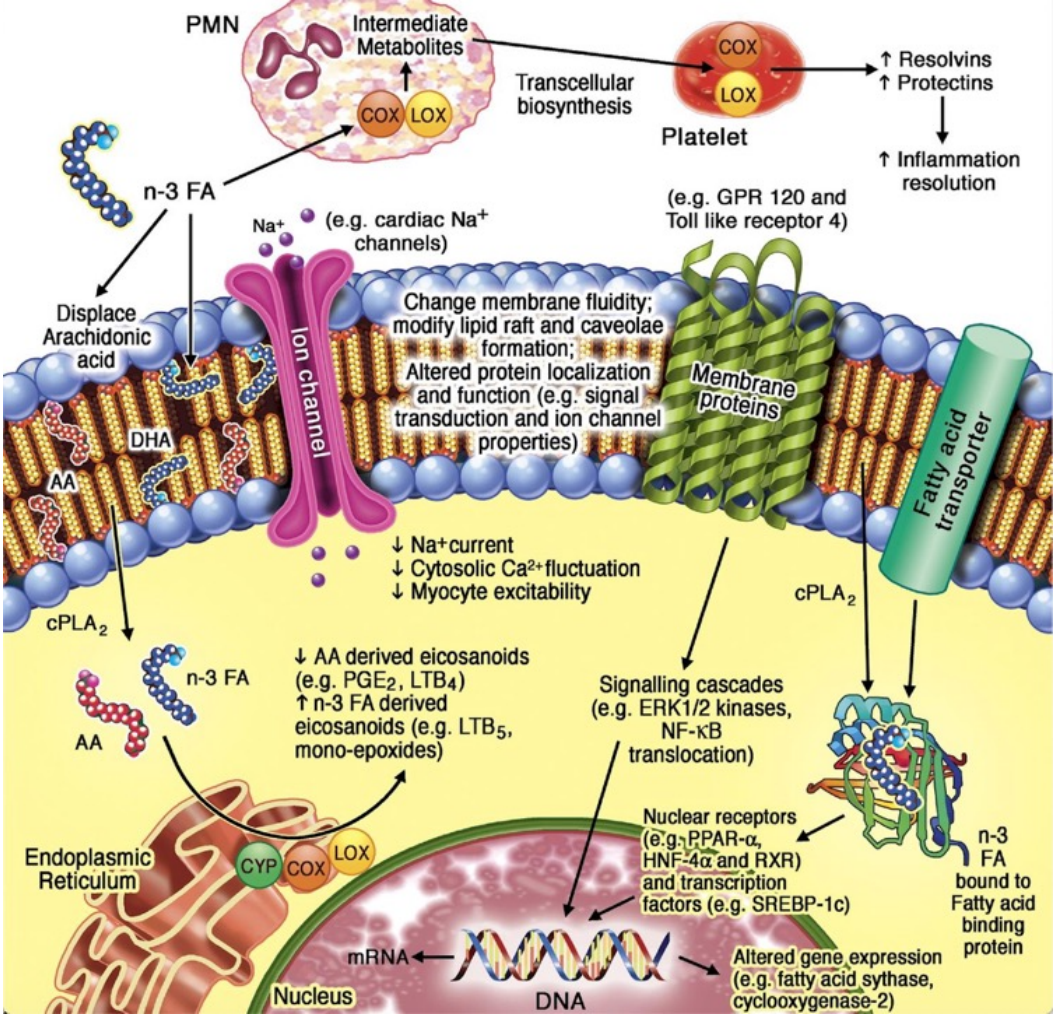
Effets antiathérogéniques



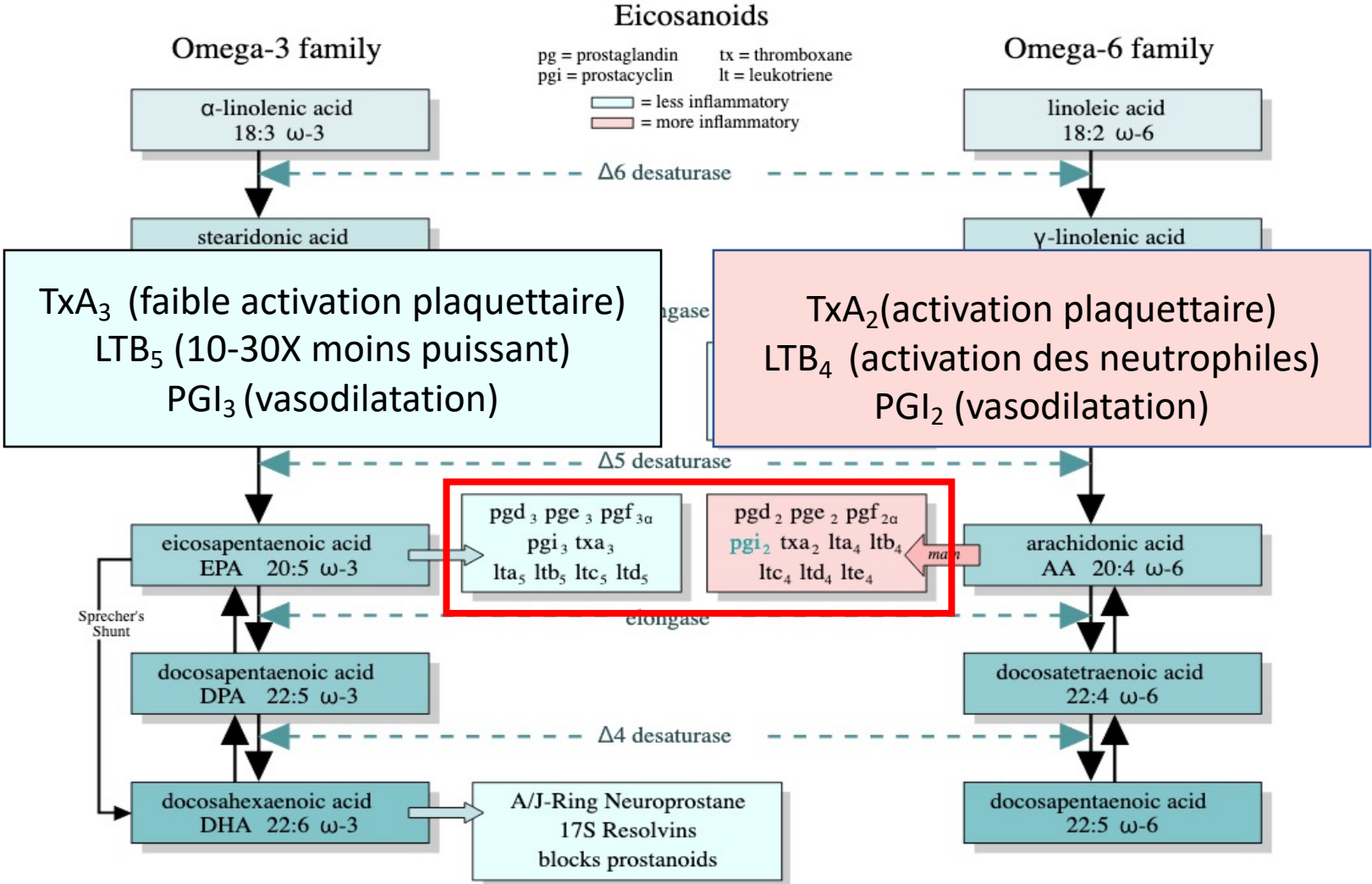
- 1- Diminution de l'expression SREBP-1c et des enzymes impliquées dans la synthèse de cholestérol, acides gras et de triglycérides
- 2- Augmentation de la β -oxydation des acides gras (diminution des substrats nécessaires pour les TG et les VLDL)
- 3- Inhibition des enzymes clés dans la synthèse hépatique des triglycérides
- 4- Augmentation des lipases (élimination des TG des VLDL et chylomicrons circulants)



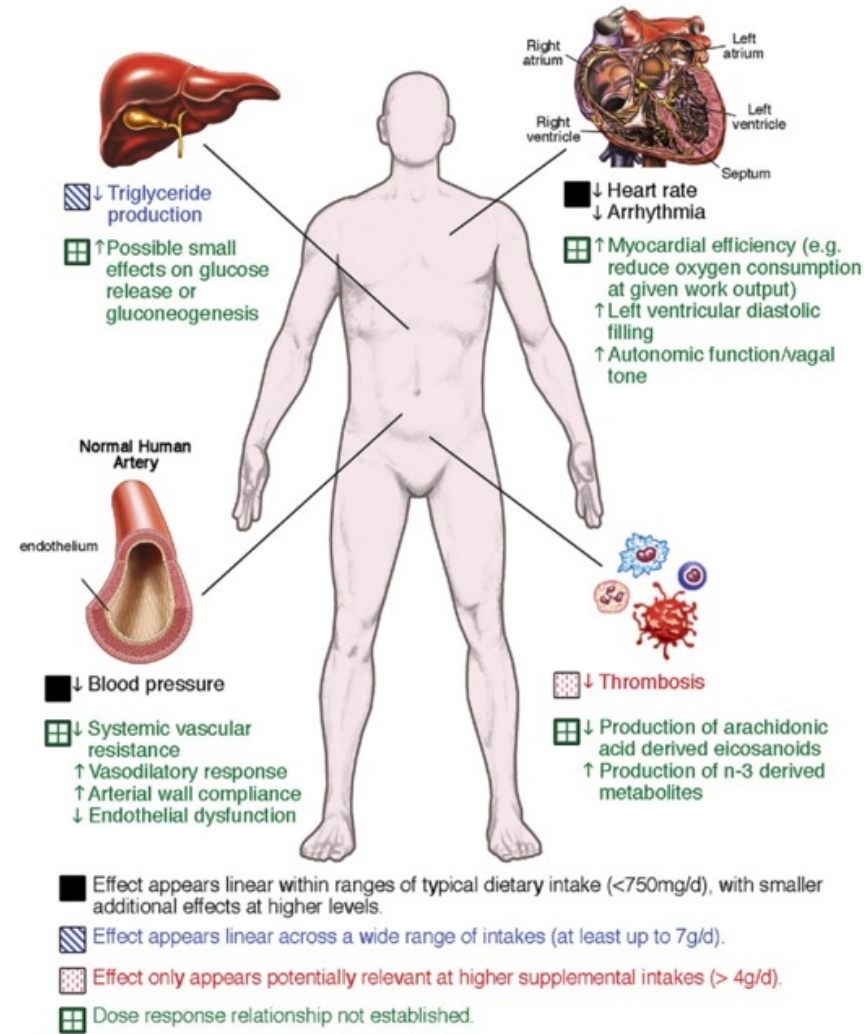
Mécanismes potentiels



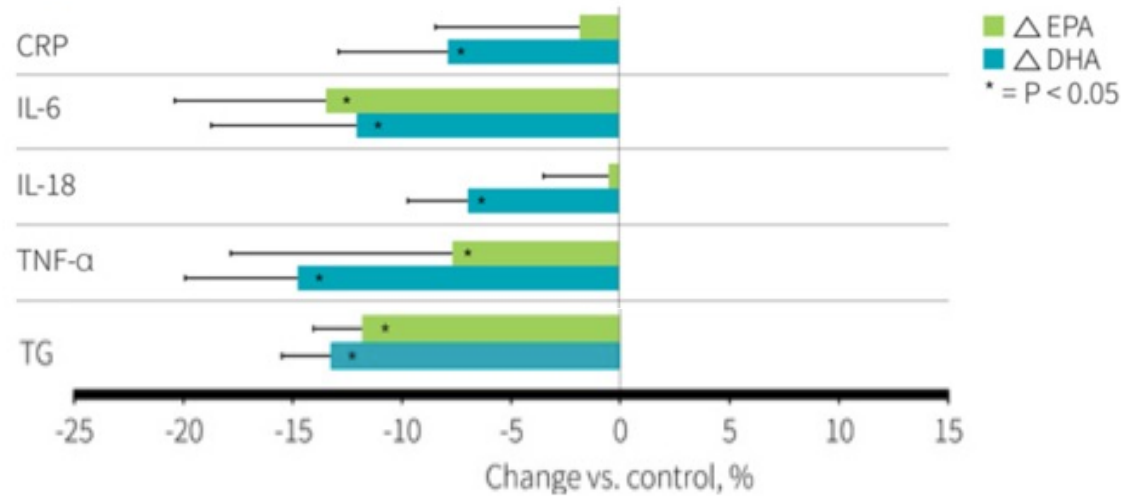
Métabolites



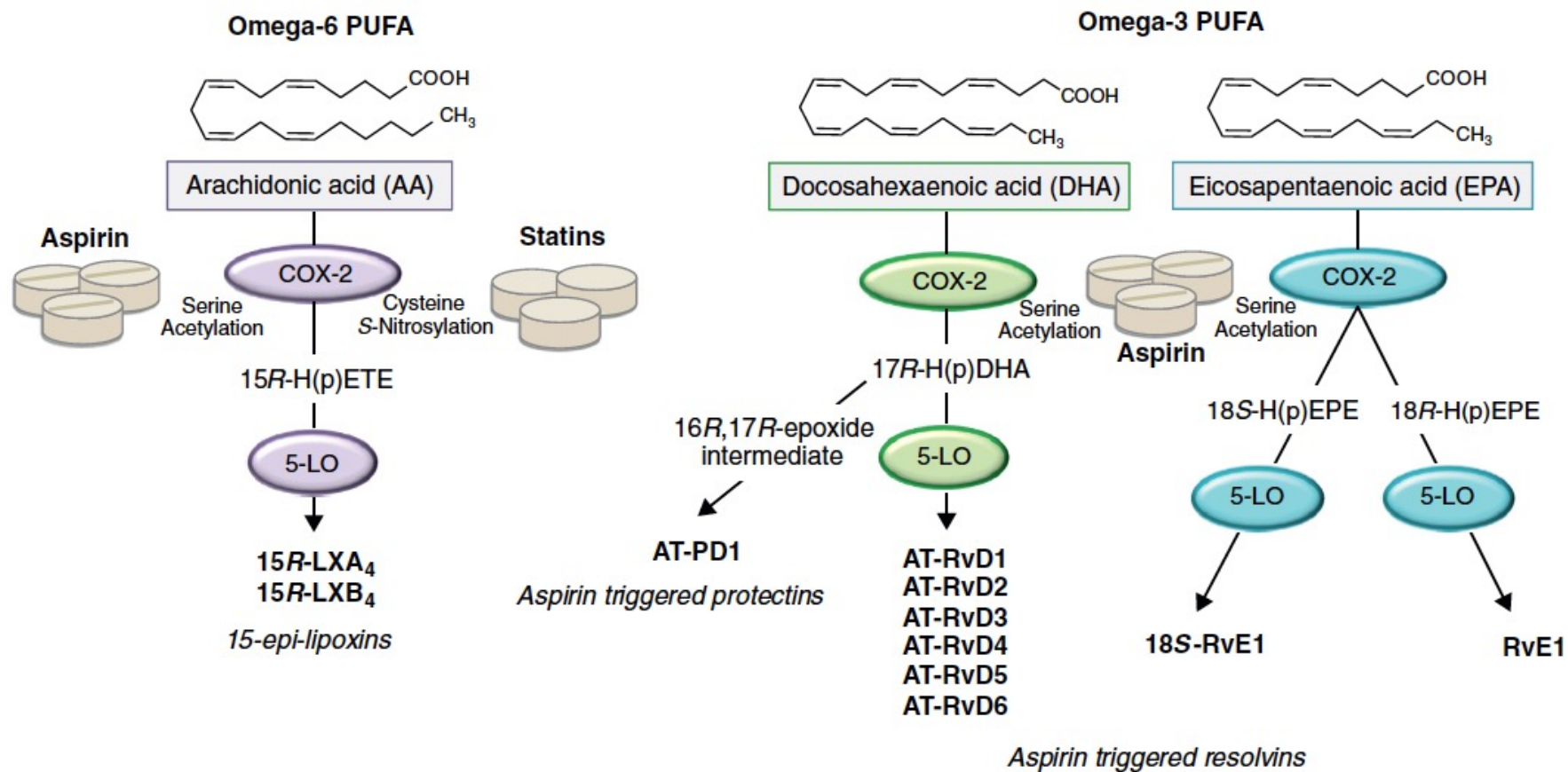
Effets physiologiques des oméga-3



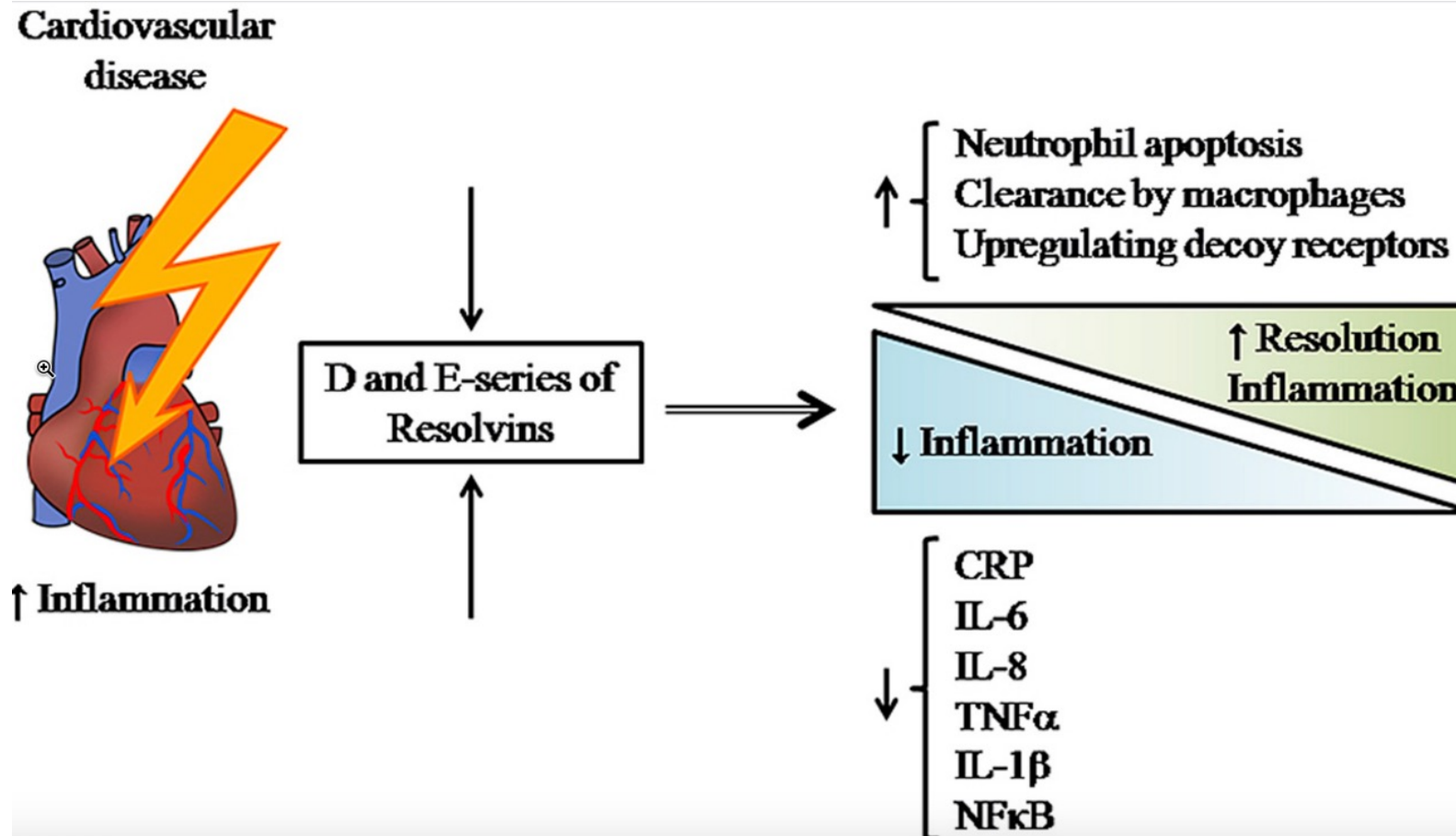
Effets des oméga-3 sur certains marqueurs



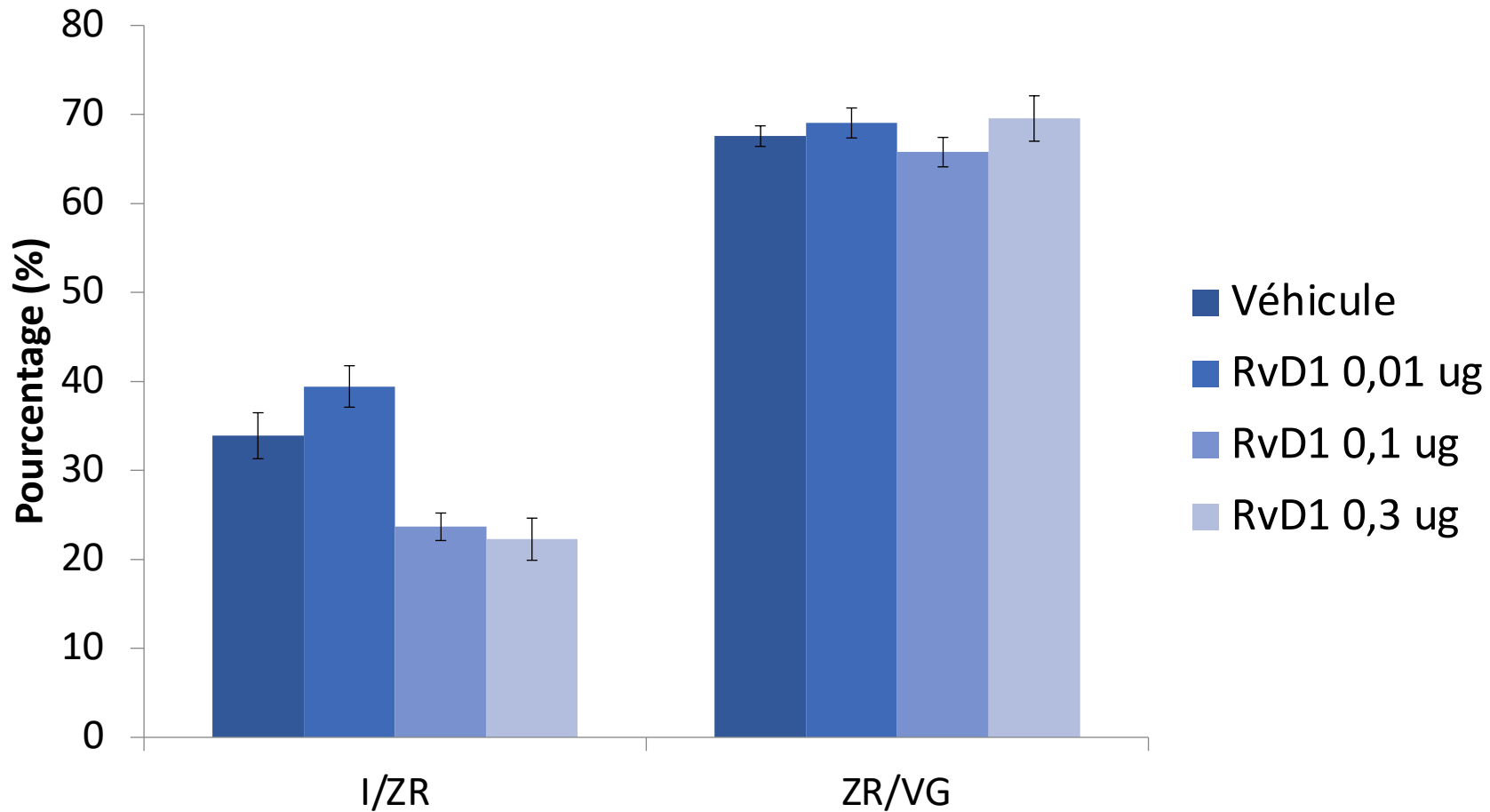
D'autres métabolites des oméga-3/6



Effets cardiovasculaires des résolvines



Résolvines et infarctus du myocarde



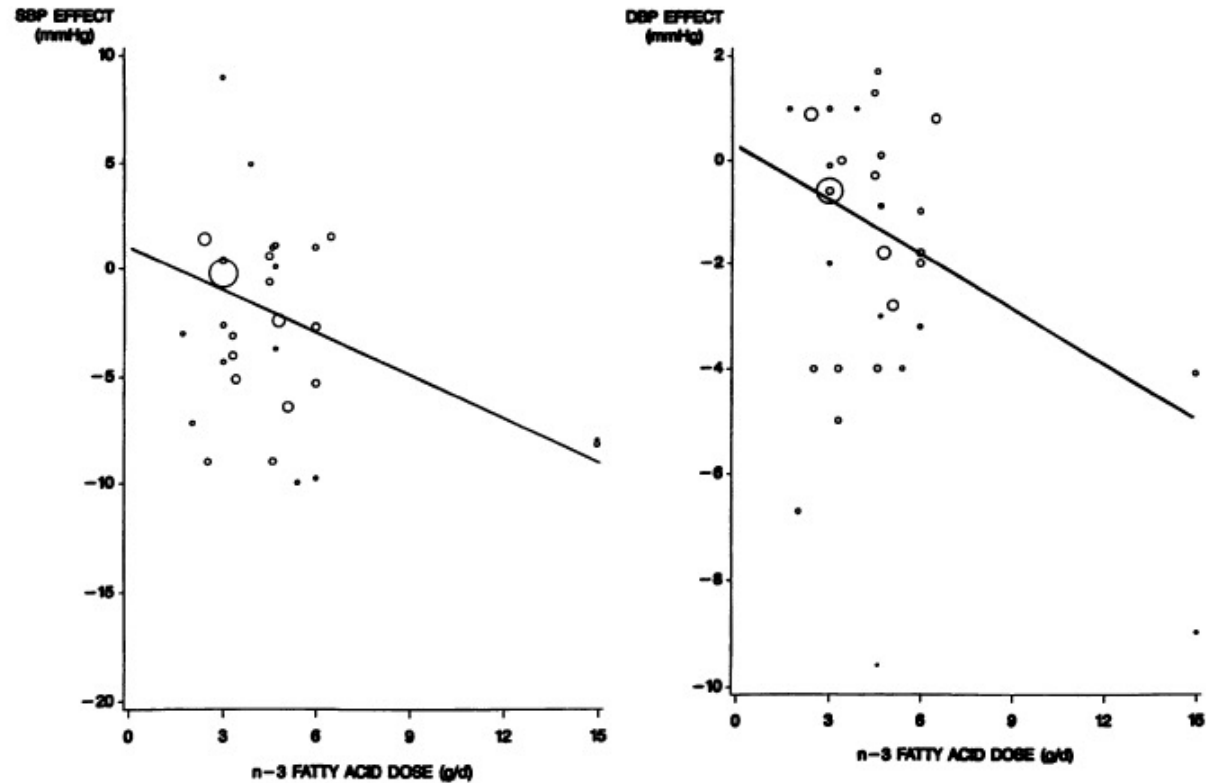
Qu'en est-il des études cliniques?

Résultats des méta-analyses

Does Fish Oil Lower Blood Pressure? A Meta-Analysis of Controlled Trials

Martha Clare Morris, ScD; Frank Sacks, MD; Bernard Rosner, PhD
Circulation 1993; 88, 523-533

Résultats



31 études (1356 sujets)

Réduction moyenne de -3.0/-1.5 mm Hg

Conclusion: Il y a un effet dose-réponse de l'huile de poisson sur la pression artérielle.

L'effet hypotenseur est plus évident chez les sujets hypertendus et ceux avec maladie athérosclérotique ou avec hypercholestérolémie.

N-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Coronary Heart Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Heiner C. Bucher, MD, MPH, Peter Hengstler, MD, Christian Schindler, PhD,
Gabriela Meier, MD

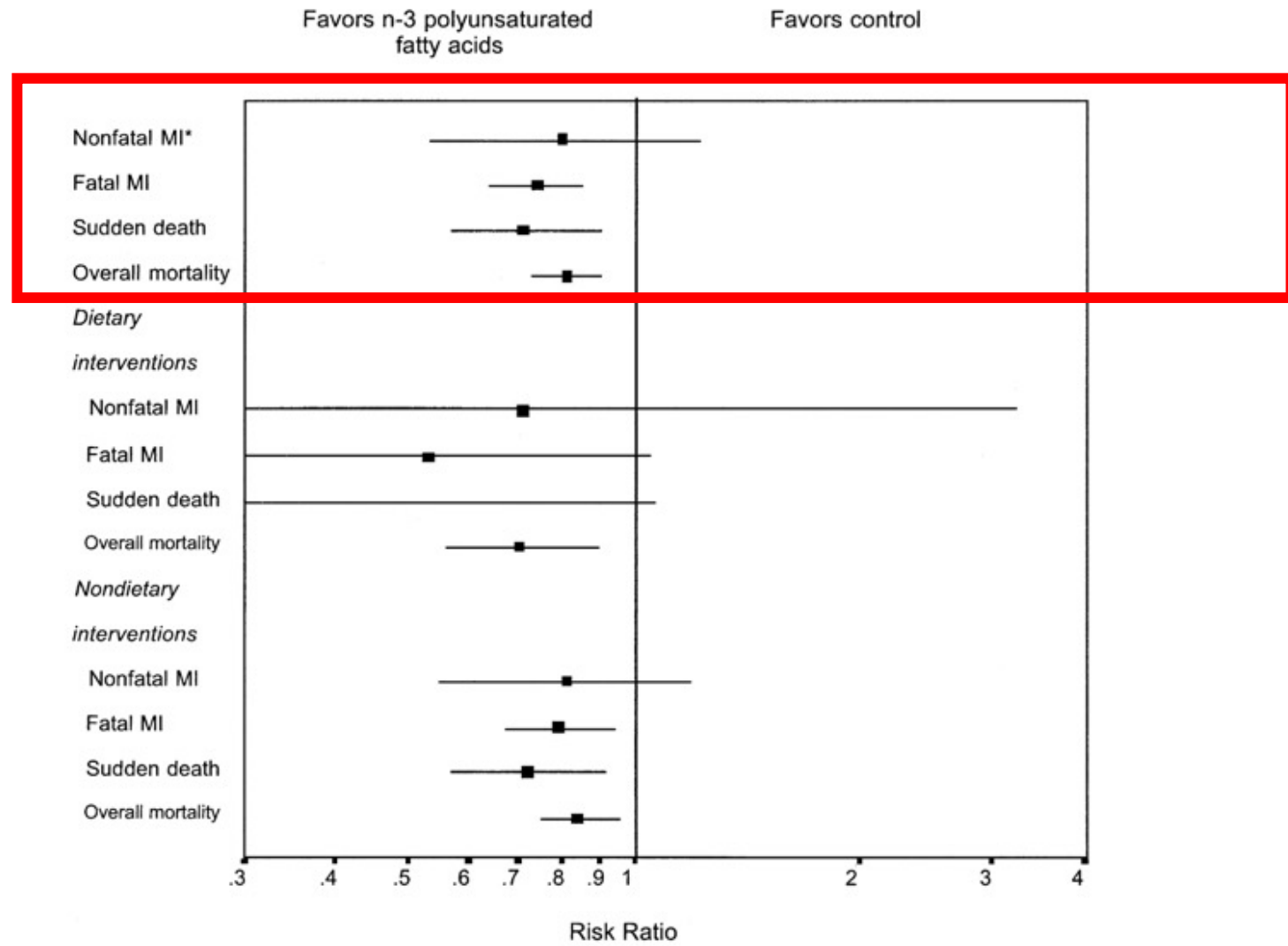
Am J Med. 2002 Mar;112(4):298-304.

Étudier les effets de l'alimentation et apport non alimentaire (supplément) d'acides gras ω -3 polyinsaturés sur les maladies coronariennes

7951 patients avec maladie coronarienne et 7855 témoins (49 à 66 ans)

11 études (2 interventions nutritionnelles; 9 suppléments (EPA: 0.3g à 6.0g; DHA 0.6 à 3.7g))

Au moins 6 mois de suivi



Burr, Reis, Kaul, Leaf, de Lorgeril, Sacks, Singh, Leng, Johansen, GISSI, von Schacky

Conclusion

- Cette méta-analyse suggère que l'apport alimentaire et non alimentaire d'acides gras polyinsaturés ω -3 réduit la mortalité globale, la mortalité due à l'infarctus du myocarde et la mort subite chez les patients atteints de maladie coronarienne.

Effect of Fish Oil on Heart Rate in Humans

A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Dariusz Mozaffarian, MD, MPH; Anouk Geelen, PhD; Ingeborg A. Brouwer, PhD;
Johanna M. Geleijnse, PhD; Peter L. Zock, PhD; Martijn B. Katan, PhD

Circulation (2005) 112: 1945-52

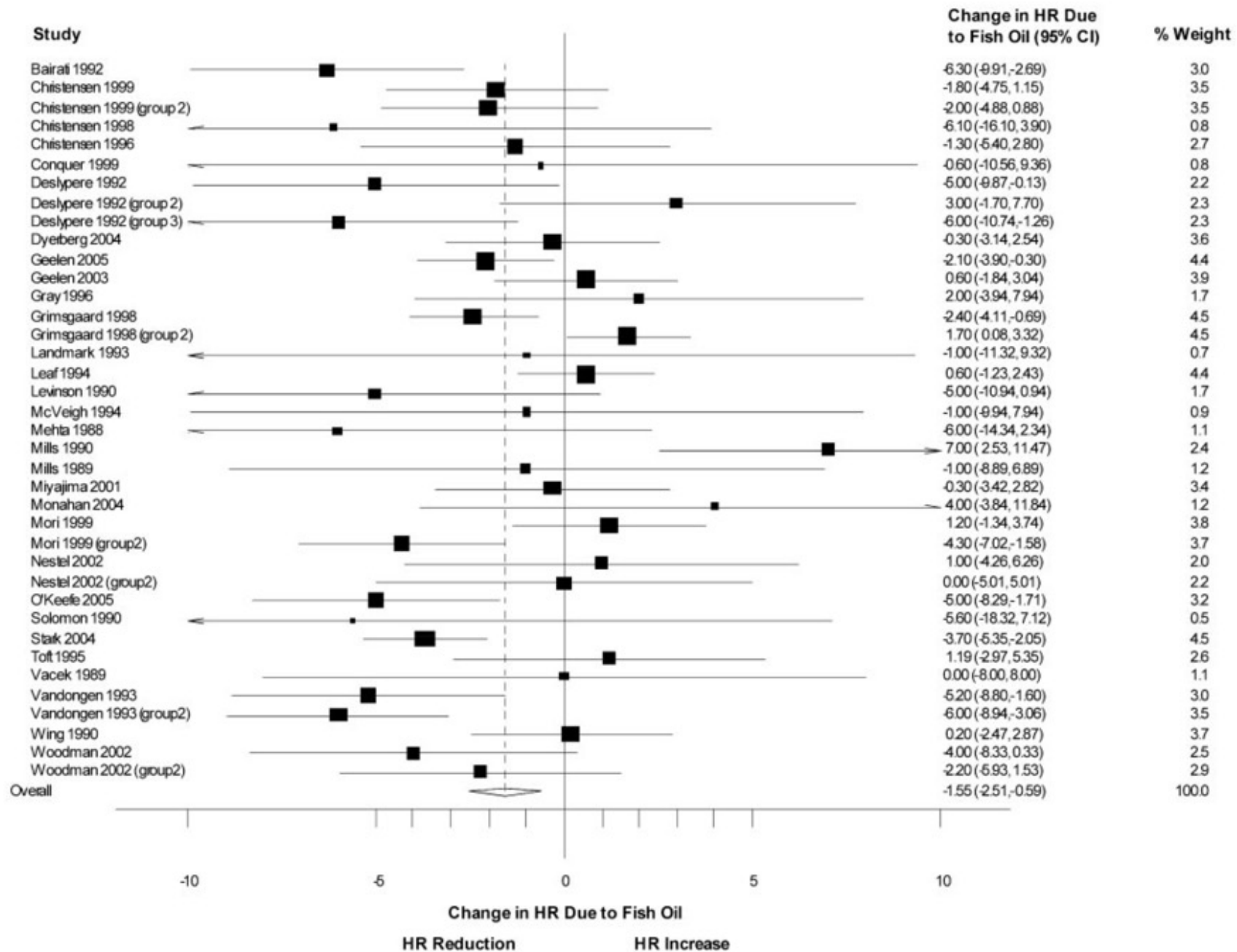
Déterminer les effets de la consommation d'huile de poisson sur la fréquence cardiaque

30 études

1678 individus (23 à 68 ans)

Dose médiane (EPA + DHA 3.5/jour)

Temps de suivi médian : 8 semaines



Conclusion

- Dans les essais randomisés contrôlés chez l'homme, l'huile de poisson réduit la fréquence cardiaque, en particulier chez ceux dont la valeur de fréquence de base est plus élevée ou que la durée du traitement est plus longue

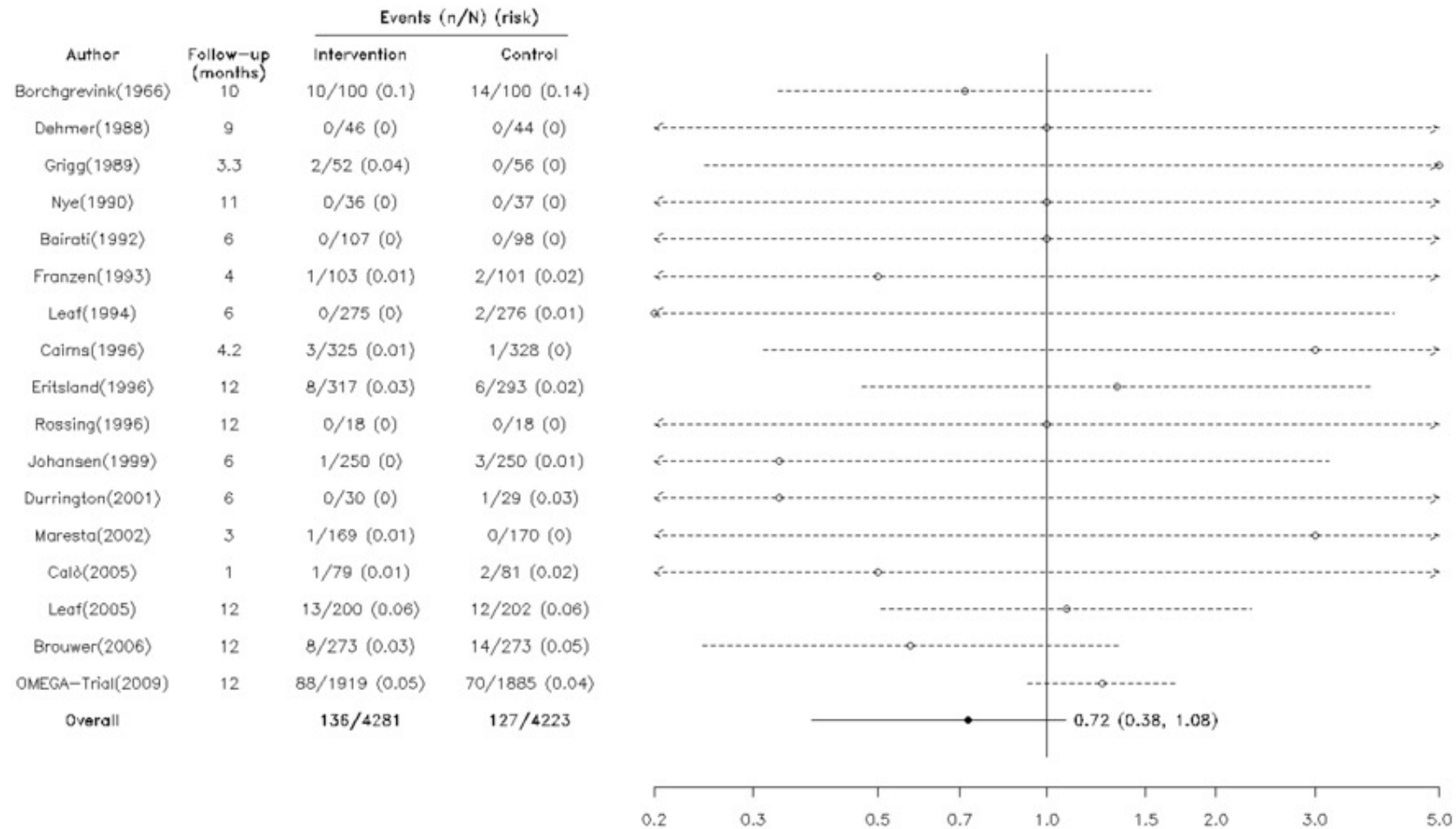
Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials

Kristian B Filion^{†1,2}, Fouad El Khoury^{†3}, Michael Bielinski^{1,3}, Ian Schiller¹, Nandini Dendukuri^{1,2,3} and James M Brophy^{*1,2,3}

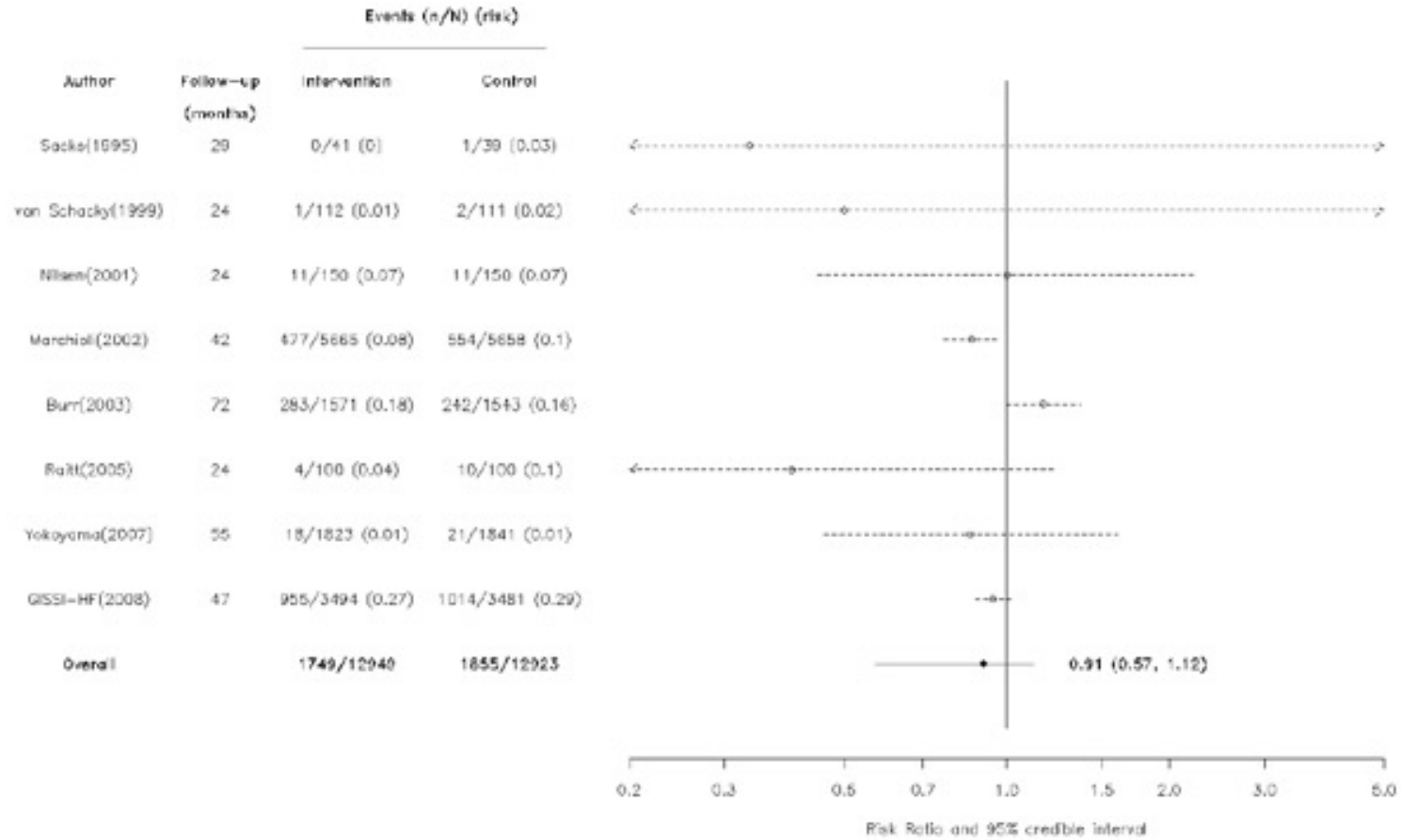
BMC Cardiovascular disorders 2010, 10:24

29 études randomisées contrôlées
35 144 sujets (risque CV élevé)
Primaire: Mortalité de toute cause
Secondaire: resténose coronarienne

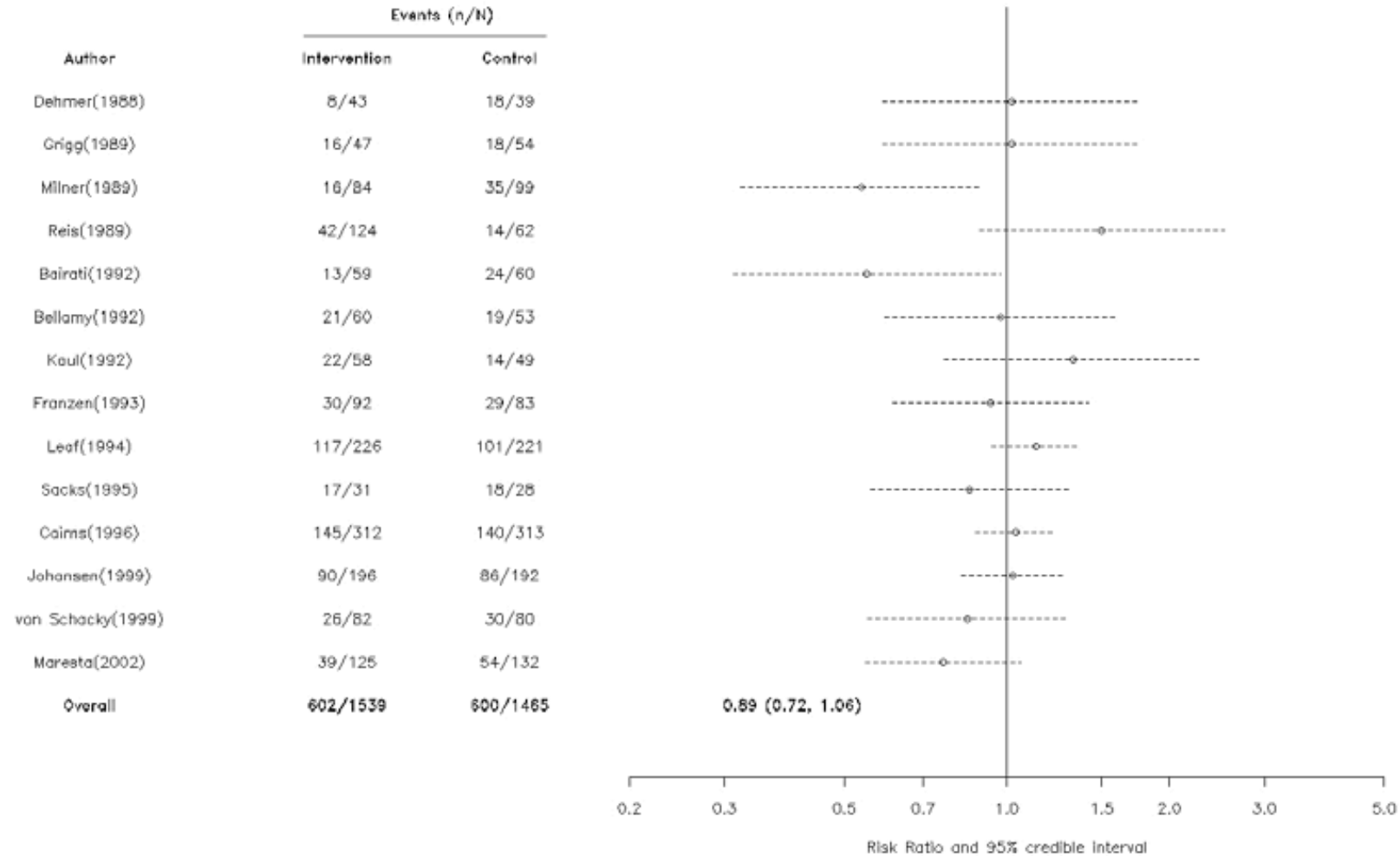
Mortalité avec suivi de ≤ 12 mois



Mortalité avec suivi > 12 mois



Resténose



Conclusion

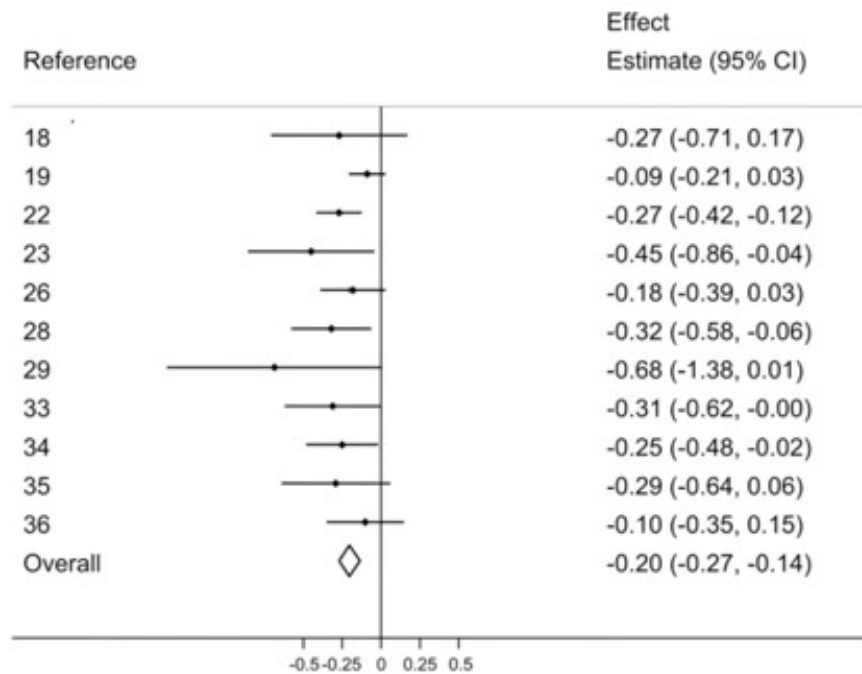
- Bien qu'ils n'atteignent pas la signification statistique conventionnelle, les preuves à ce jour suggèrent que les acides gras oméga-3 entraînent une légère réduction de la mortalité et de la resténose.

A Meta-Analysis Shows That Docosahexaenoic Acid from Algal Oil Reduces Serum Triglycerides and Increases HDL-Cholesterol and LDL-Cholesterol in Persons without Coronary Heart Disease¹⁻³

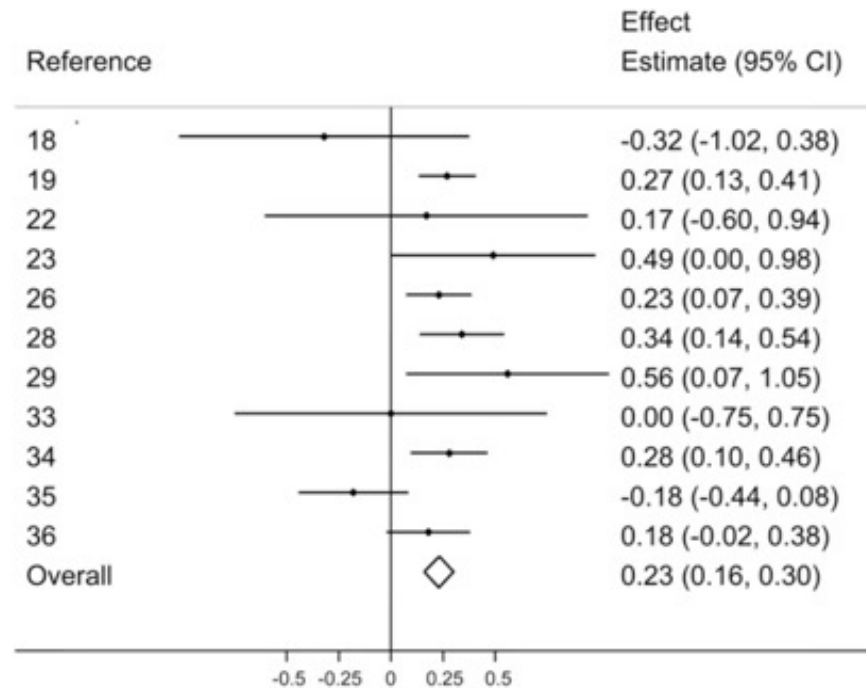
Adam M. Bernstein,^{4,5*} Eric L. Ding,^{5,6} Walter C. Willett,⁵⁻⁷ and Eric B. Rimm⁵⁻⁷
J. Nutr. 142: 99-104, 2012

Examiner la relation entre la supplémentation DHA provenant d'algues et les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires.

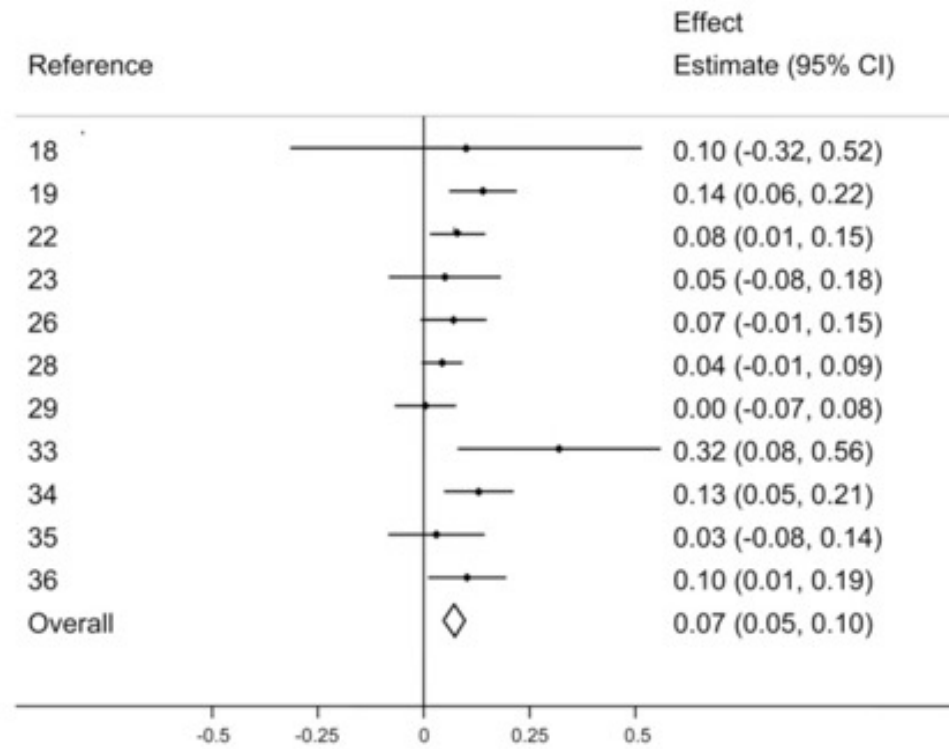
11 études randomisées contrôlées
485 participants (24-59 ans) sans maladie coronarienne
DHA (médiane= 1.68g/jour)



TG sérique (mmol/L)



LDL-C sérique (mmol/L)



HDL-C sérique (mmol/L)

Conclusion

- Une supplémentation en DHA à partir d'algues, une source marine d'acides gras (ω -3) non extraite du poisson, peut réduire la TG sérique et augmenter le HDL-C et le LDL-C chez les personnes sans maladie coronarienne.

Omega 3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes

Systematic Review and Meta-Analysis

Sradha Kotwal, BHB, MBChB, FRACP; Min Jun, BSc (Hons), MSc; David Sullivan, MBBS, FRACP, FRCPA;
Vlado Perkovic, MBBS, PhD, FRACP; Bruce Neal, MBChB, PhD, FRACP

(Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012;5:808-818.)

Effets des oméga-3 sur les résultats cardiovasculaires

20 études

> 60 000 sujets

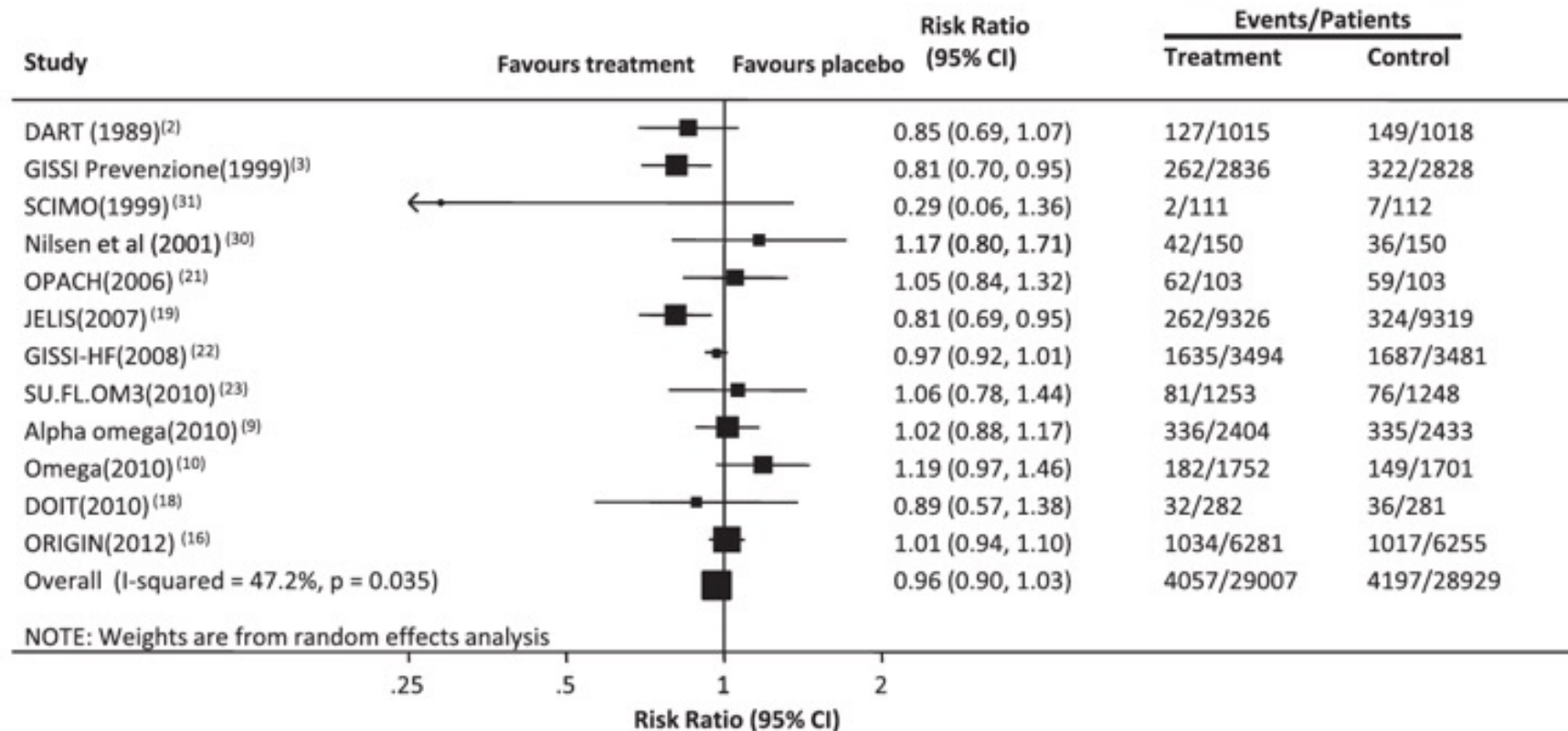
> 6000 Événements cardiovasculaires majeurs

Suivi de 6 mois à 6 ans

Âge médian: 61 ans

EPA/DHA suppl : 464 – 1860 mg / 355 – 1500 mg

Diète: 250 – 2000 mg/d



2. Effect of ω -3 fatty acids on composite cardiovascular outcomes. CI indicates confidence interval.

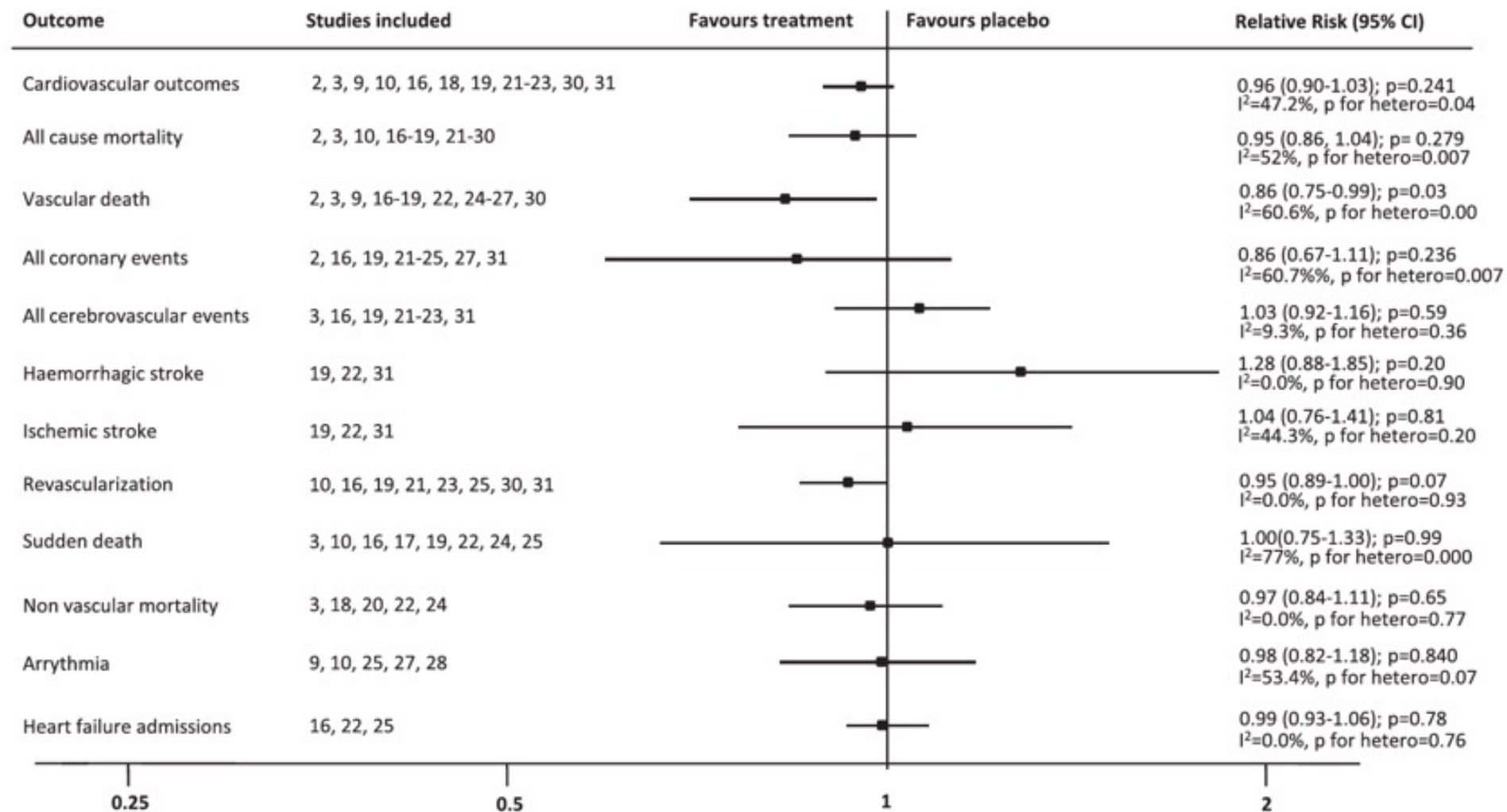


Figure 3. Effect of ω -3 fatty acids on all outcomes. CI indicates confidence interval.

Conclusion

- Les acides gras oméga-3 peuvent protéger contre les maladies vasculaires, mais les preuves ne sont pas claires, et les avantages ne sont presque certainement pas aussi importants qu'on le croyait auparavant.

α -Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis¹⁻³

An Pan, Mu Chen, Rajiv Chowdhury, Jason HY Wu, Qi Sun, Hannia Campos, Dariush Mozaffarian, and Frank B Hu

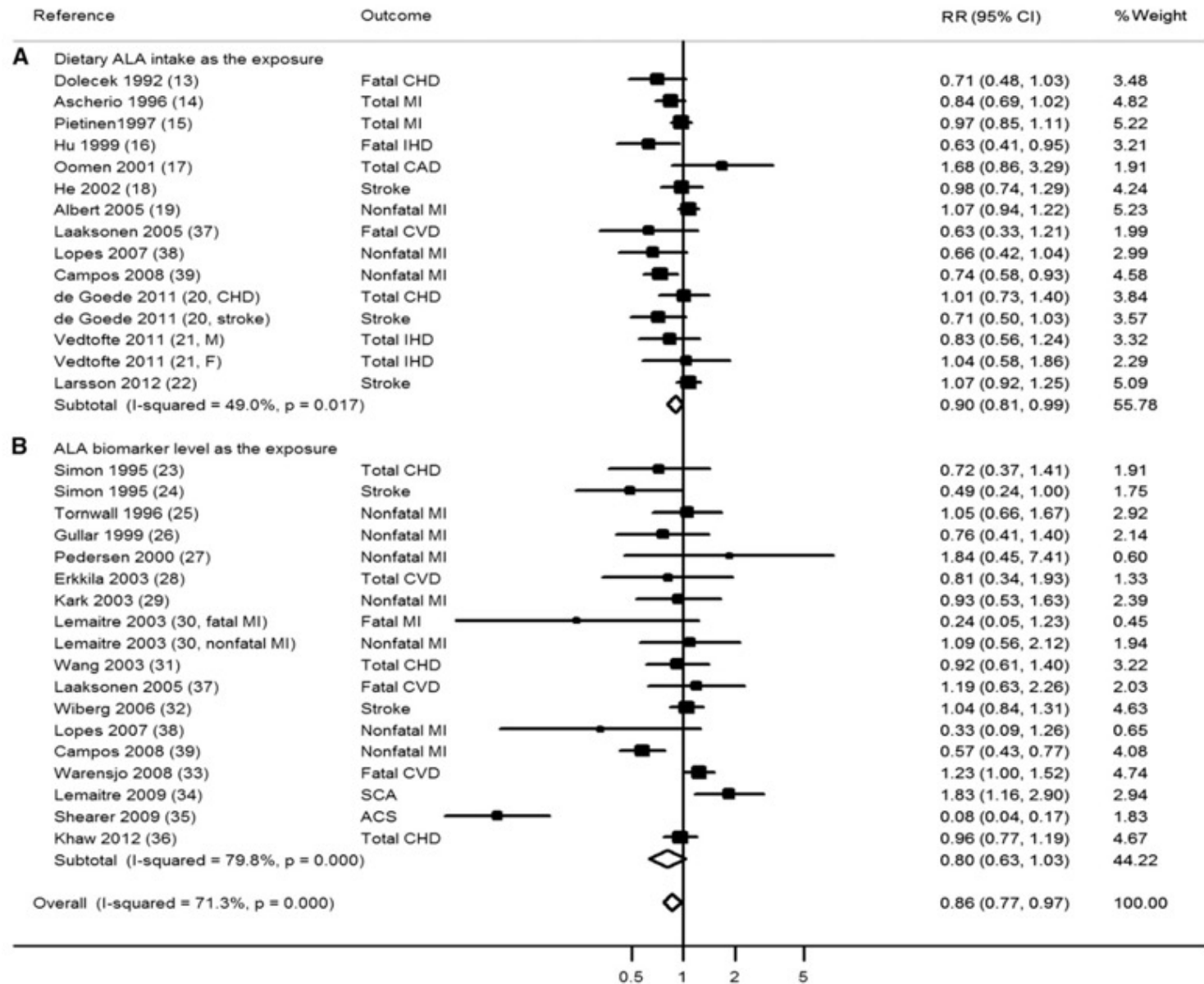
Am J Clin Nutr 2012;96:1262–73

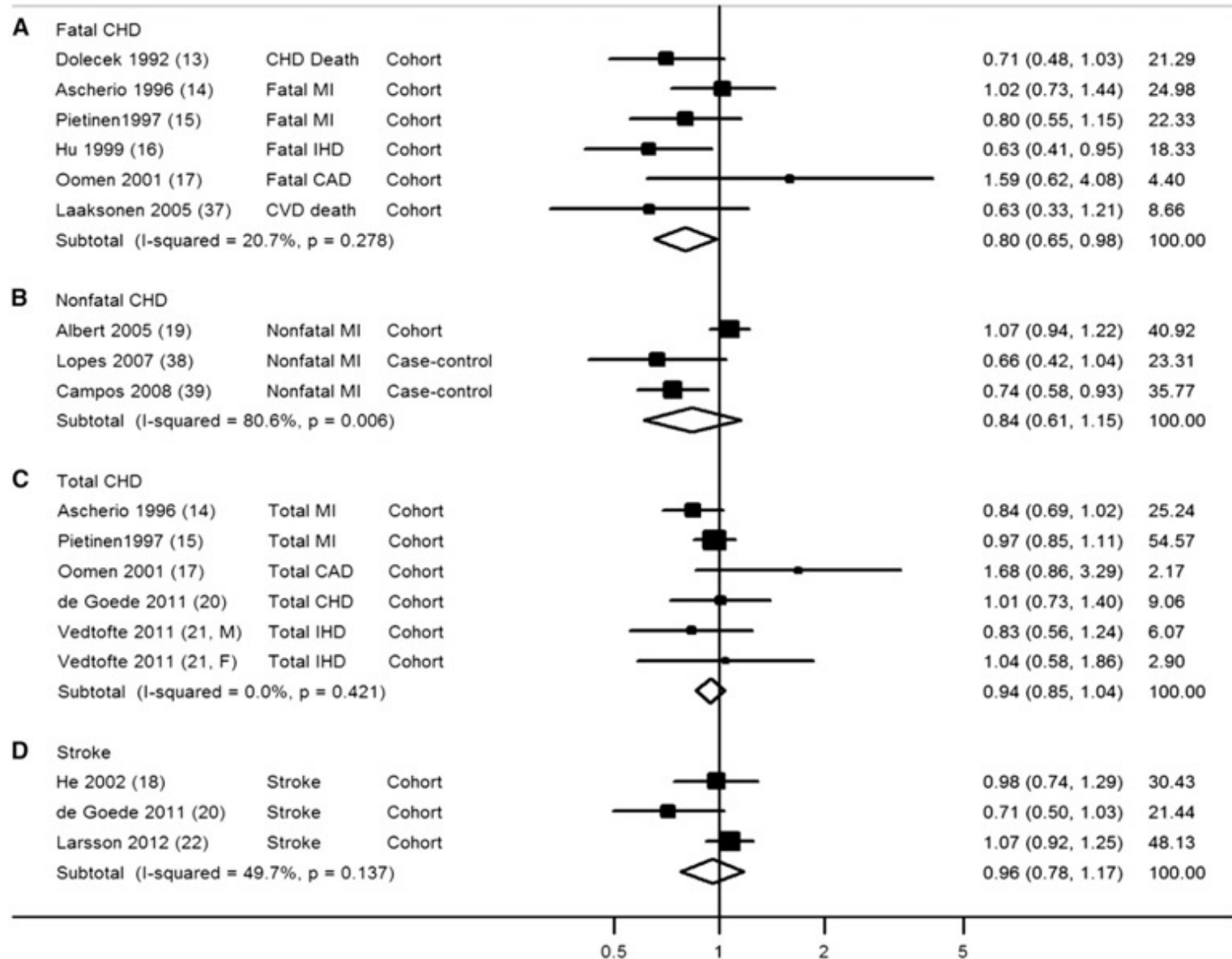
Nous avons mené une méta-analyse pour résumer les preuves concernant la relation entre les risques ALA et CVD.

27 études

251 049 sujets et 15 327 événements CV

ALA: évaluer par la diète ou comme biomarqueur dans le sang ou le tissu adipeux





Conclusion

- Dans les études observationnelles, une exposition plus élevée à l'ALA est associée à un risque modérément plus faible de MCV

Association Between Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Risk of Major Cardiovascular Disease Events

A Systematic Review and Meta-analysis

Evangelos C. Rizos, MD, PhD

Evangelia E. Ntzani, MD, PhD

Eftychia Bika, MD

Michael S. Kostapanos, MD

Moses S. Elisaf, MD, PhD, FASA,
FRSH

Context Considerable controversy exists regarding the association of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and major cardiovascular end points.

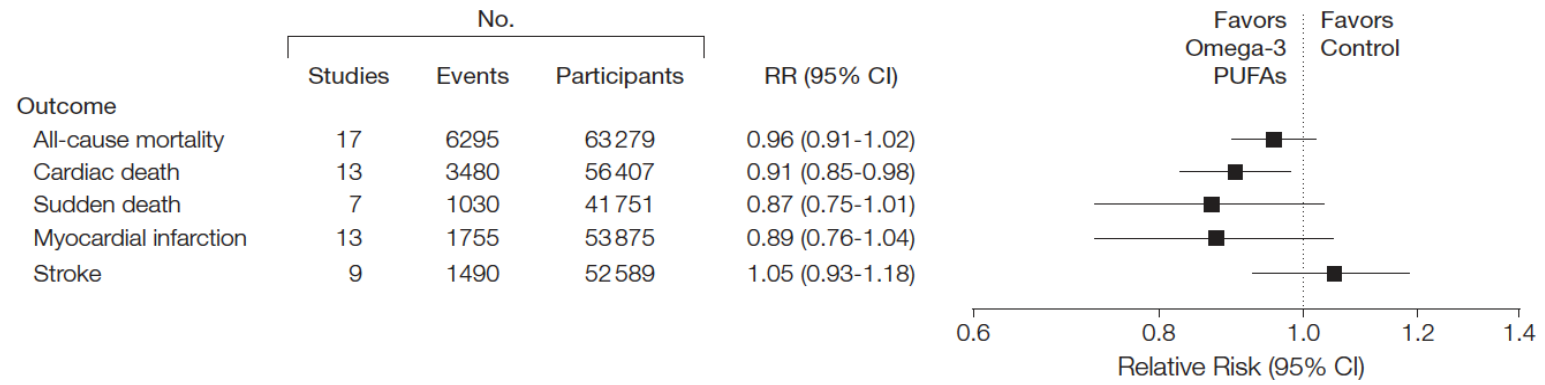
Objective To assess the role of omega-3 supplementation on major cardiovascular outcomes.

Data Sources MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials through August 2012.

Study Selection Randomized clinical trials evaluating the effect of omega-3 on all-

- Objectif: Vérifier le rôle d'une supplémentation en acides gras oméga-3 sur les événements cardiovasculaires
- 20 études
- > 68 000 patients
- > 7 000 décès

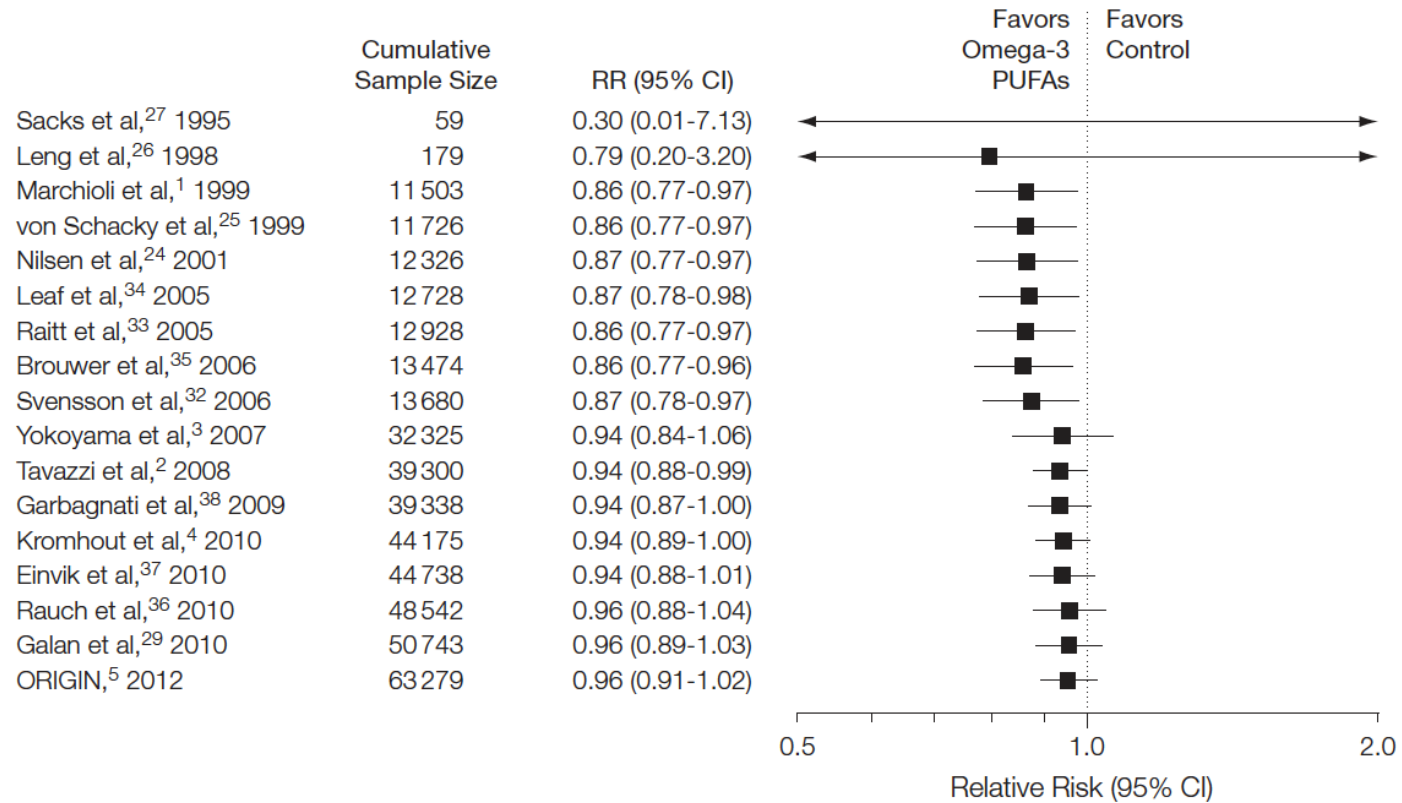
Figure 3. Efficacy of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplements Across Different Outcomes



Conclusion

- Pas d'effet significatif d'une supplémentation en acides gras oméga-3 sur la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde et les AVC.

Figure 5. Cumulative Meta-analysis of the Omega-3 Supplements for All-Cause Mortality



Error bars indicate the 95% CI of the cumulative meta-analysis estimates as randomized patients accumulate through time. PUFAs indicates polyunsaturated fatty acids; RR, relative risk.

Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127 477 Participants

Yang Hu, ScD; Frank B. Hu, MD, PhD; JoAnn E. Manson, MD, DrPH

J Am Heart Assoc. 2019;8:e013543.

Déterminer si des suppléments d'oméga-3 marins ou à longue chaîne ont des effets bénéfiques sur les maladies cardiovasculaires.

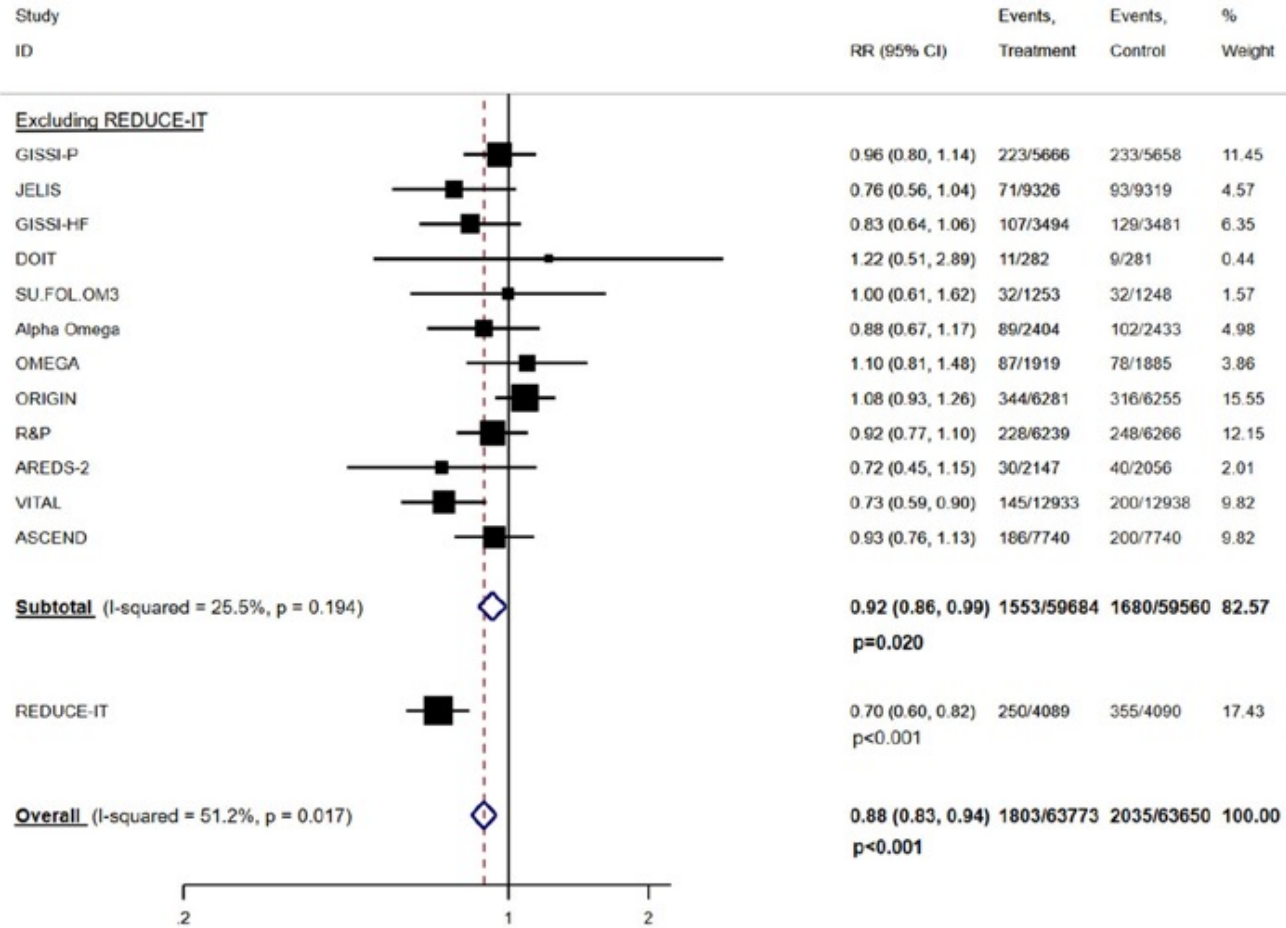
Study	Year	Sample Size	Mean Age, y	Marine Omega-3 Dose, mg/d	Mean Follow-up Duration, y	Male, No. (%)	BMI, kg/m ²	Diabetes Mellitus, No. (%)	Cholesterol-Lowering Drug Use, No. (%)
GISSI-P ¹⁶	1999	11 334	59.4	866	3.5	9658 (85.2)	26.5	2139 (18.9)	NA
JELIS ¹⁷	2007	18 645	61.0	1800	4.6	5859 (31.4)	24.0	3040 (16.3)	18 645 (100.0)
GISSI-HF ²²	2008	6975	67.0	866	3.9*	5459 (78.3)	27.0	1974 (28.3)	NA
DOIT ¹²	2010	563	70.0	1320	3.0	563 (100)	NA	46 (8.2)	NA
SU.FOL.OM3 ¹³	2010	2501	61.0*	600	4.2	1987 (79.4)	27.2	440 (17.9)	2079 (83.1)
Alpha Omega ¹⁴	2010	4837	69.0	376	3.4*	3783 (78.2)	27.8	1014 (21.0)	4122 (85.2)
OMEGA ¹⁵	2010	3818	64.0*	850	1.0	2841 (74.4)	27.5	948 (27.0)	3566 (94.2)
ORIGIN ¹⁹	2012	12 536	63.5	840	6.2*	8150 (65.0)	29.8	11 081 (88.4)	6739 (53.8)
R&P ²⁰	2013	12 505	64.0	866	5.0	7687 (61.5)	29.4	7494 (59.9)	12 505 (100.0)
AREDS-2 ²¹	2014	4203	74.0	1000	4.8*	1816 (43.2)	NA	546 (13.0)	1866 (44.4)
VITAL ¹⁰	2018	25 871	67.1	840	5.3*	12 786 (49.4)	28.1	3549 (13.7)	9524 (37.5)
ASCEND ⁹	2018	15 480	63.3	840	7.4	9684 (62.6)	30.8	14 569 (94.1)	11 653 (75.3)
REDUCE-IT ¹¹	2018	8179	64.0*	4000	4.9*	5822 (71.2)	30.8	3389 (41.4)	8145 (100) [†]
Total	NA	127 477	64.3	NA	5.0	76 095 (59.7)	28.0	50 229 (39.4)	78,844 (72.6)

BMI indicates body mass index; CVDs, cardiovascular diseases; NA, not applicable; RCTs, randomized controlled trials.

*Data are median values.

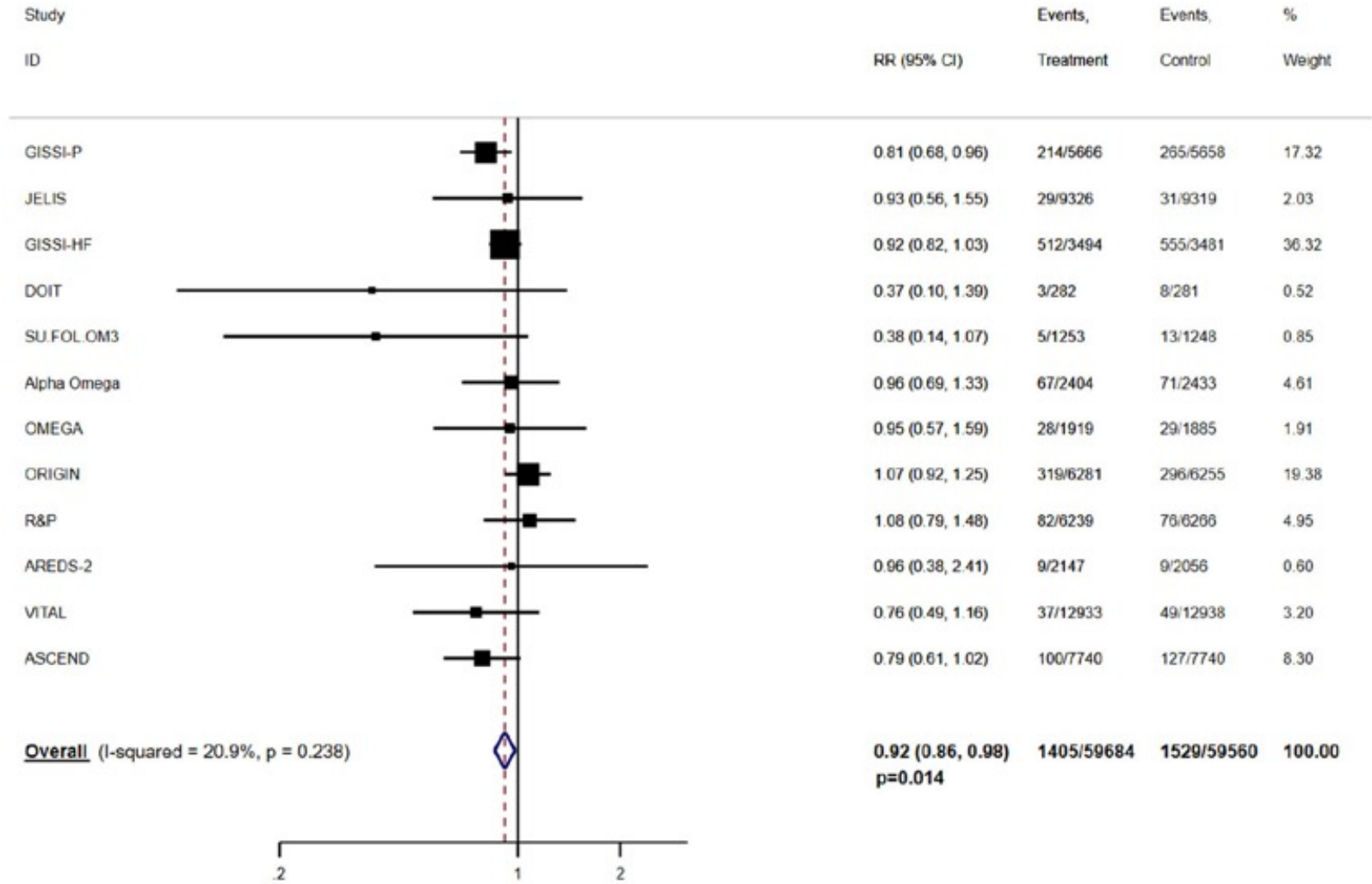
[†]Thirty-four participants with missing data.

Myocardial Infarction



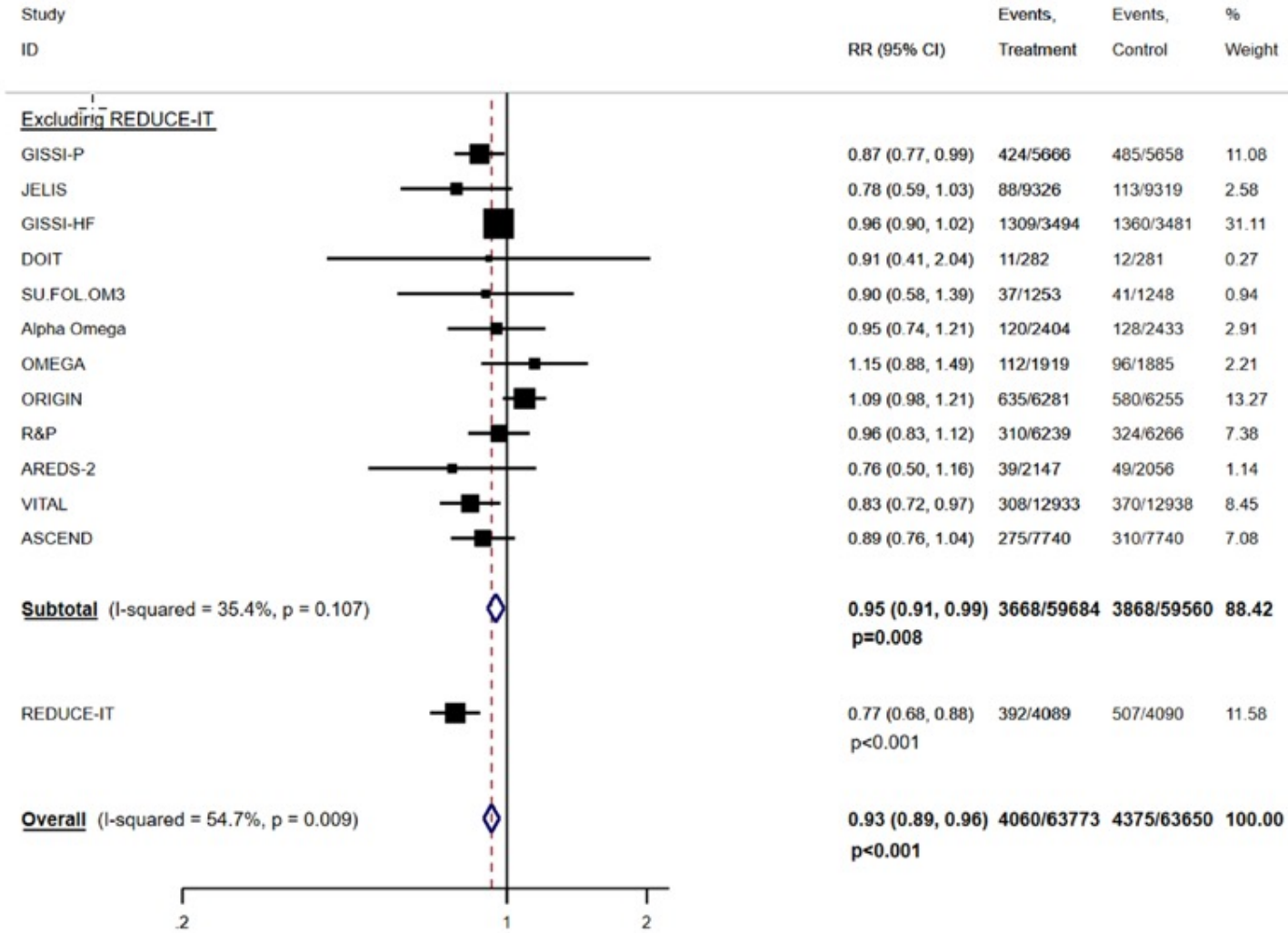
B

CHD Death



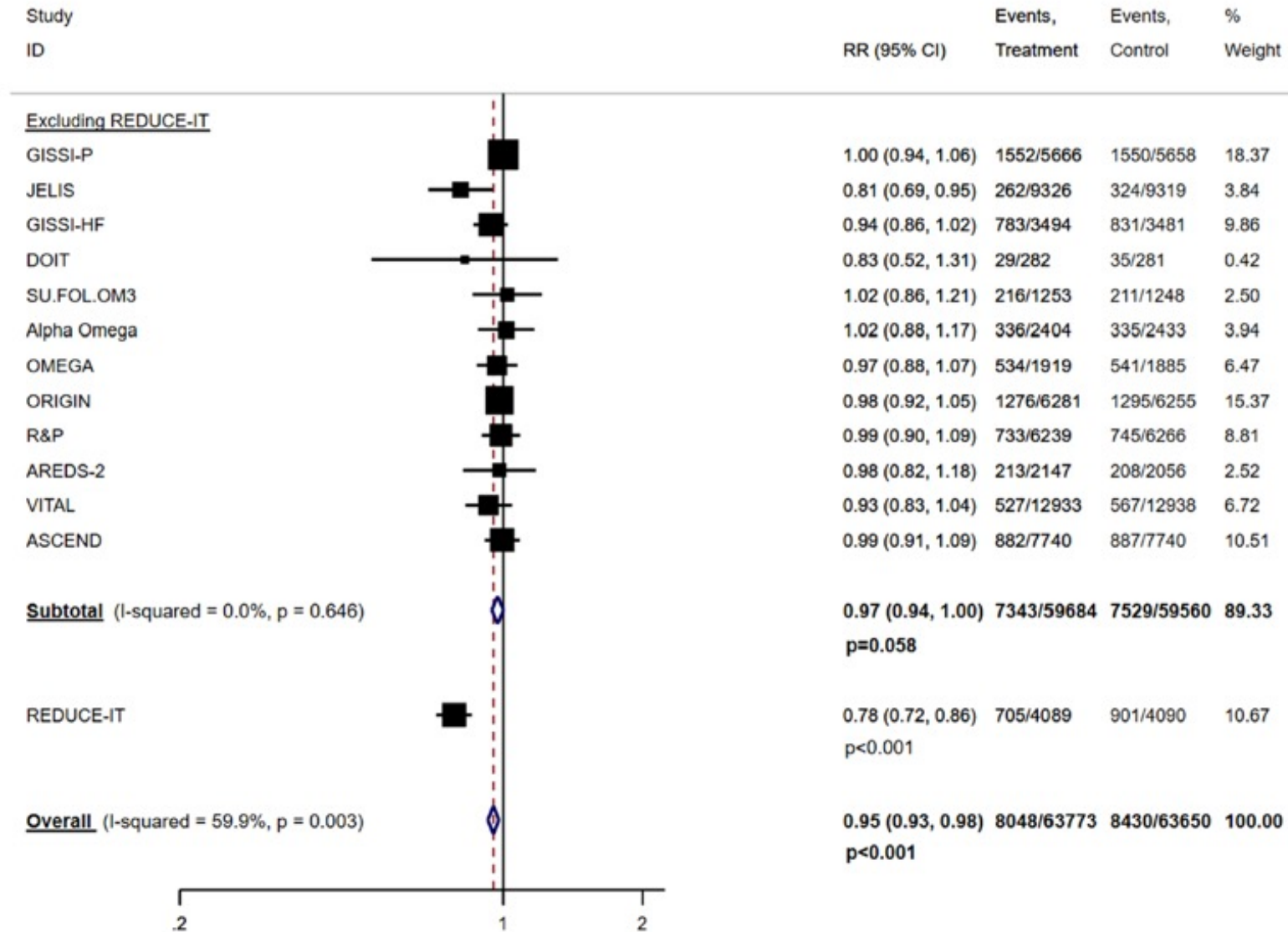
c

Total CHD



c

Major vascular events



Conclusions

- La méta-analyse intégrant les données de 13 ECR, y compris 3 grands essais récents, suggère que la supplémentation en oméga-3 marins est associée à un risque plus faible d'infarctus du myocarde, de maladie coronarienne totale, de maladie cardiovasculaire totale et de décès par CHD ou CVD.
- De telles associations inverses peuvent être particulièrement évidentes à des doses plus élevées de supplémentation en oméga-3 marins.

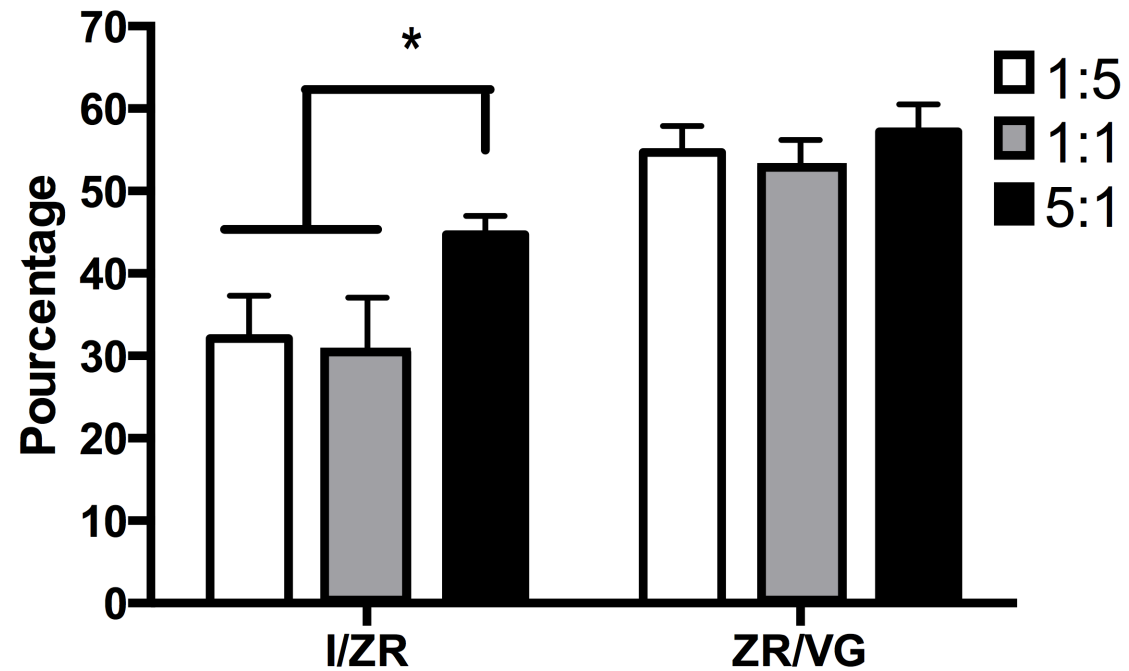
Étude Cochrane

- **Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease**
- 2018 (112 059 sujets), 79 ECR: Des preuves de qualité moyenne et élevée suggèrent que l'augmentation de l'EPA et du DHA **a peu ou pas d'effet** sur la mortalité ou la santé cardiovasculaire (preuves provenant principalement d'essais sur les suppléments)
- 2020 (162 796 sujets), 86 ECR: Des preuves de certitude modérée et faible suggèrent que l'augmentation des acides gras oméga-3 à longue chaîne **réduit légèrement** le risque de mortalité et d'événements de maladie coronarienne, et réduit les triglycérides sériques (preuves provenant principalement d'essais sur les suppléments)

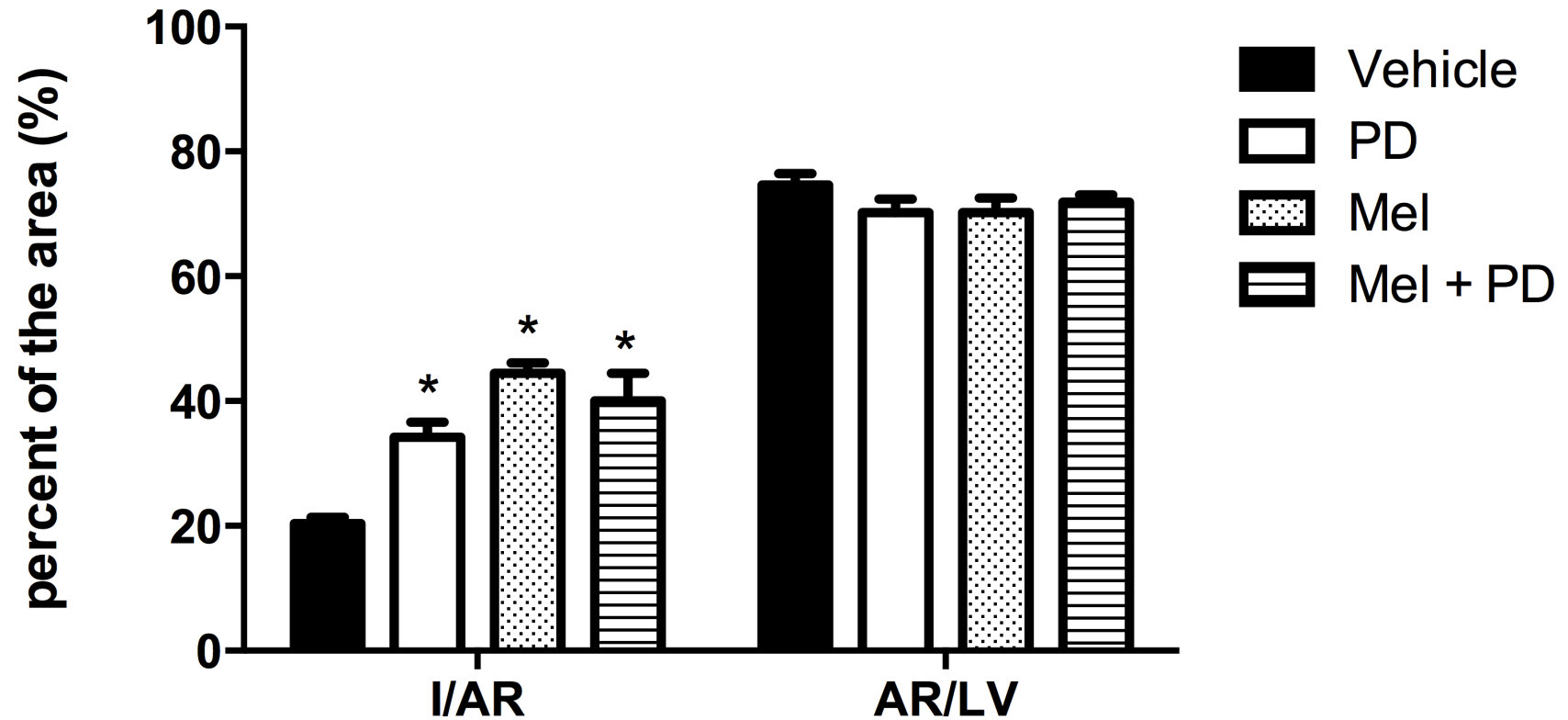
Pistes de solutions

- Médicaments (statines, aspirine)
- Qualité de vie
- Diète (beaucoup d'oméga-6?)
- Activité physique
- EPA + DHA :est-ce meilleur?

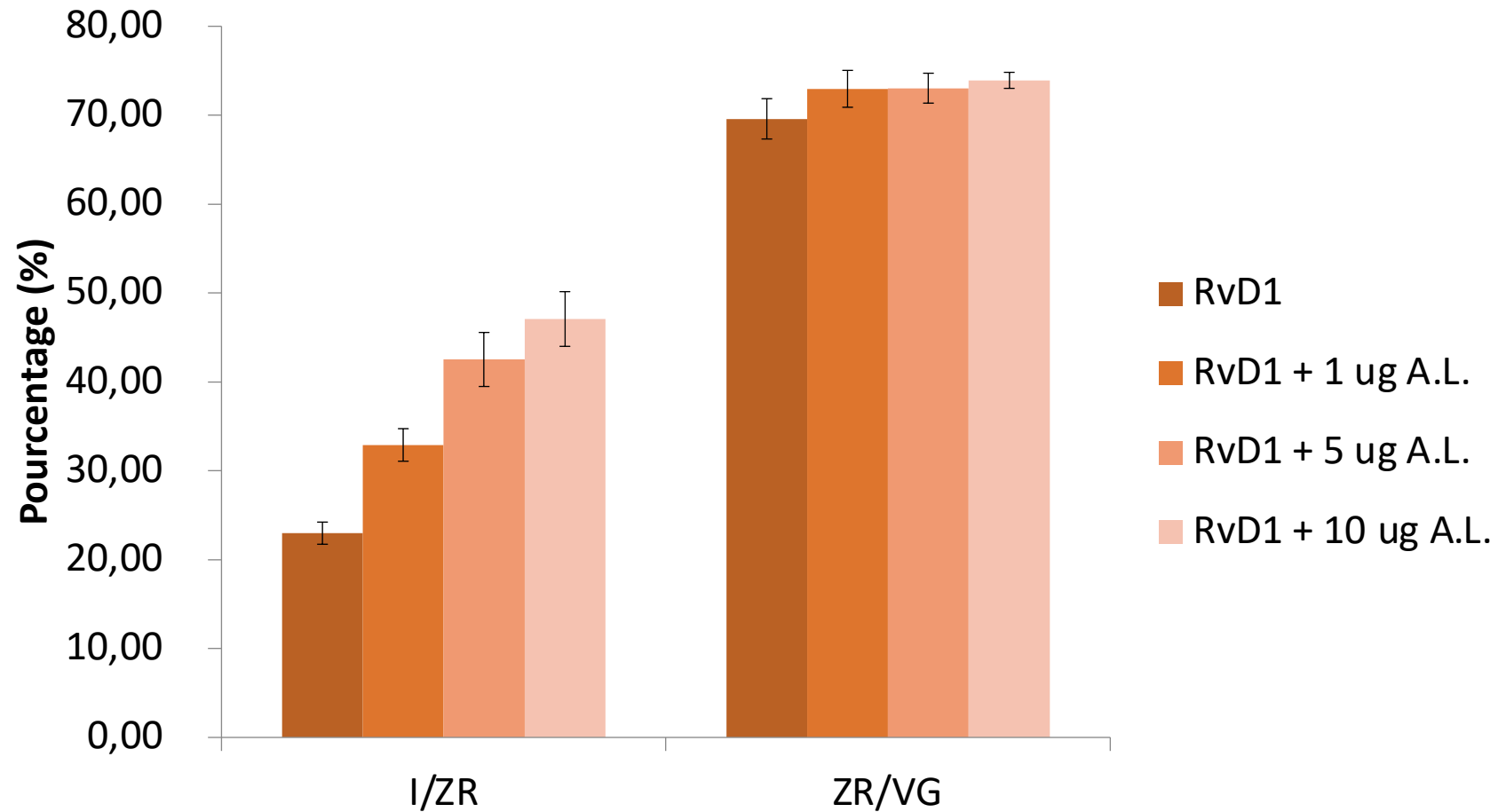
Rappel: il y a une compétition entre les oméga-3 et les oméga-6



Oméga-3 et Résolvine



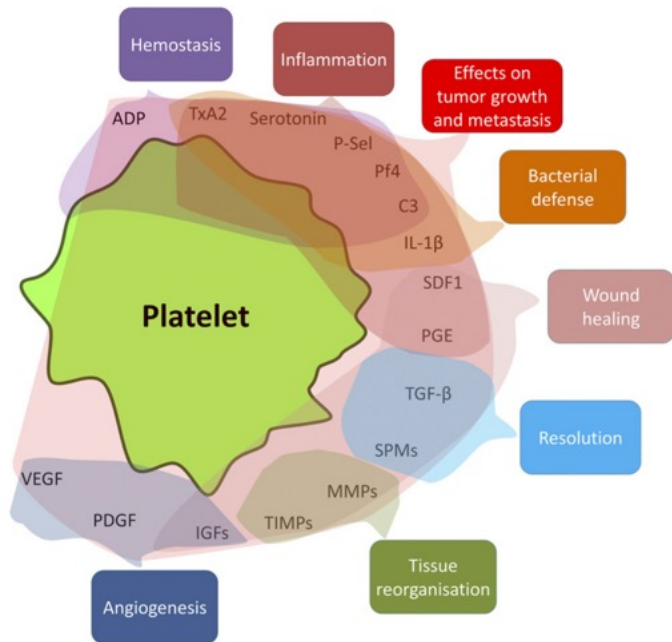
Oméga-3 et oméga-6



Que faut-il retenir?

- Les acides gras oméga-3 ont plusieurs effets (potentiels) cardioprotecteurs (*in vitro* et *in vivo*).
- Que la plupart des études individuelles ne démontrent qu'un petit effet, souvent non significatif avec REDUCE-IT.
- Les méta-analyses suggèrent un léger effet cardioprotecteur des acides gras oméga-3

Plaquettes et résolvines



Stimulation des plaquettes par Maresine 1

Diminution des médiateurs proinflammatoires libérés mais augmentation de l'agrégation plaquettaire induite par ADP et l'étalement des plaquettes sur le fibrinogène

EPA + DHA

