

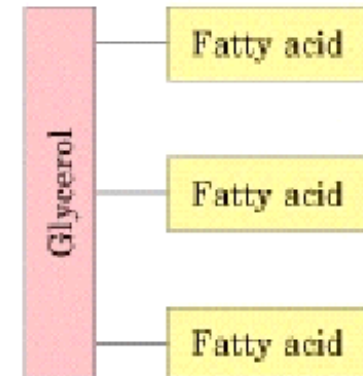
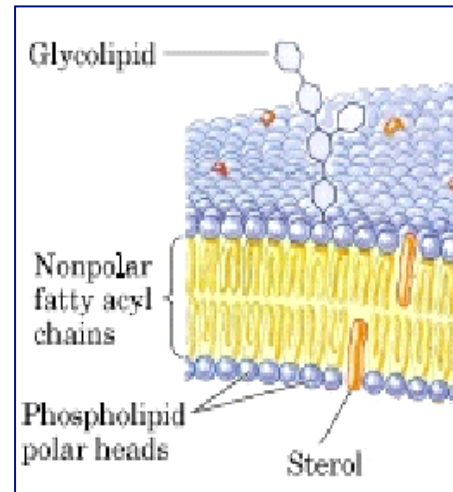
Rôles des acides gras ω -3: aspects cliniques

Pr Nicolas PAQUOT
CHU Sart-Tilman, ULg

Type de lipides chez l'homme

- **Lipides de réserve : triglycérides**

- **Lipides de structure**



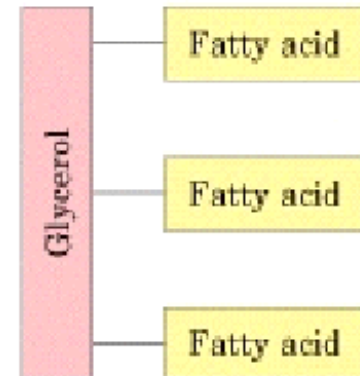
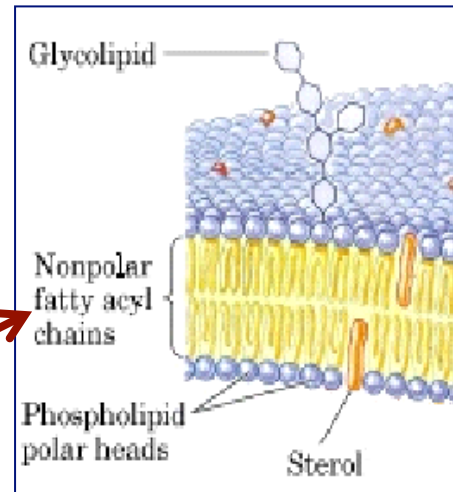
- **Lipides à activité biologique particulière**
 - Messagers intracellulaires (ex : diacylglycérol)
 - Messagers intercellulaires (eicosanoïdes, h. stéroïdiennes)
 - Vitamines liposolubles (A, D, E, K)

Type de lipides chez l'homme

- Lipides de réserve : triglycérides

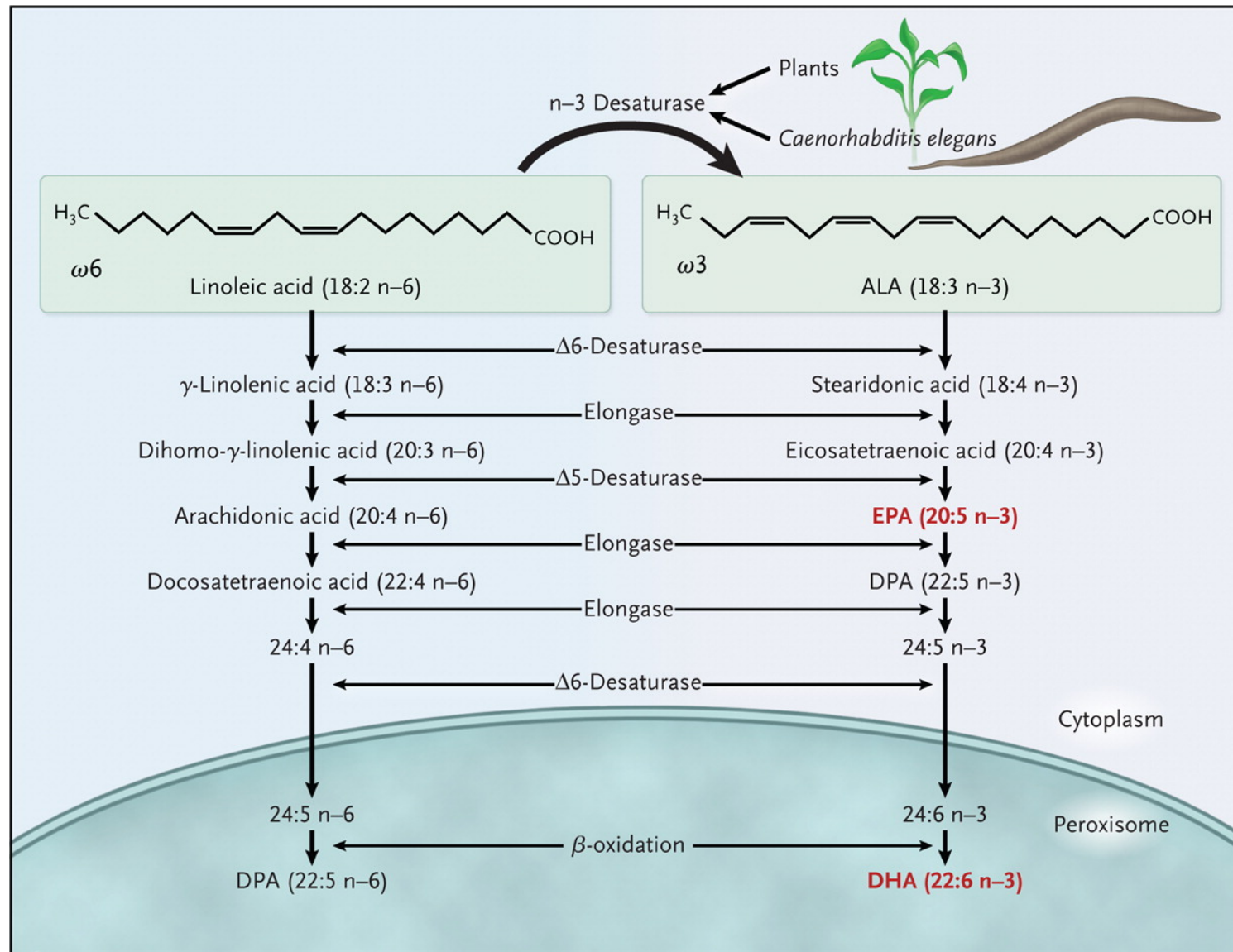
- Lipides de structure

ACIDES GRAS



- Lipides à activité biologique particulière
 - Messagers intracellulaires (ex : diacylglycérol)
 - Messagers intercellulaires (eicosanoïdes, h. stéroïdiennes)
 - Vitamines liposolubles (A, D, E, K)

Chemical Structure and Pathway of Conversion of Linoleic and Alpha-Linolenic Acid (ALA) into Longer Derivatives (Long-Chain, or Highly Unsaturated Polyunsaturated Fatty Acids).



De Caterina R. N Engl J Med 2011;364:2439-2450.

Acides gras polyinsaturés n-3 et n-6

- Acides gras essentiels
 - Incorporés ds membranes (glycérophospholipides)
- Déficit
 - Rashes desquamants et dermatoses hyperkératosiques
- Apport minimal
 - n-6 = 1 % et n-3 = 0,2 % d'un apport équilibré
- Apport acceptable
 - EPA et DHA = 0,25 à 2 g/jour
- Rôles biologiques
 - Production médiateurs bioactifs
 - Effets directs sur canaux ioniques
 - Effets directs au niveau de la membrane

ω - 6

Ac. linoléique



GLA

(Ac. γ linolénique)



DGLA

(Ac. Dihomo - γ linolénique)

Prostaglandines E 1



Ac. Arachidonique

Prostaglandines E 2

Thromboxanes

Leucotriènes



Inflammation

Agrégation

Vasoconstriction

ω - 3

Ac. α - linolénique



EPA

(Ac. eicosapentanoïque)



DHA

(Ac. Docosahexaénoïque)

Prostaglandines E 3



Anti - inflam.

Anti - agrég.

Vasodilatation

US Mortality

Heart disease: 652,091

Cancer: 559,312

Stroke (cerebrovascular diseases): 143,579

Chronic lower respiratory diseases: 130,933

Accidents (unintentional injuries): 117,809

Diabetes: 75,119

Alzheimer's disease: 71,599

Influenza/Pneumonia: 63,001

**Nephritis, nephrotic syndrome, and nephrosis:
43,901**

Septicemia: 34,136

Les acides gras ω -3: études épidémiologiques

- 1976: haute consommation **huiles de poisson** (15g/j !) réduit mortalité cardiovasculaire (Inuits du Groenland)
- Confirmations
 - Canada (Nord), Alaska, Japon, Chine
- **25 études, 280.000 patients:** relation **inverse** consommation de poissons et **morbi-mortalité** coronarienne
 - Circulation 2002;106:2747-57
- **Relation inverse** entre AG n-3 plasmatiques et mortalité cardiovasculaire et mortalité totale

Les acides gras ω -3: études cliniques

Prévention secondaire

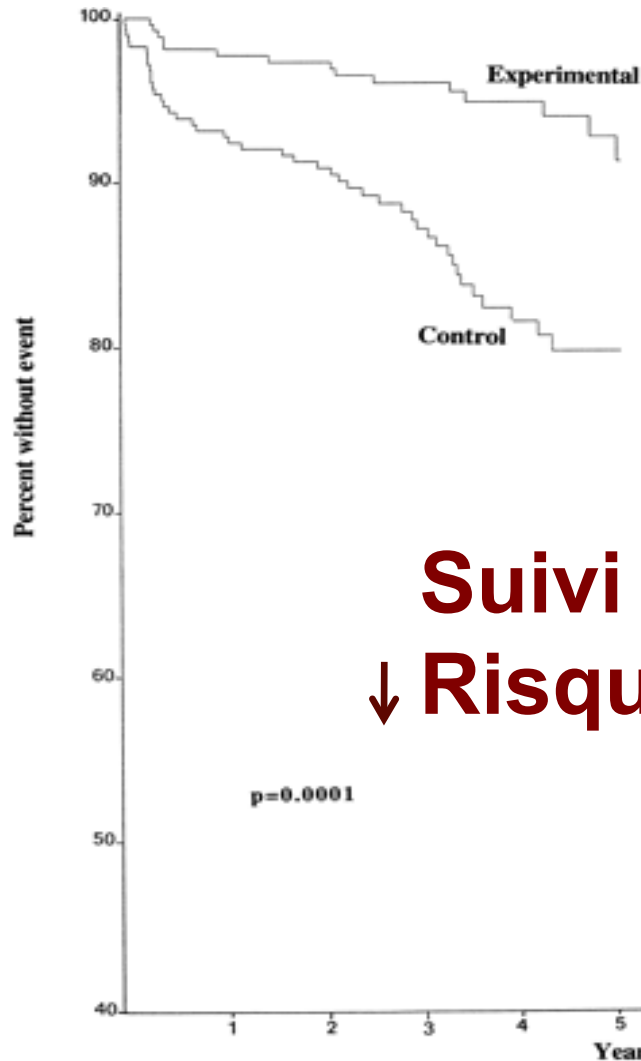
- Etude DART Lancet 1987;2:757-61
 - Influence de l'alimentation (poisson) sur mortalité (-29 %)
- Etude GISSI Lancet 1999;354:447-55
 - 11.324 patients inclus dans 3 mois après infarctus myocarde
 - **1 g AGPI n-3** pendant 3,5 ans (2836 patients)
 - Réduction de la mortalité toute cause (-20 %) et cardiovasculaire (**mort subite: - 45 % !**)
 - Effets **rapides** (après 3-4 mois !)
 - Etude **ouverte** (dropout de 25 %)

Effets anti-arythmiques des oméga-3: mécanismes impliqués

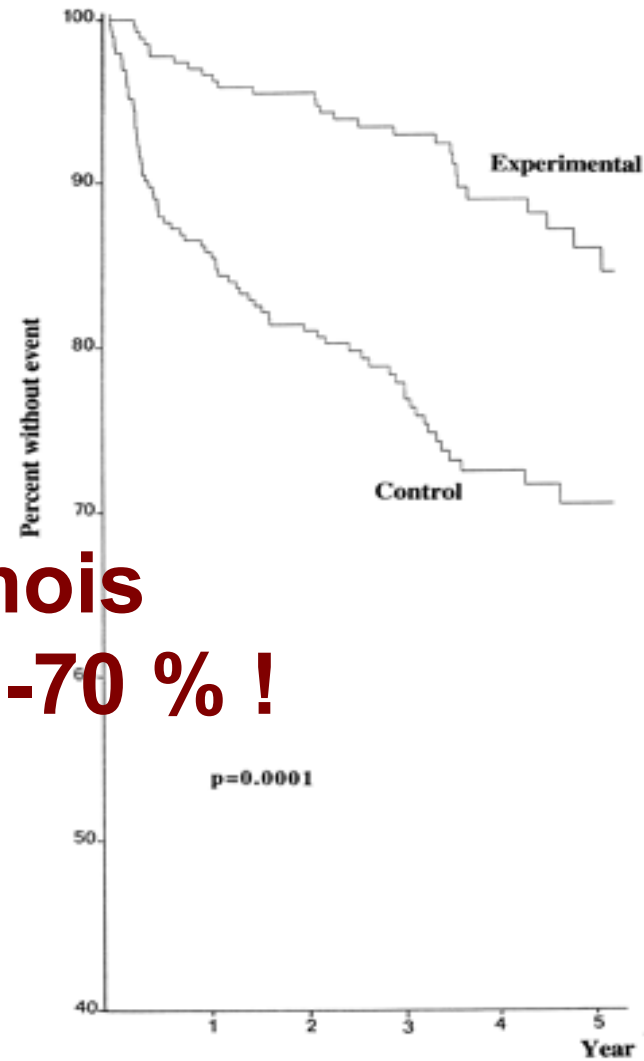
- Modulations des canaux ioniques (sodium, potassium, calcium)
- Inhibition de la formation de thromboxane
- Effets bénéfiques sur la variabilité de la fréquence cardiaque
- Effets indirects:
 - Diminuent la concentration des AG dans le plasma et les membranes (propriétés pro-arythmogènes)

Effet du régime méditerranéen en prévention secondaire (étude de Lyon)

Lancet 1994;99:779-85



Cumulative survival without nonfatal infarction



Cumulative survival without nonfatal infarction and without major secondary end points

Suivi de 46 mois
↓ Risque de 50-70 % !

Résumé des études randomisées, contrôlées avec régime méditerranéen

Summary of Randomized, Controlled Trials with Mediterranean-Style Diets*

Study	Patients Enrolled	Follow-Up Time	Control Diet	Experimental Diet	Results
DART	2,033 Post-MI men	2 yrs	No dietary advice	Fatty fish twice per week with goal of 500–800 mg/day of N-3 fatty acids	29% reduction in all-cause mortality, 27% decrease in fatal MI
Indian Experiment of Infarct Survival	360 Post-acute MI	1 yr	Placebo	EPA supplement or ALA supplement	EPA: 50% decrease in cardiac death, 48% decrease in nonfatal MI ALA: 40% decrease in cardiac events
Lyon Diet Heart	605 Post-MI	46 months	Prudent Western-style diet	Mediterranean diet rich in fish, fruits, vegetables, and ALA margarine	68% decrease in cardiac death and nonfatal MI; protective effects lasted >4 years
Indo-Mediterranean Diet	1,000	2 yrs	Step I NCEP	Mediterranean style (fruits, grains, vegetables, mustard seed or soy bean oil, and walnuts)	Significant reduction in sudden cardiac death and nonfatal MI
GISSI-Prevenzione	11,324 Post-MI	3.5 yrs	Placebo	1 g/day omega-3 fatty acid fish-oil supplements	20% decrease in mortality, 30% decrease in CV deaths, 46% decrease in sudden deaths

* This table summarizes five randomized, controlled trials investigating the Mediterranean-style diet. The table lists the number of patients randomized, the length of follow-up, the control diet in study, the experimental diet, and the results of the study.

ALA = alpha-linolenic acid; CV = cardiovascular; EPA = eicosapentaenoic acid; MI = myocardial infarction; NCEP = National Cholesterol Education Program.

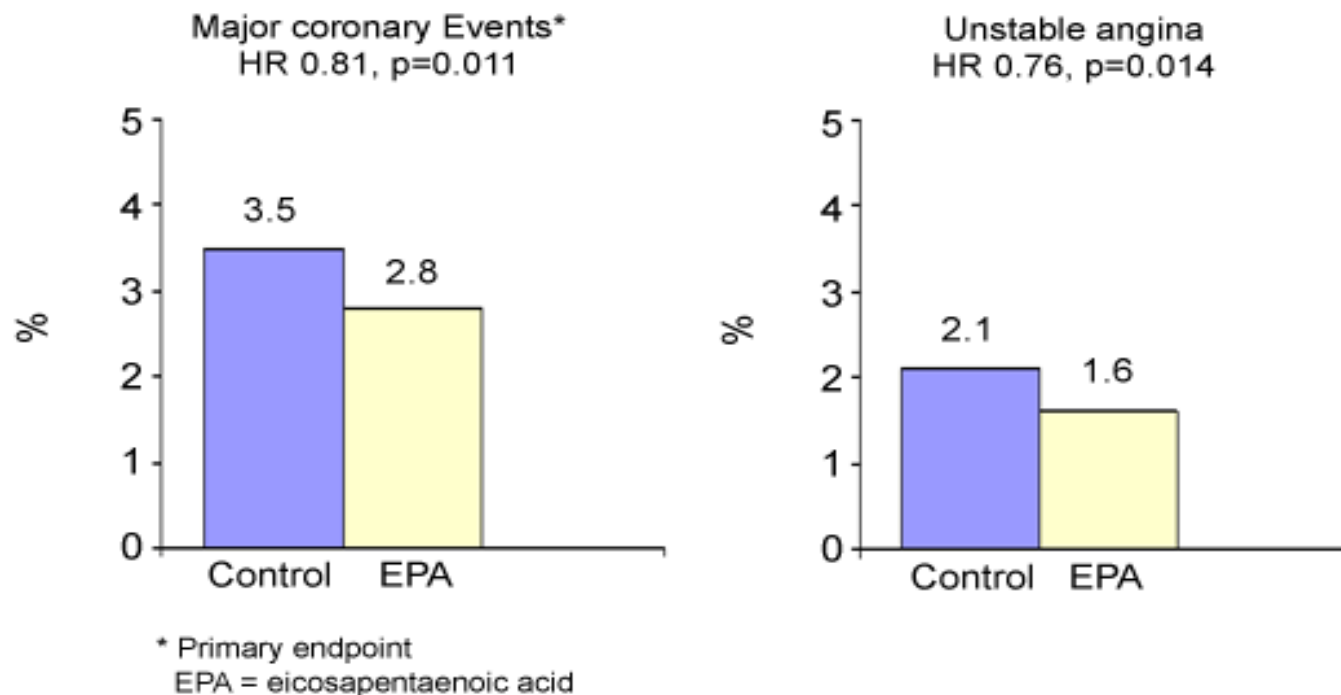
The Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS)

Lancet 2007;369:1090-8

- Etude prospective, randomisée
- 18.645 patients avec hypercholestérolémie (≥ 250 mg/dl)
 - LDL-C basal: 181 mg/dl
- Suivi moyen de 4,6 ans
- Statine et Statine + EPA (1,8 g/jour)
- Bilan lipidique en fin d'étude
 - Pas de différence HDL-C et LDL-C entre 2 groupes

The Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS)

The Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS)



-19 % d'évènements principaux

Pas effet sur mort subite (apport de base élevé en n-3 ?)

GISSI Heart Failure Study

Lancet 2008;372:1223-30

- Randomisée, double aveugle, placebo-contrôle
 - 3494 traités vs 3481 placebo
- Patients insuffisance cardiaque (II, III, IV)
 - Risque élevé de mort subite
- 1g n-3 pendant 3,9 ans
- - 9 % de mortalité, - 8 % admission CV
 - 59 patients traités/3,9 ans pour éviter 1 décès
 - 44 patients traités pour éviter une admission CV
- Rosuvastatine: étude négative !!

Recommandations

- AHA (Circulation 2003)
 - Adultes: manger du poisson 2 x / semaine
 - Coronaropathie: 1 g EPA/DHA / jour
 - Hypertriglycémie: 2 à 4 g /jour

Sources d'acides gras oméga-3

- Acide alpha-linolénique
 - Acides gras essentiel
 - Graines de lin, huiles végétales (colza, noix, soja, lin), noix, légumes verts, gibier
 - Consommation: 1 à 3 g/j

Sources d'acides gras oméga-3

- EPA, DHA
 - Acides gras semi-essentiels
 - Huiles de poisson: poissons gras des mers froides (hareng, maquereau, saumon, truite, thon)
 - Consommation: 0 à 2 g/j selon la population
 - Poisson 2 x/semaine

Apports recommandés en lipides chez l'adulte (CSS)

	en % de l'apport énégetique	Pour 2000 Kcal
Lipides totaux	< 30	< 67 g
Acides gras saturés (AGS)	< 10	< 22 g
AG Mono insaturés (AGMI)	> 10	> 22 g
AG Poly Insaturés (AGPI)	5,3 - 10	12 à 22 g
AGPI n-6	4 - 8	9 à 18 g
Acide Linoléique (AL)	> 2	> 4,4 g
Acide Arachidonique (AA)	-	-
AGPI n-3	1,3 - 2	2,9 à 4,4 g
Acide alpha lionlénique (ALA)	>1	> 2,2 g
Acides eïcosapentaénoïque (EPA)+	> 0,3	> 0,67 g
Acides docosahéxaénoïque (DHA)		
AG trans	< 1	< 2,2 g
Cholestérol	< 300 mg/jour	< 300 mg

Comment mettre en application les recommandations nutritionnelles ?

- Oméga-3 d'origine végétale
 - 1 cuillère à soupe d'huile de colza: 0,91 g d'ALA
 - 20 g de noix: 1,5 g d'ALA
 - 200 g de chou vert: 0,7 g d'ALA
- Oméga-3 d'origine marine
 - 150 g de poisson maigre: $\pm$ 0,400 g d'oméga-3
 - 150 g de poisson mi-gras: $\pm$ 0,850 g d'oméga-3
 - 150 g de poisson gras: $\pm$ 3,4 g d'oméga-3

TABLE 4. Risk for Side Effects From Ingestion of Omega-3 Fatty Acids

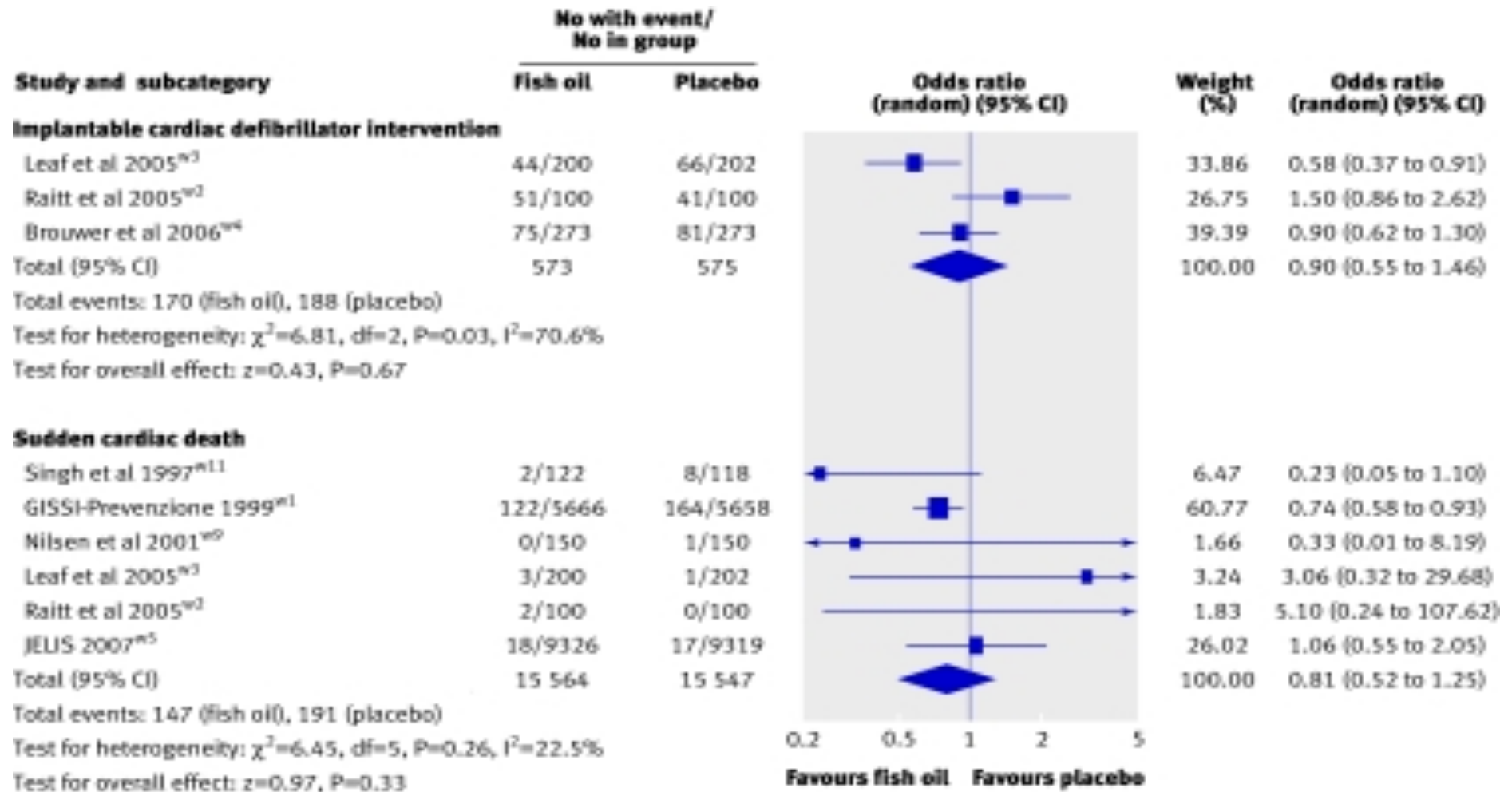
	Gastrointestinal Upset	Clinical Bleeding	Fishy Aftertaste	Worsening Glycemia*	Rise in LDL-C†
Up to 1 g/d	Very low	Very low	Low	Very low	Very low
1 to 3 g/d	Moderate	Very low	Moderate	Low	Moderate
>3 g/d	Moderate	Low	Likely	Moderate	Likely

*Usually only in patients with impaired glucose tolerance and diabetes.

†Usually only in patients with hypertriglyceridemia.

Effect of fish oil an arrhythmias and mortality: systematic review

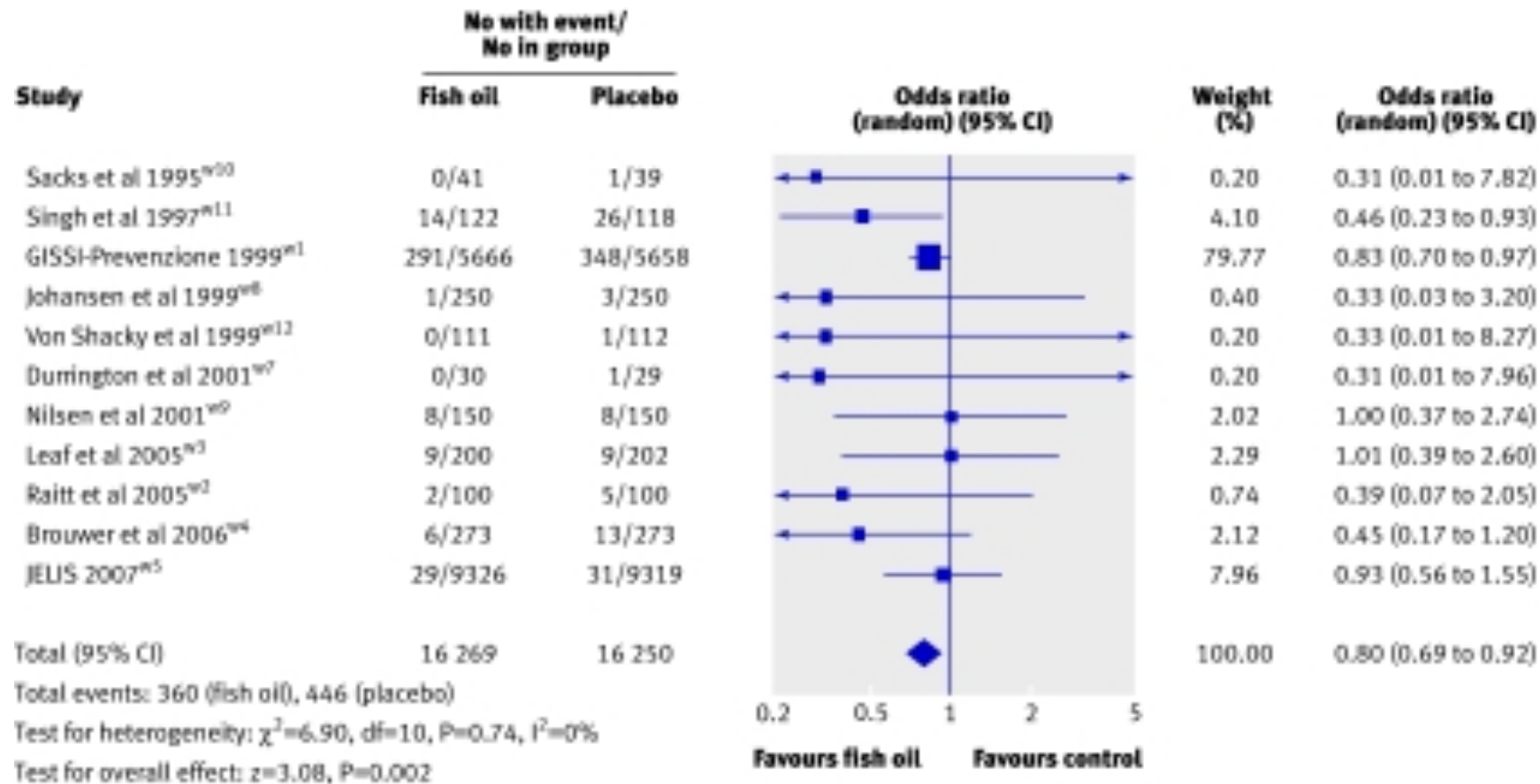
BMJ 2008;337:a2931



Effect of fish oil on appropriate implantable cardiac defibrillator intervention and sudden cardiac death

Effect of fish oil an arrhythmias and mortality: systematic review

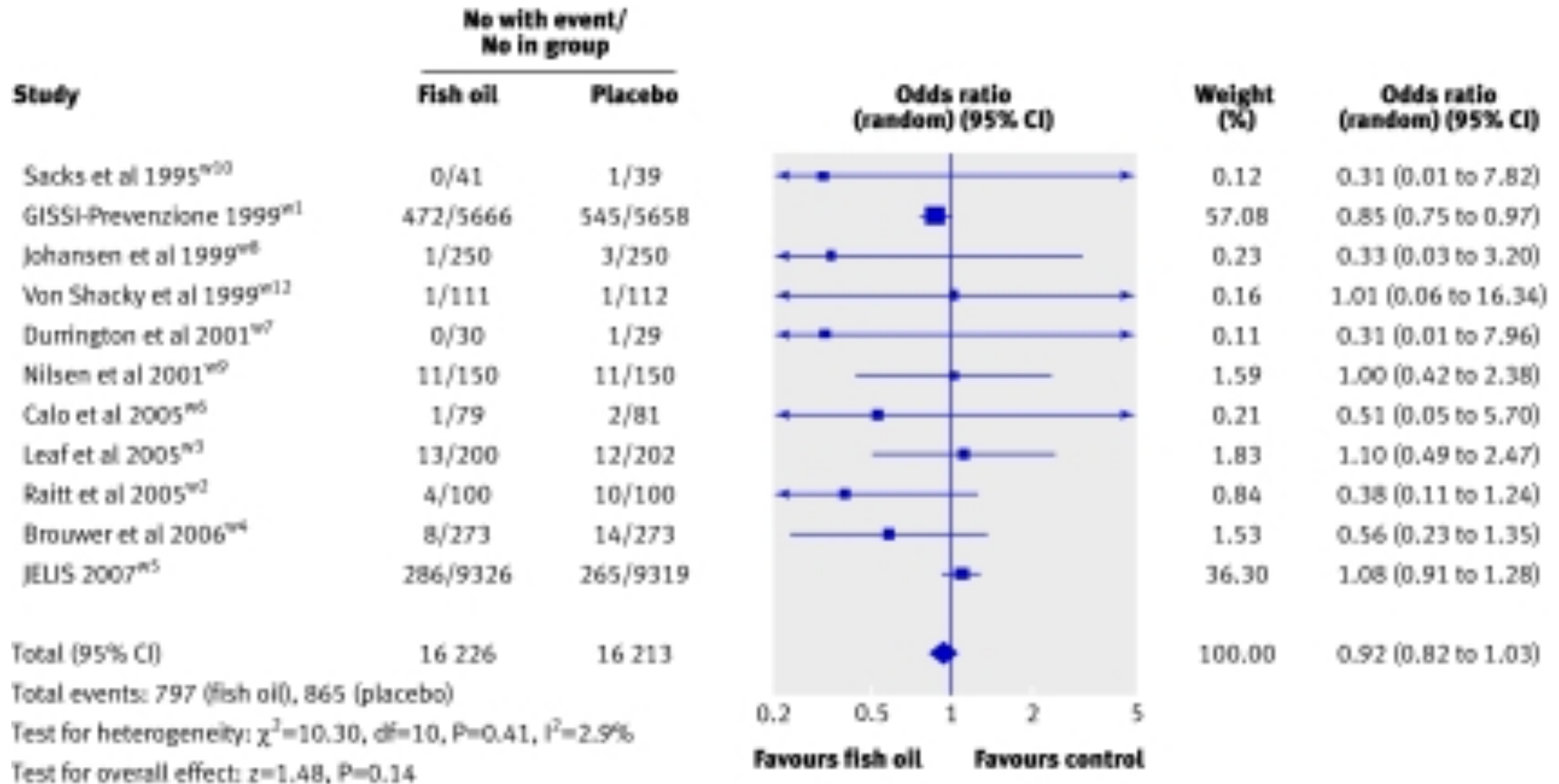
BMJ 2008;337:a2931



Effect of fish oil on death from cardiac causes

Effect of fish oil an arrhythmias and mortality: systematic review

BMJ 2008;337:a2931



Effect of fish oil on all cause mortality

Effect of fish oil an arrhythmias and mortality: systematic review

BMJ 2008;337:a2931

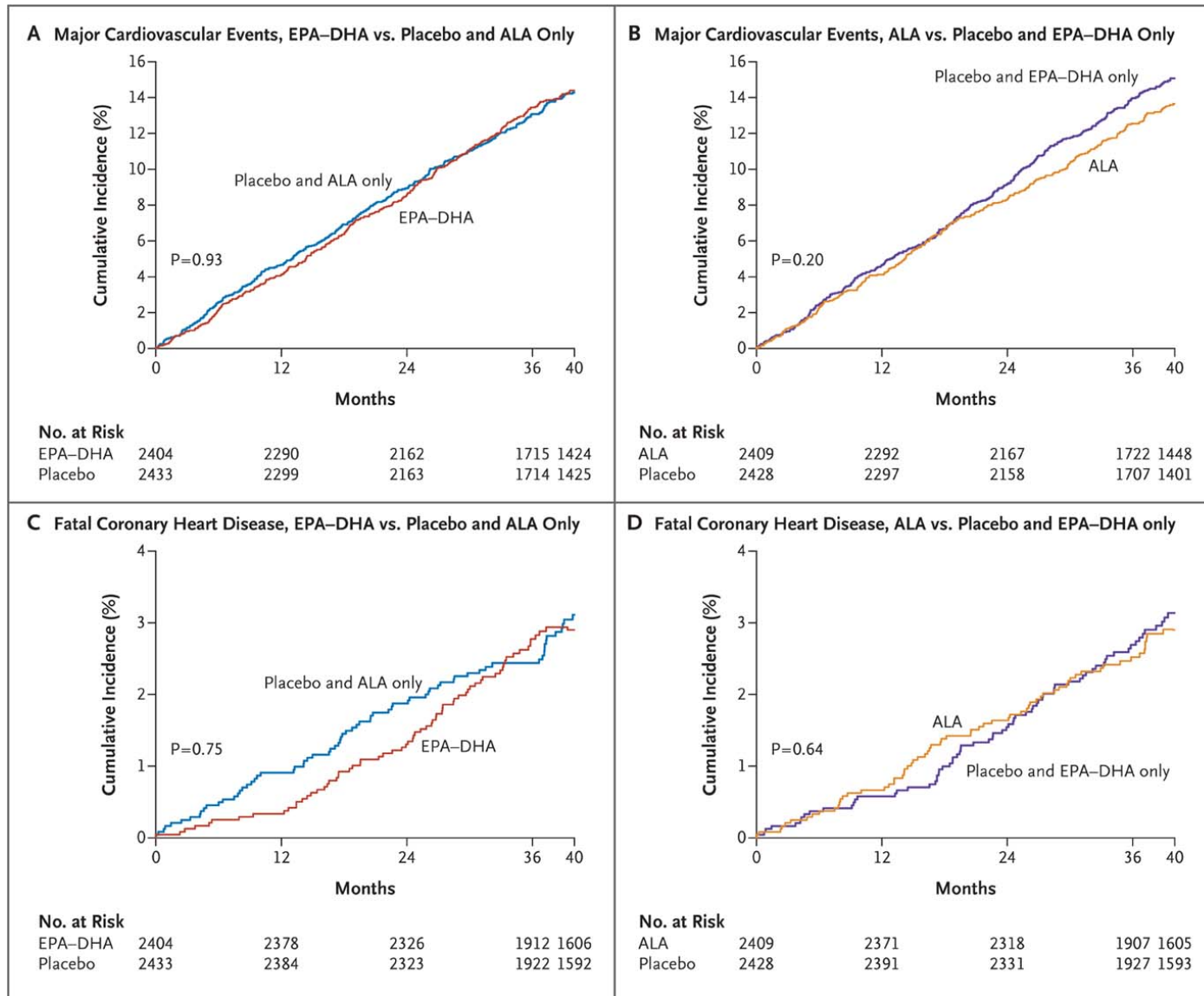
- Pas d'effet favorable sur arythmie ni sur la mortalité toute cause
- Effet favorable sur mortalité cardiaque
- Effet modéré: NNT= 189 patients

n–3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction

Daan Kromhout, et al. N Engl J Med 2010; 363:2015-2026

- Multicenter, randomised, double-blind, **placebo-controlled trial**
 - 4837 patients, 60 - 80 years (78% men)
- **Myocardial infarction** and receiving **state-of-the-art** antihypertensive, antithrombotic, and lipid-modifying therapy
- **40 months** one of four trial margarines:
 - a margarine supplemented with a combination of **EPA and DHA** (with a targeted additional daily intake of 400 mg of EPA–DHA)
 - a margarine supplemented with **ALA** (with a targeted additional daily intake of 2 g of ALA)
 - a margarine supplemented with **EPA–DHA and ALA**
 - a **placebo** margarine
- The primary end point: **major cardiovascular events** (fatal and nonfatal cardiovascular events and cardiac interventions)

Kaplan–Meier Curves for Primary and Secondary End Points



n–3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction

Daan Kromhout, et al. N Engl J Med 2010; 363:2015-2026

- Apport additionnel de 376 mg EPA-DHA ou 1,9 g ALA **ne réduit pas évènements CV** après infarctus myocarde
- Différences avec GISSI et JELIS
 - Âge, sexe, instauration du traitement n-3
 - Traitement cardioprotecteur
 - Statines: 5% au départ ds GISSI vs 85 % ici
 - Mortalité plus élevée dans GISSI
 - EPA/DHA: inefficace chez patient stabilisé et à relativement faible risque de récidence

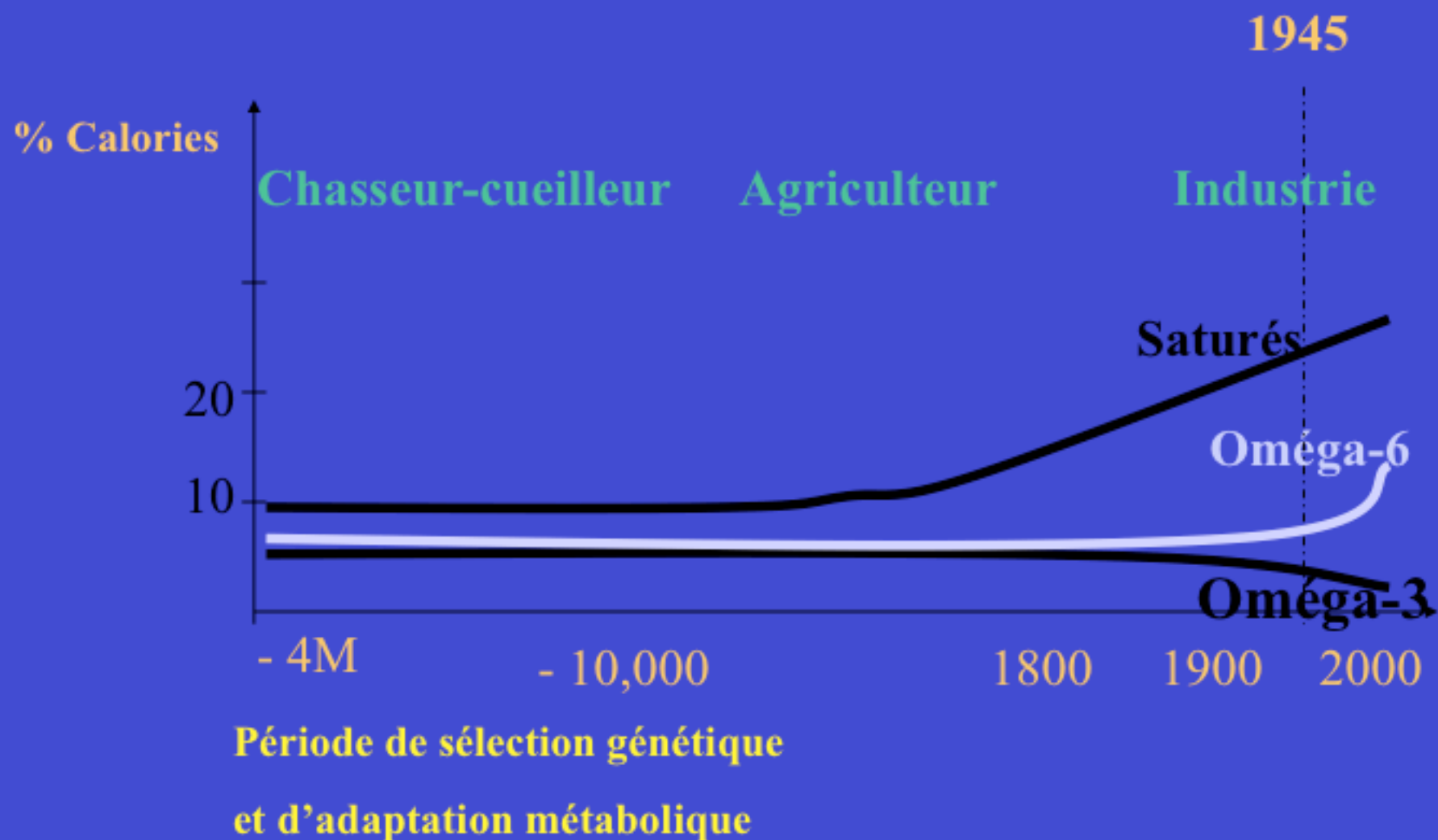
Recommendations

- AHA (Circulation 2003)
 - Adultes: manger du poisson 2 x / semaine
 - Coronaropathie: 1 g EPA/DHA / jour
 - Hypertriglycémie: 2 à 4 g /jour
- 2007 (Circulation)
 - That omega-3 fatty acids have an impact on the fundamental elements ...of cardiac electric activity is now indisputable. However, the translation of this understanding into evidence-based public policy guidelines that can decrease the incidence of arrhythmias and SCD still requires significant additional efforts.

EPA, DHA ou ALA

- Effets initialement attribués à EPA
- DHA
 - S'accumule plus dans l'organisme que EPA
 - Effets biologiques comparables
- ALA: propriété indépendantes ?

Evolution du rapport ω -6 / ω -3 dans notre alimentation



Alimentation et rapport n-6 / n-3

- Effets néfastes d'un apport accru en n-6 ?
 - Études épidémio montrent l'inverse
- Effets favorables d'une diminution des n-6 sans modifier AG saturés ou n-3
 - Pas démontré
- Effet des n-3 dépend du niveau de départ
 - Etude JELIS (pas de réduction mort subite)

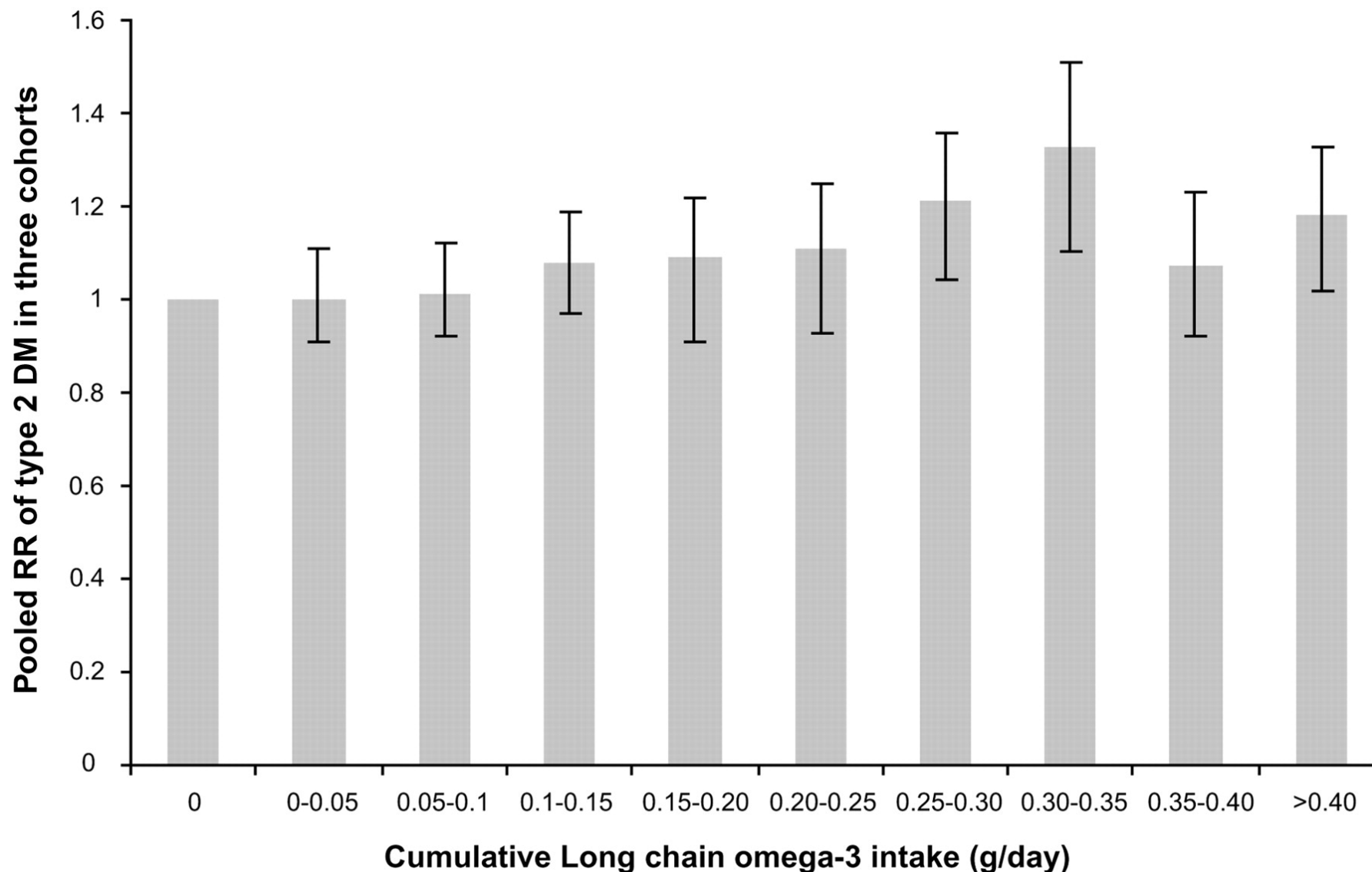
n-3 et contaminants

- Facile à contrôler dans préparation pharmaceutique
- Contaminants: implications nutritionnelles
 - Exposition à long terme au Hg: augmente risque CV
- Actuellement, le bénéfice semble l'emporter sur le risque

EPA et DHA

- Effets potentiels d'une supplémentation
 - > 12 revues (Cochrane Database)
 - Enfants prématurés et à terme
 - Traitement adjuvant
 - Diabète de type 2
 - Maladies cardiovasculaires
 - Cachexie du cancer
 - Maladie de Cröhn
 - RCUH
 - Cystic fibrosis
 - Claudication intermittente
 - Maladie bipolaire
 - SEP
 - Post-transplantation rénale

Long-chain omega-3 fatty acid intake and pooled multivariate relative risks (RR) of type 2 diabetes mellitus (DM) in cohorts of women and men.



EPA et DHA

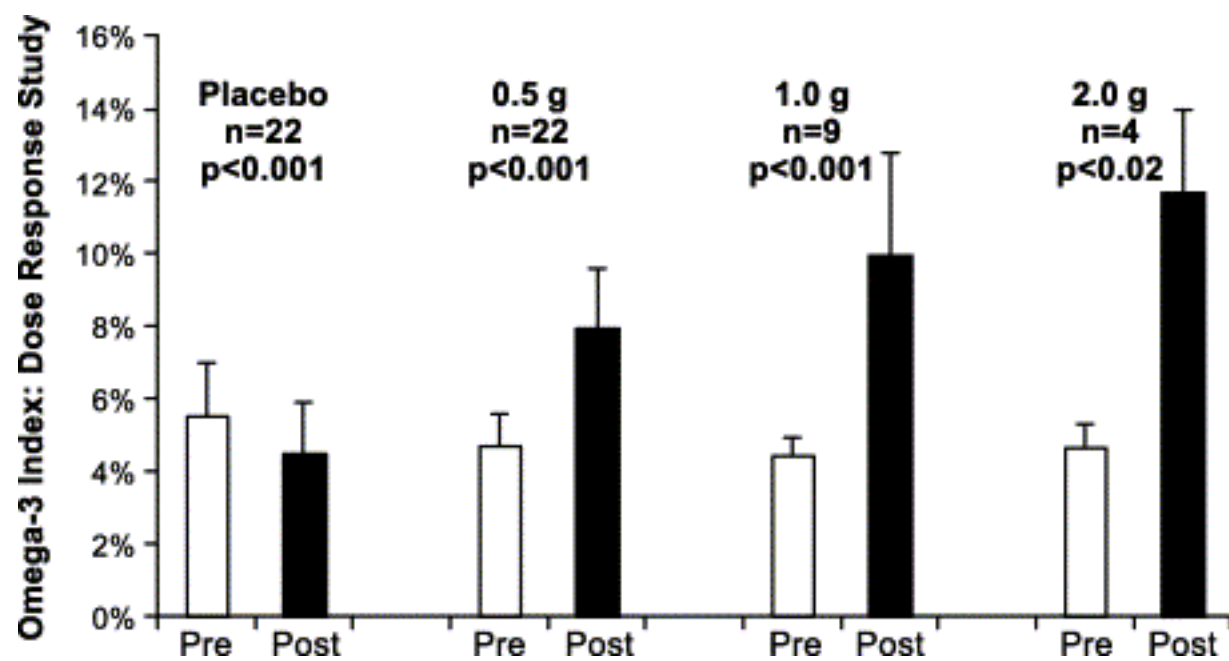
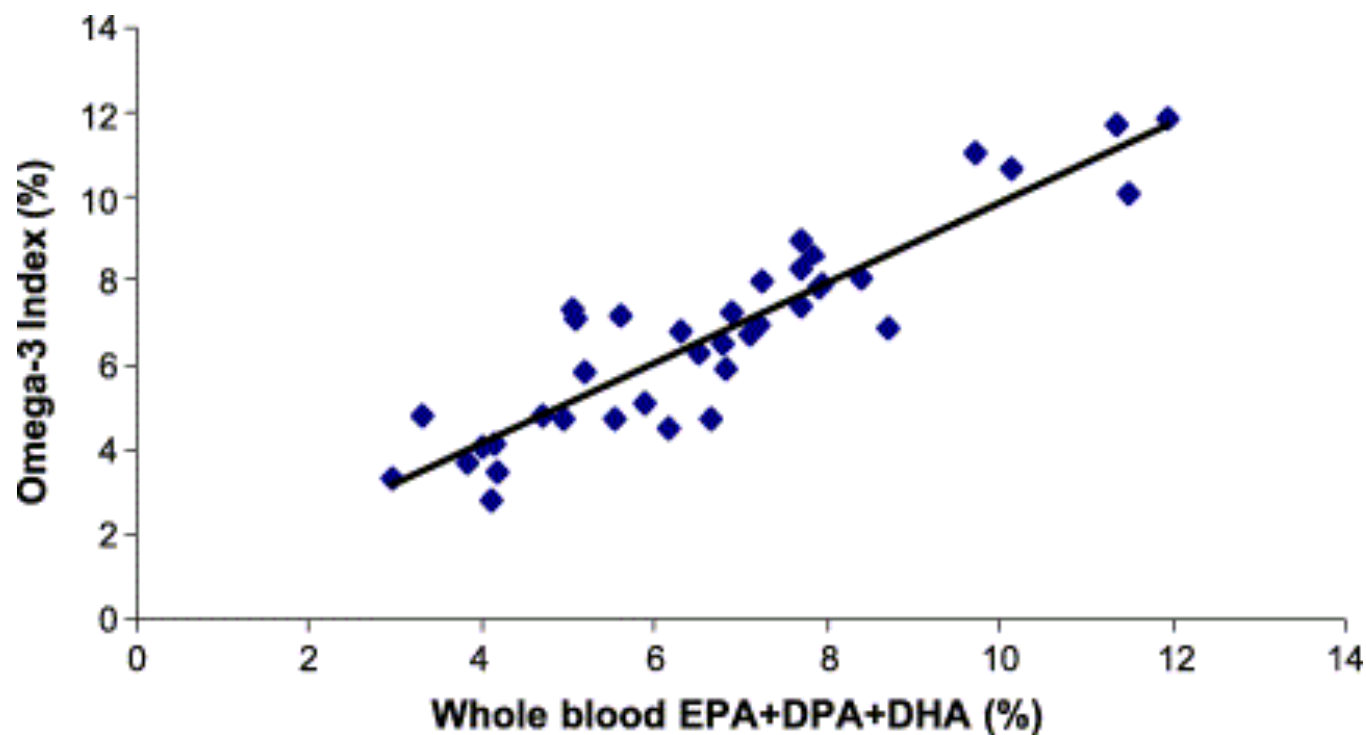
- Effets d'une supplémentation
 - Effets **potentiellement favorables** mais données complémentaires nécessaires
 - Absence d'un **biomarqueur** reconnu qui refléterait augmentation du statut ω 3 en réponse à une supplémentation
 - Études négatives (absence de changements fonctionnels)
 - Hypothèse erronée
 - Manque d'observance thérapeutique
 - Incapacité de l'intervention diététique à modifier composition en acides gras

INDEX OMEGA-3

- Développement de l'index Oméga-3
 - EPA/DHA dans membrane érythrocytaire
 - Biomarqueur effectif du statut en oméga-3
 - Plus stable que les concentrations plasmatiques
 - Reflet du contenu en oméga-3 de la membrane cardiaque
 - Utilité comme facteur de risque de mortalité coronarienne ?
 - Définir des normes (objectifs thérapeutiques) ?

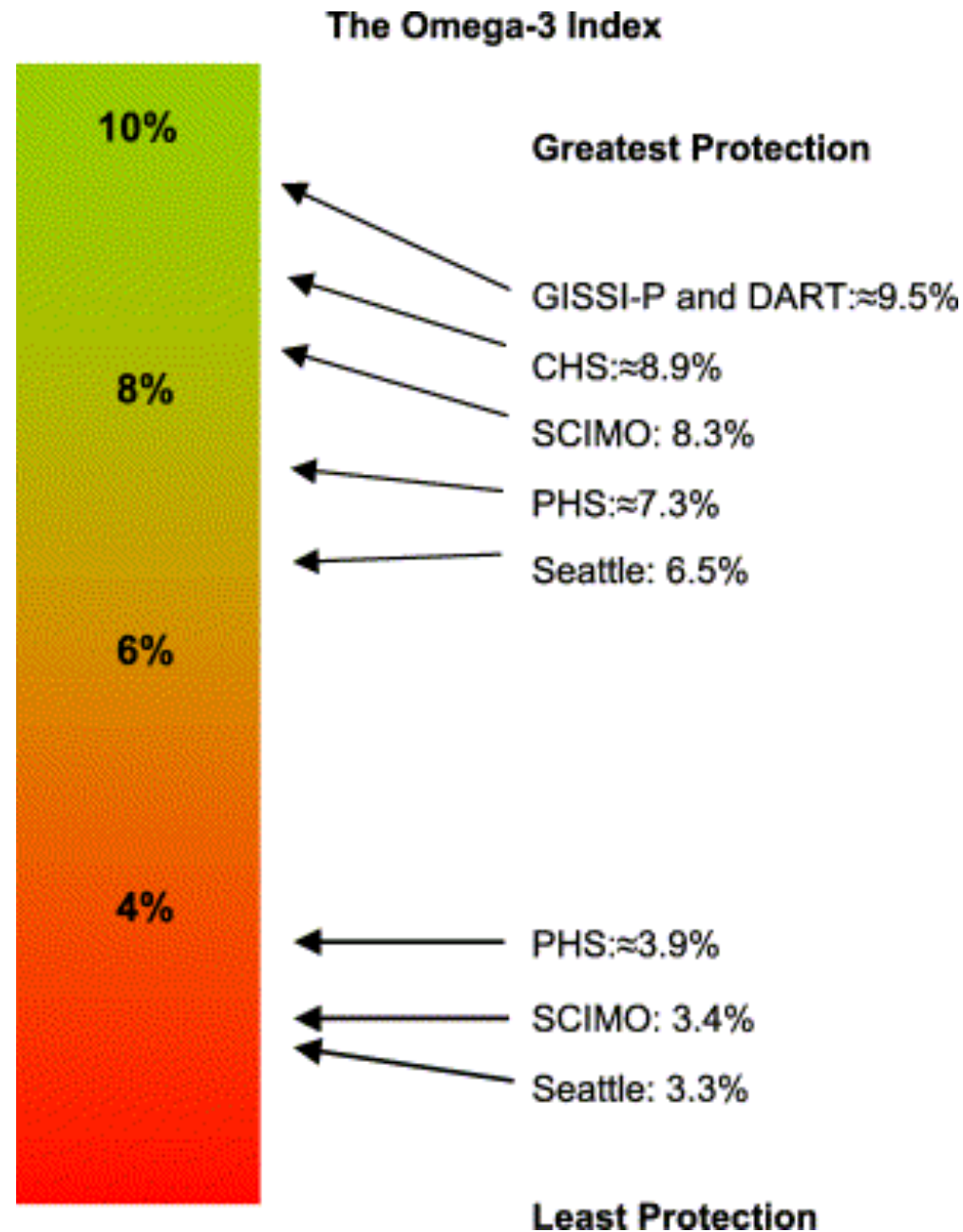
INDEX OMEGA-3

- Développement de l'index Oméga-3
 - EPA/DHA dans membrane érythrocytaire
 - Biomarqueur effectif du statut en oméga-3
 - Plus stable que les concentrations plasmatiques
 - Reflet du contenu en oméga-3 de la membrane cardiaque
 - Utilité comme facteur de risque de mortalité coronarienne ?
 - Définir des normes (objectifs thérapeutiques) ?

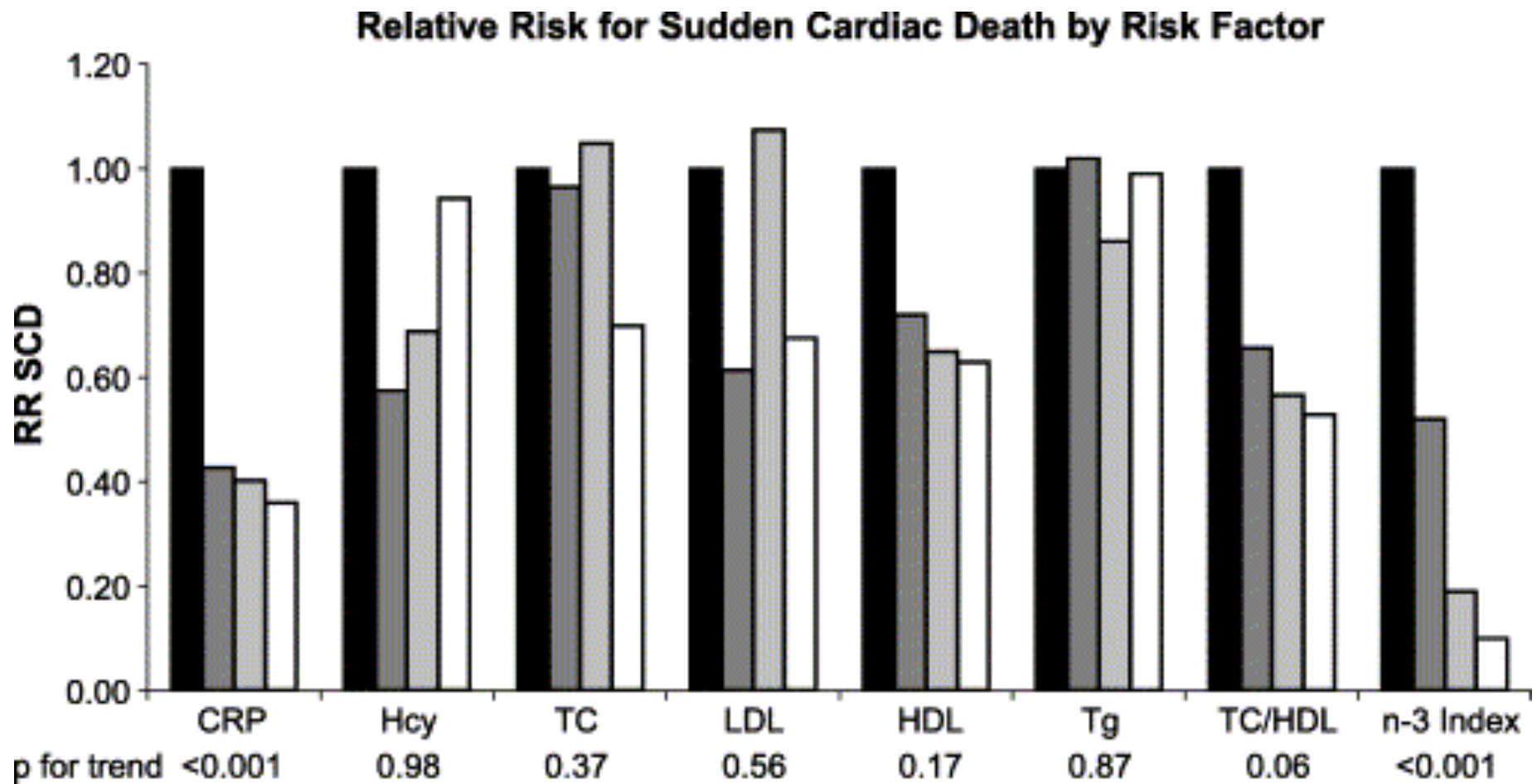


20 semaines

Seuils d'index oméga- 3



Index oméga-3 comparé aux autres facteurs de risque coronarien



Index oméga-3

- Limitations
 - Apport supplémentaire de l'index ?
 - Index de 8 – 10 % à définir par nouvelles études
 - Biomarqueur idéal ? Mesure standardisée
 - Développé par un seul groupe