Folia Pharmacotherapeutica mars 2024

Acides gras oméga-3: plus d'inconvénients que d'avantages?

Diverses méta-analyses montrent un risque accru de fibrillation auriculaire (FA) lors de l'utilisation de préparations à base d'acides gras oméga-3. Par conséquent, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a décidé d'ajouter la FA parmi les effets indésirables fréquents (1-10 %) dans les RCP des médicaments à base d'acides gras oméga-3.
En ce qui concerne l'efficacité des compléments d'acides gras oméga-3 dans le cadre de la prévention cardio-vasculaire, 2 grandes études négatives complémentaires ont été publiées ces dernières années.
Après une nouvelle évaluation de la balance bénéfice-risque, le CBIP maintient sa position: sur base des preuves actuellement disponibles, les compléments d'acides gras oméga-3 actuellement disponibles en Belgique n'ont pas leur place en prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires.

Un apport majoré d'acide gras polyinsaturés (y compris d'acides gras oméga-3 et oméga-6) a un effet positif sur le profil lipidique dans le sang (diminution des VLDL et des triglycérides)[1]. C'est pourquoi la substitution des acides gras saturés et mono-insaturés par des acides gras polyinsaturés dans l'alimentation est proposée par de nombreux experts et guides de pratique clinique en tant que mesure non médicamenteuse visant à influencer positivement le risque cardio-vasculaire[2-4]. En revanche, les guides de pratique clinique ne recommandent pas les compléments d'acides gras oméga-3 (acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHA))[2-4], à l'exception de l'icosapent éthyl (dans les limites de l'étude REDUCE-IT, cf. ultra)[3,4].

L'Agence européenne des médicaments (EMA) met à présent en garde contre un risque accru de fibrillation auriculaire (FA) lors de l'utilisation de compléments à base d'acides gras oméga-3 sous la forme d'esters éthyliques (voir site web de l'EMA et communiqué de l'AFMPS). Au vu de l'incertitude qui règne encore quant à l'efficacité de ces compléments en prévention cardio-vasculaire, une nouvelle évaluation des avantages et des inconvénients s'impose.
Dans cet article, nous faisons d'abord le point sur les données disponibles concernant l'efficacité des compléments à base d'acides gras oméga-3. Nous discuterons ensuite du risque accru de fibrillation auriculaire associé à ces compléments.

Efficacité

L'efficacité des acides gras oméga-3 en termes de prévention cardio-vasculaire est controversée depuis quelque temps déjà. Quelques études plus anciennes ont établi un bénéfice limité pour les compléments à base d'acides gras oméga-3 sur divers critères d'évaluation forts dans des populations spécifiques (après un infarctus aigu du myocarde ou en cas d'insuffisance cardiaque), mais aucune étude ou méta-analyse plus récente n'a pu le confirmer (voir Folia de juin 2013). Par conséquent, en décembre 2018, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a décidé que les médicaments à base d'acides gras oméga-3 ne pouvaient plus être considérés comme efficaces dans la prévention secondaire des maladies cardio-vasculaires après un infarctus du myocarde[5]. Depuis lors, la seule préparation à base d'acides gras oméga-3 enregistrée comme médicament en Belgique (Omacor®) n'a plus que l'hypertriglycéridémie comme seule indication.

Dans les Folia de septembre 2019, suite à la publication de 3 grandes études randomisées contrôlées par placebo avec des acides gras oméga-3 (les études négatives ASCEND[6] et VITAL[7] et l'étude positive, mais contestée, REDUCE-IT[8]), nous avons conclu que les preuves d'un effet bénéfique des acides gras oméga-3 sur la mortalité et la morbidité cardio-vasculaires étaient insuffisantes. Bien que les résultats de l'étude REDUCE-IT avec l'icosapent éthyl (Vazkepa®) soient contestés en raison de l'utilisation d'huile minérale en tant que placebo (possiblement associée à des effets négatifs sur les lipides sanguins dans le groupe placebo), la FDA et l'EMA l'ont malgré tout autorisé pour la prévention cardio-vasculaire. Selon

le RCP, l'indication est la suivante: prévention cardio-vasculaire chez les patients à haut risque cardio-vasculaire (patients avec maladie cardio-vasculaire existante ou diabète de type 2 et au moins 1 autre facteur de risque cardio-vasculaire), déjà traités par une statine et présentant un taux de triglycérides élevé. Si le médicament n'est pas encore commercialisé en Belgique, il est disponible dans certains de nos pays voisins.
Depuis la publication de cet article Folia, 2 études négatives complémentaires ont encore été publiées pour les acides gras oméga-3 dans la prévention cardio-vasculaire: OMEMI[9] et STRENGTH[10].

L'étude OMEMI a inclus 1 027 patients âgés (de 70 à 82 ans) ayant récemment subi un infarctus du myocarde. Après 2 ans, aucun avantage n'a été observé suite à la prise quotidienne de 1,8 g d'acides gras oméga-3, par rapport à un placebo, sur un critère d'évaluation combiné associant la morbidité cardio-vasculaire et la mortalité globale[9].
L'étude STRENGTH portant sur 13 078 patients présentant un haut risque cardio-vasculaire, une hypertriglycéridémie et un faible taux de cholestérol HDL sous traitement par statine, a été interrompue prématurément; après un suivi médian de 42 mois, il n'y avait aucune différence entre le groupe traité par une forte dose d'acides gras oméga-3 (4 g/jour) et le groupe placebo en termes de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires[10].

Une méta-analyse (15 RCT, 141 164 patients) ayant regroupé les études plus anciennes et plus récentes, révèle un avantage très limité, mais statistiquement significatif, en faveur des compléments à base d'acides gras oméga-3, par rapport au placebo, en termes de *major adverse cardiovascular events (MACE)* (RR: 0,95; IC à 95%: 0,91 à 0,99) et de mortalité cardio-vasculaire
(RR: 0,94; IC à 95%: 0,88 à 0,99)[11]. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur le plan de la mortalité globale (RR: 0,98; IC à 95%: 0,93 à 1,02).
Les études incluses dans la méta-analyse étaient très hétérogènes, tant en ce qui concerne la population de patients (risque cardio-vasculaire, antécédents cardio-vasculaires, comorbidités) qu'en ce qui concerne les compléments utilisés (dose, composition). L'interprétation des résultats doit également tenir compte du fait que les résultats de la méta-analyse sont fortement influencés par l'étude contestée REDUCE-IT. Lorsque l'étude REDUCE-IT était exclue des analyses, il n'y avait plus aucun avantage en faveur des compléments à base d'acides gras oméga-3, par rapport au placebo, sur le critère d'évaluation MACE.

Risque accru de fibrillation auriculaire

Une association entre l'utilisation d'acides gras oméga-3 et un risque accru de fibrillation auriculaire a déjà été suggérée: dans certaines études plus anciennes ainsi que dans les études ASCEND et VITAL, une incidence plus élevée de fibrillation auriculaire a été observée dans les groupes traités avec des acides gras oméga-3 par rapport aux groupes sous placebo, mais les différences n'ont jamais été significatives[6,7]. Dans les Folia de septembre 2019, nous signalions déjà le risque significativement majoré de FA dans l'étude REDUCE-IT avec l'icosapent éthyl par rapport au placebo[8].
Le risque de FA s'est à présent également révélé significativement plus élevé dans le groupe acides gras oméga-3 que dans le groupe placebo de l'étude STRENGTH[10]. En ce qui concerne l'étude OMEMI, le risque de FA était également plus élevé dans le groupe d'intervention, mais la différence était tout juste non significative[9].

Ces dernières années, plusieurs méta-analyses[11-13] menées sur base des études ci-dessus ont aussi montré une incidence significativement plus élevée de FA chez les patients traités par des acides gras oméga-3, par rapport au placebo (HR: 1,25; IC à 95%: 1,07 à 1,46)[12]. L'incidence de FA était plutôt faible (4,0% dans le groupe oméga-3 et 3,3% dans le groupe placebo)[13]. Le risque de FA semble plus élevé avec les doses plus fortes (≥ 1 g par jour) qu'avec les doses plus faibles (< 1 g par jour) (HR: 1,49; IC à 95%: 1,04 à 2,15)[12]. Les études incluses dans ces méta-analyses étaient, elles aussi, très hétérogènes (au niveau de la population étudiée et des compléments utilisés, mais aussi au niveau de la définition du critère d'évaluation de FA).

Sur base des données ci-dessus, le Comité pour l'évaluation des risques en matière de

pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)) de l'EMA a décidé que la fibrillation auriculaire devait être reprise parmi les effets indésirables fréquents (1-10 %) dans les RCP des médicaments à base d'acides gras oméga-3 sous la forme d'esters éthyliques (voir site web de l'EMA et communiqué de l'AFMPS). Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC) à ce sujet est disponible sur le site web de l'AFMPS.

Commentaire du CBIP

Les acides gras oméga-3 peuvent être administrés sous la forme de triglycérides, d'esters éthyliques ou d'acides gras libres. Il n'est pas toujours simple d'identifier la forme sous laquelle les acides gras oméga-3 sont présents dans les préparations, en particulier pour les nombreux compléments alimentaires disponibles.
La mise en garde de l'EMA ne s'applique qu'aux médicaments à base d'acides gras oméga-3 sous la forme d'esters éthyliques, qui constituaient l'objet spécifique d'un rapport périodique actualisé de sécurité (Periodic Safety Update Report, PSUR); en effet, ce sont les seules formes d'acides gras oméga-3 enregistrées comme médicaments en Europe. Concrètement, il s'agit d'Omacor® (DHA+EPA) et de Vazkepa® (monopréparation d'EPA (icosapent éthyl), non disponible en Belgique).
De nombreuses préparations à base d'acides gras oméga-3 sont néanmoins aussi disponibles comme compléments alimentaires (uniquement DHA+EPA). Des renseignements pris auprès des fabricants révèlent que la plupart des compléments alimentaires fortement dosés à base d'acides gras oméga-3 contiennent également des esters éthyliques, bien qu'ils ne soient pas toujours clairement mentionnés dans la composition sur l'emballage. Il convient donc aussi de tenir compte d'un risque accru de fibrillation auriculaire lors de l'utilisation de compléments alimentaires (fortement dosés).
Les méta-analyses sur lesquelles se base l'EMA contiennent aussi des études avec d'autres formes d'acides gras oméga-3 et, dans l'étude STRENGTH, un risque accru de fibrillation auriculaire a également été constaté lors de l'utilisation d'acides gras oméga-3 sous la forme d'acides gras libres[10]. Cette mise en garde devrait donc peut-être s'étendre à toutes les formes d'acides gras oméga-3.

Conclusion

L'efficacité des acides gras oméga-3 pour la prévention cardio-vasculaire est incertaine. Au cours des 5 dernières années, 5 grandes études randomisées ont été publiées, dont une seule — controversée, qui plus est — a pu démontrer un résultat favorable. À l'inverse, un risque accru de fibrillation auriculaire est aujourd'hui clairement établi, en particulier avec les doses plus fortes (≥ 1 g/jour). Par conséquent, le rapport bénéfice/risque de ces produits semble actuellement négatif.
Le CBIP maintient sa position selon laquelle, sur la base des preuves actuelles disponibles, les compléments d'acides gras oméga-3 actuellement disponibles en Belgique (DHA+EPA) n'ont pas leur place en prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires. Pour les monopréparations d'EPA, et plus spécifiquement pour l'icosapent éthyl (qui n'est toutefois pas encore disponible en Belgique), des recherches complémentaires, avec un placebo neutre fiable, sont nécessaires pour clarifier leur efficacité et pour permettre de peser correctement les avantages et les inconvénients[14,15].

Noms des spécialités concernées (uniquement les préparations enregistrées comme médicaments)

- Acides gras oméga-3 (DHA+EPA): Omacor®
- Icosapent éthyl (EPA seul, pas encore commercialisé en Belgique): Vazkepa®

Sources

1 Omega-3 fatty acids. Martindale: the complete drug reference. Consulté le 12/01/2024.

2 Nederlands Huisartsengenootschap. Cardiovasculair risicomanagement. NHG-Standaard M84. Published: juni 2019. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/cardiovasculair-risicomanagement

3 National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Nice Guideline NG238. Published: 14 December 2023. https://www.nice.org.uk/guidance/ng238

4 European Society of Cardiology. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*Eur Heart J* 2021;42:3227-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484

5 European Medicines Agency. EMA confirms omega-3 fatty acid medicines are not effective in preventing further heart problems after a heart attack. Via: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/omega-3-fatty-acid-medicines (Last updated: 13/06/2019).
6 Bowman L, Matham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1540-50. doi: 10.1056/NEJMoa1804989
7 Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 2019;380:23-32. doi: 10.1056/NEJMoa1811403
8 Bhatt DL, Steg G, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792s
9 Kallstad AA, Myhre PL, Laake K, Tveit SH, Schmidt EB et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients After Myocardial Infarction: A Randomized, Controlled Trial. Circulation 2021;143:528-39. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209
10 Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM 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. doi: 10.1001/jama.2020.22258
11 Yan J, Liu M, Yang D, Zhang Y, An F. Efficacy and Safety of Omega-3 Fatty Acids in the Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2022 Sep 14. doi: 10.1007/s10557-022-07379-z
12 Gencer B, Djousse L, Al-Ramady OT, Cook NR, Manson JE, Albert CM. Effect of Long-Term Marine ω-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
13 Jia X, Gao F, Pickett JK, Al Rifai M, Birnbaum Y et al. Association Between Omega-3 Fatty Acid Treatment and Atrial Fibrillation in Cardiovascular Outcome Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021;35:793-800. doi: 10.1007/s10557-021-07204-z
14 Curfman G. Do omega-3 fatty acids benefit health? *JAMA* 2020;324:2280-1. doi: 10.1001/jama.2020.22898
15 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. doi: 10.1001/jama.2020.22387

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.