

CARDIOLOGIE

Conférences scientifiques^{MD}

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES
SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE
CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL,
UNIVERSITÉ DE TORONTO

Les acides gras polyinsaturés oméga-3 (huiles de poisson) et les maladies cardiaques – bénéfique clinique ou simple lubie?

Par PAUL DORIAN, M.D., et ANDREW RAMADEEN, B.Sc.

L'effet des acides gras polyinsaturés ([AGPI] oméga-3 [Ω -3]) d'huiles de poisson marin sur la santé des êtres humains et sur les maladies continue de fasciner les chercheurs dans de nombreuses disciplines. Une recherche PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) effectuée en juillet 2008 a révélé 11 000 articles sur les effets des AGPI, de l'AEP ou de l'ADH sur la santé. Malgré des décennies de recherche sur les divers bienfaits estimés pour la santé d'un régime alimentaire riche en acide eicosapentaénoïque (AEP), supposé être l'AGPI Ω -3 le plus important contenu dans les huiles de poisson, et l'approbation de la *Food and Drug Administration* américaine de l'allégation de santé autorisée selon laquelle l'AEP et l'ADH réduisent les maladies coronariennes¹, les bienfaits globaux des régimes alimentaires enrichis d'AGPI Ω -3 n'ont pas fait l'objet d'un consensus complet. Les opinions diffèrent sur les types de maladies que l'on pourrait potentiellement prévenir ou traiter par un enrichissement ou une supplémentation alimentaire et en particulier, les mécanismes potentiels de ces bienfaits ont été remis en question². L'absence de clarté sur les bienfaits cliniques est démontré par le grand nombre d'études avec répartition aléatoire et contrôlées (RCT) actuellement en cours sur l'effet des AGPI Ω -3 sur les maladies cardiaques (ainsi que sur d'autres maladies). En date de juillet 2008, on a identifié au moins 246 études cliniques portant sur les AGPI Ω -3 énumérées sur le site www.clinical-trials.gov. Les maladies faisant l'objet d'une étude en rapport avec les AGPI Ω -3 varient considérablement – des troubles de la santé mentale, au cancer, en passant par les maladies cardiovasculaires (CV). Dans ce numéro de *Cardiologie – Conférences Scientifiques* nous examinons les questions et les données probantes relatives au débat sur les AGPI Ω -3 dans les maladies cardiaques.

Biochimie nutritionnelle des AGPI

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) à longue chaîne sont nécessaires pour la santé humaine, en particulier pour le fonctionnement des membranes cellulaires. Les êtres humains ingèrent des acides gras provenant de source végétale et/ou animale, qui sont métabolisés par les réactions successives d'élongation et de désaturation pour fabriquer des composants biologiquement actifs^{3,4}.

Les AGPI des séries Ω -3 et Ω -6 sont ce que l'on appelle des acides gras « essentiels », étant donné qu'ils ne sont pas synthétisés par l'homme et doivent être fournis dans les aliments, principalement sous la forme d'huiles à base de graisse végétale ou animale. Certains des exemples les plus fréquents sont : l'acide linoléique (AL) Ω -6 dérivé des huiles de maïs, d'arachide et de tournesol (mais présent également dans la viande animale), l'acide linoléique (ALA)- Ω -3 dérivé des huiles de graine de lin, de colza canola et de soja et enfin, les acides gras Ω -3, l'AEP et l'ADH Ω -3, présents dans le tissu adipeux des poissons d'eau froide, tels que le saumon, la morue, le maquereau, le hareng et la sardine (ainsi que les animaux qui se nourrissent de ces poissons).

Les organismes varient quant à leur capacité à convertir une forme d'AGPI en une autre. Les algues marines et le phytoplancton métabolisent l'AL en ALA, puis en AEP et en ADH (d'où la quantité élevée d'AEP et d'ADH dans les poissons d'eau froide qui se nourrissent de ces organismes). Par opposition, l'efficacité de la conversion chez les êtres humains d'ALA ingéré en AEP n'est que de 0,2 % à 15 %¹ et très peu d'ADH, sinon aucun, est produit par les êtres humains par le biais de la conversion alimentaire⁴. Cependant, les êtres humains convertissent assez inefficacement l'AL en acide arachidonique (AA) Ω -6 (figure 1).

L'AA et l'AEP (et dans une certaine mesure l'ADH) se situent en amont d'une cascade complexe de voies métaboliques où ils sont en compétition avec des enzymes qui les convertiront en leurs produits finals respectifs appelés les eicosanoïdes. L'interaction avec les cyclo-oxygénases (COX-1 ou COX-2) produit des prostanoides (prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes). L'interaction avec la lipoxigénase (5-lipoxygénase) produit des leucotriènes⁵. Les produits dérivés de l'AA incluent les

Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD
Kamran Ahmad, MD
Abdul Al-Hesayen, MD
Luigi Casella, MD
Asim Cheema, MD
Robert J. Chisholm, MD
Chi-Ming Chow, MD
Paul Dorian, MD
Neil Fam, MD
David H. Fitchett, MD (rédacteur-adjoint)
Michael R. Freeman, MD
Shaun Goodman, MD
Anthony F. Graham, MD
John J. Graham, MD
Robert J. Howard, MD
Victoria Korley, MD
Michael Kutryk, MD
Anatoly Langer, MD
Howard Leong-Poi, MD
Iqwal Mangat, MD
Gordon W. Moe, MD (rédacteur)
Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)
Thomas Parker, MD (chef)
Arnold Pinter, MD
Trevor I. Robinson, MD
Andrew Yan, MD

Hôpital St. Michael
30 Bond St.,
Suite 7049, Queen Wing
Toronto, Ont. M5B 1W8
Télécopieur : (416) 864-5941

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto

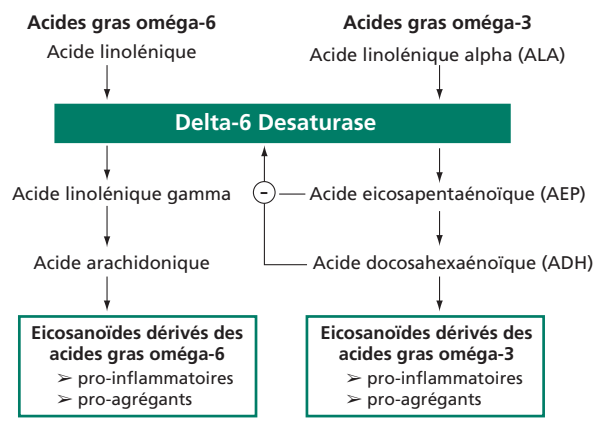


Terrence Donnelly Heart Centre

UNIVERSITY
OF TORONTO



Figure 1 : Métabolisme des acides gras



O = Inhibition de la rétroaction

eicosanoïdes agrégants pro-inflammatoires et proplaquetaires (p.ex. le thromboxane A2), alors que les produits dérivés de l'AEP ont habituellement des propriétés anti-inflammatoires et antiplaquetaires (p. ex. le thromboxane A3)⁶. Le métabolisme de l'ADH suit des voies similaires et produit des substances appelées les docosanoïdes ou des substances semblables aux eicosanoïdes. Des exemples incluent diverses protectines et résolvines anti-inflammatoires.

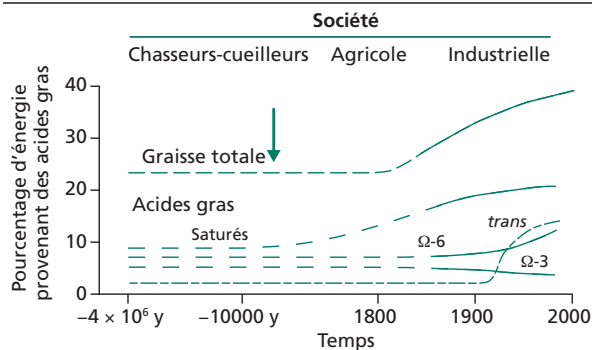
Les AGPI dans le régime alimentaire des êtres humains

Les sources d'AGPI Ω -3 couramment obtenues dans le régime alimentaire nord-américain incluent les poissons gras tels que le saumon, le maquereau et le hareng. Ces poissons ont un rapport Ω -3/ Ω -6 de 1:1. Cependant, tous les poissons n'ont pas nécessairement une forte teneur en ces acides gras potentiellement bénéfiques. Par exemple, les tilapia élevés dans des fermes aquacoles ont un rapport Ω -3/ Ω -6 de 1:11⁷. Des estimations de régimes paléolithiques indiquent que les êtres humains primitifs avaient des régimes alimentaires contenant une quantité environ égale de Ω -3 et de Ω -6, ainsi que des taux beaucoup plus bas d'acides gras saturés et trans comparativement aux types de régimes alimentaires actuels (figure 2)⁶. Par opposition, les régimes alimentaires occidentaux actuels ont un rapport Ω -3/ Ω -6 d'environ 1:20-30³.

Études cliniques et épidémiologiques sur les AGPI

Les observations épidémiologiques faites chez les Inuits de Greenland et d'autres populations ayant des régimes alimentaires extrêmement riches en poissons gras indiquent qu'ils développent rarement des maladies coronariennes⁸. Des études épidémiologiques ultérieures ont fortement suggéré qu'un régime riche en poissons gras contenant de l'AEP et de l'ADH, ou l'ingestion de capsules d'huile de poisson, sont associés à un plus faible risque (qu'avec les régimes occidentaux standards) de maladies coronariennes et de leurs complications. Des études de référence, telles que *Diet and Reinfarction Trial* (DART)⁹ et *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico* (GISSI)-3 *post-myocardial infarction* (MI)¹⁰, ont indiqué que la supplémentation en AEP + ADH de sources alimentaire ou directe (sous forme de capsules) pourrait réduire la mortalité cardiaque, les complications des maladies coronariennes et en particulier la mort subite cardiaque (MSC) comparativement aux témoins. Dans une étude récente réalisée au Japon¹¹ (où la consommation

Figure 2 : Types estimés de consommation de graisse et d'acides gras pour les sociétés humaines préhistoriques et historiques⁶



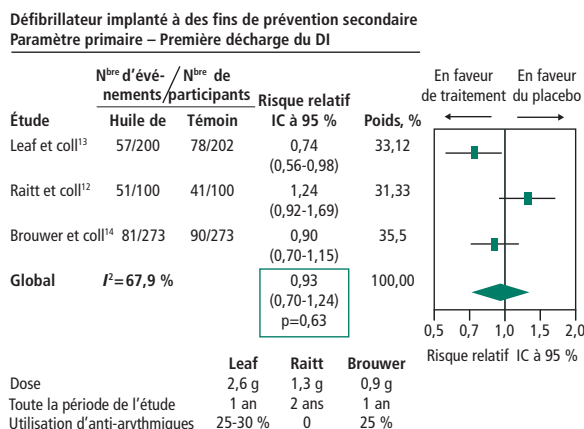
Copyright © 1999. American Society for Clinical Nutrition. Reproduit avec permission.

de poissons est probablement élevée), 18 645 patients ont été répartis au hasard pour recevoir 1800 mg/jour d'AEP plus une statine vs une statine seule. Les événements coronariens majeurs et l'angine instable ont été significativement réduits de 19 % et de 24 %, respectivement (sans effet sur la MSC). On a constaté les bienfaits de l'AEP chez des patients atteints et non atteints antérieurement d'une maladie coronarienne. Cette étude suggère que les bienfaits des AGPI peuvent être démontrés même dans des populations exposées à un faible risque de maladie coronarienne, consommant beaucoup de poissons et s'ajoutent aux bienfaits des statines.

Sur la base de ces études, l'*American Heart Association* recommande la consommation de poissons gras plus de deux fois par semaine ou si cela n'est pas possible, une supplémentation en huile de poisson Ω -3 sous forme de capsules (environ 1 g d'ADH conjointement à l'AEP/jour)¹ pour la prévention primaire ou secondaire des maladies CV et de ses complications.

Cependant, d'autres études épidémiologiques n'ont pas pu démontrer que les AGPI Ω -3 ont un effet protecteur sur la mortalité CV ou sur les paramètres CV et dans certains cas, les études d'intervention semblent montrer des effets délétères. Dans l'étude DART-2¹², la supplémentation en AGPI chez des patients atteints d'angine a entraîné une augmentation de 26 % de la mor-

Figure 3 : Méta-analyse des décharges du défibrillateur implantable (DI) dans des études sur la supplémentation en huile de poisson⁵¹



Copyright © 2008. Association médicale canadienne. Reproduit avec permission.

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patients dans l'étude GISSI-HF²¹

Caractéristiques des patients	AGPI Ω-3 (n=3494)	Placebo (n=3481)
Âge (années)	67 (11)	67 (11)
Âge >70 ans	1465 (41,9 %)	1482 (42,6 %)
Femmes	777 (22,2 %)	739 (21,2 %)
Facteurs de risque de maladie cardiaque		
IMC (kg/m ²)	27 (5)	27 (5)
TAS (mm Hg)	126 (18)	126 (18)
TAD (mm Hg)	77 (10)	77 (10)
Fréquence cardiaque (battements par min)	72 (13)	72 (14)
Tabagisme actuel	502 (14,4 %)	485 (13,95 %)
Antécédents d'hypertension	1886 (54,0 %)	1923 (55,2 %)
Classe de la NYHA		
II	2226 (63,7 %)	2199 (53,2 %)
III	1178 (33,7 %)	1187 (34,1 %)
IV	90 (2,6 %)	95 (2,7 %)
FEVG (%)	33,0 % (8,5)	33,2 % (8,5)
FEVG >40 %	333 (9,5 %)	320 (9,2 %)

Les données sont des moyennes (E-T) ou des nombres (%); GISSI-HF = Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-Heart Failure; AGPI = acides gras polyinsaturés; IMC = indice de masse corporelle; TAS = tension artérielle systolique; TAD = tension artérielle diastolique; NYHA = New York Heart Association; FEVG = Fraction d'éjection ventriculaire gauche. Reproduit de *The Lancet*, copyright © 2008 avec permission d'Elsevier.

talité. Dans trois études avec répartition aléatoire et contrôlées avec placebo sur les AGPI Ω-3 utilisés dans la prévention des tachyarrhythmies ventriculaires chez des patients ayant des antécédents de tachycardie ventriculaire (TV) ou de fibrillation ventriculaire (FV), et chez qui l'on a implanté un défibrillateur, les résultats ont été négatifs¹³⁻¹⁵. Dans chacune de ces études, on n'a noté aucune réduction significative du traitement approprié par un défibrillateur pour la TV ou la FV dans les groupes AEP + ADH (figure 3). Ces études suggèrent que l'on ne peut pas considérer les AGPI comme des médicaments ayant une action « anti-arythmique » directe *in vivo*. Dans une méta-analyse^{16,17}, les AGPI Ω-3 ont été inefficaces pour prévenir la resténose après une angioplastie.

Des revues récentes¹⁸⁻²⁰ ont souligné cette compréhension incomplète des bienfaits des AGPI Ω-3 dans les maladies cardiaques. En 2004, l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) a examiné toutes les études sur les AGPI Ω-3 jusqu'en 2004. L'AHRQ a identifié 11 études avec répartition aléatoire et contrôlées (RCT) et 1 étude de cohortes sur la prévention secondaire, et 22 études de cohortes et 1 RCT sur la prévention primaire². Cet organisme a conclu que les AGPI Ω-3 ont des propriétés protectrices, mais de nombreuses questions de recherche importantes subsistent. Une revue Cochrane récente a conclu que les AGPI n'ont pas eu un effet manifeste sur les événements CV combinés²⁰.

Pour résumer cette littérature extensive sur les AGPI Ω-3, il est probable que la consommation de poisson ou la supplémentation directe en AGPI Ω-3 a des bienfaits CV, mais nous connaissons mal les troubles spécifiques qui sont modifiés, le moment de la supplémentation et en particulier, la manière dont les AGPI exercent leurs effets bénéfiques.

Tableau 2 : Traitement médical initial dans l'étude GISSI-HF²¹

Traitement médical	AGPI Ω-3 (n=3494)	Placebo (n=3481)
Inhibiteurs de l'ECA	2696 (77,2 %)	2678 (76,9 %)
ARA	673 (19,3 %)	648 (18,6 %)
Inhibiteurs de l'ECA/ARA	3268 (93,5 %)	3252 (93,4 %)
B-bloquants	2275 (65,1 %)	2247 (64,6 %)
Spironolactone	1347 (38,6 %)	1393 (40,0 %)
Diurétiques	3127 (89,5 %)	3133 (90,0 %)
Digitale	1296 (37,1 %)	1292 (37,1 %)
Anticoagulants oraux	1027 (29,4 %)	982 (28,2 %)
Aspirine	1673 (47,95 %)	1685 (48,4 %)
Autres agents antiplaquettaires	345 (9,9 %)	371 (10,7 %)
Nitrates	1236 (35,4 %)	1236 (35,5 %)
Bloqueurs des canaux calciques	343 (9,8 %)	366 (10,5 %)
Amiodarone	668 (19,1 %)	690 (19,85 %)
Statine	778 (22,3 %)	801 (23,0 %)

Les données sont des moyennes (E-T) ou des nombres (%). AGPI = acides gras polyinsaturés. ECA = enzyme de conversion de l'angiotensine. ARA = antagoniste des récepteurs de l'angiotensine. * Disponible pour 6899 patients (3455 AGPI, 3444 placebo). Reproduit de *The Lancet*, copyright © 2008 avec permission d'Elsevier.

L'étude GISSI-Heart Failure

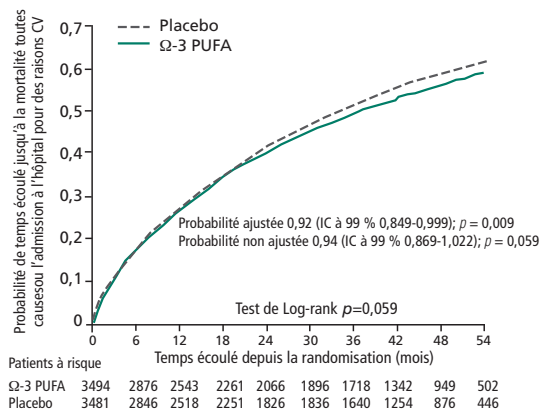
La compréhension des bienfaits potentiels des AGPI Ω-3 a considérablement progressé avec la publication récente de cette étude sur les effets des AGPI Ω-3 chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque²¹. Cette étude avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée avec placebo a examiné l'effet de l'administration de 1 g/jour d'AGPI Ω-3 (n = 3494) vs un placebo (n = 3481) chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique et en classes fonctionnelles II-IV de la New York Heart Association (NYHA). Les caractéristiques de base des patients et les traitements médicaux initiaux sont indiqués dans les tableaux 1 et 2.

Les auteurs de cette étude ont conclu que l'utilisation d'AGPI Ω-3 avait des effets bénéfiques mineurs en termes de mortalité toutes causes (figure 4) et d'admissions à l'hôpital. Les paramètres secondaires importants incluaient les décès d'origine CV, qui ont été réduits de 10 % (probabilité = 0,90, intervalle de confiance [IC] à 95 % 0,81-0,99, p = 0,045) et les admissions à l'hôpital pour une cause CV (probabilité = 0,93; IC à 95 %, 0,87-0,99, p = 0,026). Cependant, il n'y avait pas d'effets significatifs sur l'IM mortel et non mortel ou sur l'accident vasculaire cérébral (AVC) mortel et non mortel.

Mécanisme potentiel des effets des AGPI Ω-3

Les AGPI Ω-3 réduisent les taux sériques de triglycérides, mais ont des effets inconstants sur le taux de lipoprotéines de basse densité (LDL). À des doses élevées, ils réduisent l'adhésivité des plaquettes et prolongent le temps de saignement. L'AEP et l'ADH combinés ralentissent la fréquence cardiaque²², augmente la variabilité de la fréquence cardiaque²³ et ainsi peuvent exercer un effet parasympathique. Cet effet peut entraîner indirectement une diminution de l'inflammation en réponse aux lésions tissulaires²⁴. Okeefe et coll.²⁵ ont observé qu'environ 800 mg d'AGPI Ω-3 par jour pendant 4 mois ont réduit significative-

Figure 4 : Étude GISSI-HF – La courbe de Kaplan Meier pour estimer le temps écoulé jusqu'à la mortalité toutes causes ou l'admission à l'hôpital pour des raisons CV²¹



Reproduit de *The Lancet*, copyright © 2008 avec permission d'Elsevier.

ment la fréquence cardiaque, ont augmenté la variabilité de la fréquence cardiaque et ont accéléré le rétablissement de la fréquence cardiaque après l'effort. En outre, l'AEP et l'ADH réduisent la tension artérielle²⁶, les marqueurs systémiques de l'inflammation et améliorent la compliance artérielle et le remplissage diastolique du ventricule²⁷⁻³². Dans certaines études, mais pas dans toutes, ils ont amélioré la fonction endothéliale³³⁻³⁸. Cependant, ils ne réduisent pas le taux de protéine C réactive^{37,38}. *In vitro*, l'AEP et l'ADH ont des effets de blocage des canaux ioniques. Leaf¹⁴ et Mozaffarian²² suggèrent que l'AEP et l'ADH peuvent avoir des effets anti-arythmiques grâce à leur capacité à bloquer les canaux sodique (Na^+), potassique (K^+) et calcique (Ca^{2+}) *in vitro*. Ils réduisent également l'ischémie et les arythmies ventriculaires liées à la reperfusion dans des modèles expérimentaux³⁹.

Dans une méta-analyse de 36 études examinant l'effet de l'huile de poisson sur la tension artérielle (TA), l'apport en huile de poisson a entraîné une baisse moyenne de 3,5 mm Hg de la TA systolique et de 2,5 mm Hg de la TA diastolique chez des adultes âgés > 45 ans²⁷. Mozaffarian et ses collaborateurs²² ont analysé 30 études testant l'effet des AGPI Ω-3 sur la fréquence cardiaque et ont constaté une réduction de 2,5 battements/minute de la fréquence cardiaque au repos parmi les sujets dont la fréquence cardiaque initiale était > 69 battements/minute.

Sur la base de ces observations, les mécanismes à la base de l'effet des AGPI sur les maladies CV proposés dans la littérature incluent un effet anti-arythmique direct, une diminution de la résistance vasculaire et de la TA, une réduction de la fréquence cardiaque et une augmentation du tonus parasympathique, un effet anti-inflammatoire et une amélioration de la fonction des cellules endothéliales.

Ces hypothèses mécanistes peuvent être incomplètes et en particulier, les hypothèses concernant les effets antiarythmiques peuvent être incorrectes. Le blocage des canaux Na^+ et Ca^{2+} , que l'on propose être le mécanisme probable à la base de ces effets bénéfiques dans des études chez l'animal et *in vitro*, n'est pas en rapport avec les effets proarythmiques bien documentés du blocage des canaux

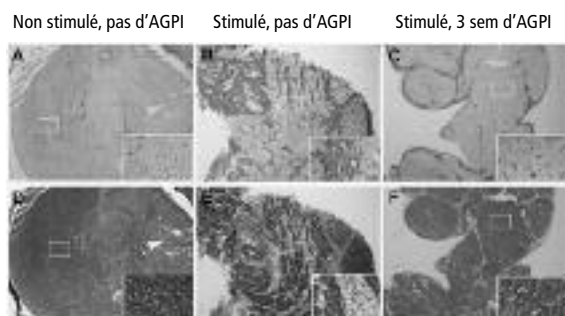
Na^+ et Ca^{2+} dans un contexte ischémique et myopathique⁴⁰. De plus, les effets ne concordent pas avec les études mentionnées antérieurement chez des patients ayant reçu un défibrillateur implantable chez qui les AGPI Ω-3 ne montrent pas d'effets anti-arythmiques cliniques¹³⁻¹⁵. La plupart des études chez l'animal examinent les effets des AGPI Ω-3 dans des modèles de ligature de l'artère interventriculaire antérieure et de reperfusion³⁹, ou après une perfusion intraveineuse au cours d'une ischémie cardiaque aiguë⁴¹. Ces modèles ont des limites pour l'évaluation des bienfaits potentiels de l'administration d'AGPI Ω-3 dans la prévention secondaire des maladies coronariennes et de leurs complications.

Effets de AGPI sur la fibrillation auriculaire

Des études épidémiologiques établissant un lien entre la consommation de poisson et le taux sanguin d'AGPI et la fibrillation auriculaire (FA) d'apparition nouvelle ont révélé des résultats contradictoires. Les auteurs de l'étude *Cardiovascular Health Study*⁴² ont suivi 4815 personnes dont la consommation de poisson variait et ont constaté une réduction de 31 % du risque de FA entre le groupe consommant du poisson > 5 fois/semaine vs celui en consommant < 1 fois par mois. Dans d'autres études de régimes alimentaires ou des taux sanguins d'AGPI^{43,44}, on n'a pas constaté cette association. Il existe seulement deux études cliniques contrôlées. Dans une RCT, l'administration pendant 5 jours d'AEP + d'ADH (2 g/jour) avant une chirurgie à cœur ouvert a entraîné une réduction de 65 % de la FA postopératoire⁴⁵. En revanche, un rapport sous la forme d'un résumé sur un traitement avec des AGPI instauré quatre semaines avant une cardioversion n'a pas montré une réduction de la FA récidivante à 1 an⁴⁶. Il existe actuellement 10 études en cours sur les AGPI (de source alimentaire ou sous forme de supplémentation directe) évaluant les effets sur la FA d'apparition nouvelle ou récidivante (www.clinicaltrials.gov).

Dans des modèles animaux de FA, l'AEP conjointement à l'ADH ont réduit dans une grande mesure l'inductibilité de la FA. Cela a été démontré dans des modèles de FA entraînant une stimulation ventriculaire et de FA induite par une stimulation vagale⁴⁷ et dans un modèle de stimulation auriculaire et ventriculaire simultanée (le modèle SAVS), mais non après une stimulation auriculaire uniquement. Des études menées à l'Hôpital St. Michael⁴⁸, utilisant un prétraitement avec environ 840 mg (au total) d'AEP conjointement à de l'ADH/jour, et dans le laboratoire du D^r S. Nattel à l'Institut de cardiologie de Montréal⁴⁹, utilisant 5,3 g d'AEP conjointement à l'ADH/jour, ont suggéré que les AGPI Ω-3 d'origine alimentaire agissent selon un mécanisme qui était inconnu antérieurement, à savoir la prévention de la fibrose induite par l'élongation et la dilatation, plutôt que par un effet « anti-arythmique direct ». Chez des chiens soumis à une stimulation ventriculaire rapide (causant une insuffisance cardiaque avec agrandissement du ventricule, agrandissement subséquent de l'oreillette et une propension à la FA inductible, la supplémentation en AGPI Ω-3 réduit l'inductibilité de la FA, atténue la fibrose auriculaire et entraîne un ralentissement de la conduction et une dysfonction hémodynamique liée à la fibrose. Après l'administration d'AEP conjointement à de l'ADH, l'augmentation des concentrations de protéines

Figure 5 : Effet antifibrotique de l'AEP + ADH dans le remodelage auriculaire stimulé par un stress mécanique



Échantillons tissulaires des appendices auriculaires colorés pour recherche de collagène. (A-C) Sections colorées par le rouge de picrosirius : zones cellulaires colorées en rouge et zones riches en collagène colorées en jaune. (D-F) Sections colorées au pentachrome de MOVAT : zones cellulaires en rouge et zones fibrotiques riches en collagène en couleur claire (jaune).
Barre d'échelle = 200 μ m (4X objectif), and 50 μ m (20X objectif).

kinases activées par le mitogène (MAP) phosphorylées, de kinase régulée par un signal extracellulaire (ERK ; isoformes p42 et p44) et de p38 a été atténuée et/ou est retournée à la concentration témoin⁴⁹. Ces effets ne sont pas observés dans un modèle de FA induite par une stimulation auriculaire rapide qui produit un raccourcissement des périodes réfractaires auriculaires, mais une fibrose auriculaire beaucoup moins importante⁴⁹. Les concentrations de collagène et de métalloprotéinase-9 de la matrice sont également retournées aux niveaux cibles, ce qui indique que les AGPI Ω -3 ont un effet antifibrotique et antiremodelage⁴⁸.

Ces études chez l'animal suggèrent que les AGPI Ω -3 agissent selon un mécanisme antérieurement non reconnu de prévention de la fibrose et de l'hypertrophie cellulaires, considérées comme des exemples typiques du « remodelage structurel » après un stress mécanique. La prévention de la fibrose, qui est évidente histologiquement (figure 5), prévient indirectement le ralentissement de la conduction et la fragmentation de la conduction, qui sont la principale cause des troubles électrophysiologiques qui entraînent la réentrée et une propension à la FA.

Des expériences récentes utilisant des puces de Microarrays indiquent que l'élongation mécanique entraîne une augmentation du taux d'acide ribonucléique messager (ARNm) pour les gènes intervenant dans la fibrose, l'hypertrophie, l'apoptose et l'inflammation. Cette augmentation de l'ADNm est atténuée ou prévenue par l'administration d'AGPI⁵⁰.

Conclusions

Les données qui semblent contradictoires sur les effets des AGPI Ω -3 sur la santé CV peuvent être rapprochées en prenant pour hypothèse qu'ils agissent principalement en prévenant les conséquences des lésions tissulaires, en particulier l'élongation. C'est un effet possiblement plus important que les effets anti-inflammatoires et qui n'est pas lié aux effets anti-arythmiques directs. Ces effets potentiels des AGPI Ω -3 concordent avec l'effet léger, mais défini, sur la prévention de la mort et des événements liés à

l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique ainsi que la mort chez les patients ayant subi un IM, les deux affections entraînant un remodelage ventriculaire actif. Ces bienfaits peuvent se manifester après de nombreuses années, et il est probable qu'ils seraient plus marqués si les AGPI Ω -3 étaient administrés plus tôt durant l'évolution de la maladie, en particulier avant l'apparition de lésions cardiaques. Ces données suggèrent également que les AGPI Ω -3 sont peu susceptibles d'être efficaces en tant qu'« agents anti-arythmiques » traditionnels, administrés après que la maladie CV est totalement établie, ou lorsque le trouble est principalement une ischémie myocardique (comme dans l'étude DART-2), contrairement aux troubles entraînant la formation de tissu cicatriciel myocardique et un remodelage ventriculaire.

Ainsi, il semble raisonnable d'adopter un régime alimentaire à forte teneur en acides gras Ω -3 ou d'envisager une supplémentation par des AGPI Ω -3 si un tel régime alimentaire n'est pas pratique. Cette recommandation pourrait s'appliquer en particulier aux sujets exposés à un risque élevé de maladie cardiaque structurelle, ou à ceux aux stades initiaux de développement d'une maladie cardiaque, en particulier l'insuffisance cardiaque ou l'IM. Tous les effets des AGPI Ω -3 sur la santé humaine doivent encore être précisés.

Références

- Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106:2747-2757.
- US Department of Health and Human Services AfHRAQ. Effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular disease. *Evid Rep Technol Assess*. (Summ) 2004;1-8.
- Grynberg A. Hypertension prevention: from nutrients to (fortified) foods to dietary patterns. Focus on fatty acids. *J Hum Hypertens*. 2005;19(Suppl 3):S25-S33.
- DeFilippis AP, Sperling LS. Understanding omega-3s. *Am Heart J*. 2006;151:564-570.
- DeCaterina R, Basta G. Ω -3 fatty acids and the inflammatory response – biological background. *Eur Heart J*. 2001;3(Suppl D):D42-D49.
- Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(Suppl 3):560S-569S.
- Weaver KL, Ivester P, Chilton JA, et coll. The content of favorable and unfavorable polyunsaturated fatty acids found in commonly eaten fish. *J Am Diet Assoc*. 2008;108:1178-1185.
- Dyerberg J, Bang HO, Hjorne J. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr*. 1975;28:958-966.
- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et coll. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*. 1989;2:757-761.
- 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.
- Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et coll. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007;369:1090-1098.
- Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, et coll. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:193-200.
- Raitt MH, Connor WE, Morris C, et coll. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:2884-2891.
- Leaf A, Albert CM, Josephson M, et coll. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil Ω -3 fatty acid intake. *Circulation*. 2005;112:2762-2768.
- Brouwer IA, Zock PL, Camm AJ, et coll. 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.
- Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, et coll. Effects of omega-3 fatty acids on coronary restenosis, intima-media thickness, and exercise tolerance: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2006;184:237-246.

17. Leaf A, Jorgensen MB, Jacobs AK, et coll. Do fish oils prevent restenosis after coronary angioplasty? *Circulation*. 1994;90:2248-2257.
18. Jenkins DJ, Josse AR, Beyene J, et coll. Fish-oil supplementation in patients with implantable cardioverter defibrillators: a meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178(2):157-164.
19. Jenkins JA, Josse AR, Dorian P, et coll. Heterogeneity in randomized controlled trials of long chain (fish) omega-3 fatty acids in restenosis, secondary prevention and ventricular arrhythmias. *J Am Coll Nutr*. 2008; In Press.
20. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al. Risks and benefits of omega-3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ*. 2006;332:752-760.
21. GISSI-HF Investigators. 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(9645):1223-1230.
22. Mozaffarian D, Geelen A, Brouwer IA, Geleijnse JM, Zock PL, Katan MB. Effect of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation*. 2005;112(13):1945-1952.
23. Floras J, Bagai A. Polyunsaturated fatty acids and the post-infarct patient a recipe for baroreflex health? *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1607-1609.
24. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et coll. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405:458-462.
25. O'Keefe JH Jr, Abuissa H, Sastre A, Steinhaus DM, Harris WS. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am J Cardiol*. 2006;97(8):1127-1130.
26. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation*. 1993;88:523-533.
27. Geleijnse JM, Ciltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens*. 2002;20:1493-1499.
28. Chin JP, Gust AP, Nestel PJ, Dart AM. Marine oils dose-dependently inhibit vasoconstriction of forearm resistance vessels in humans. *Hypertension*. 1993;21: 22-28.
29. Kenny D, Wartler DC, Pleuss JA, Hoffmann RC, Goodfriend TL, Egan BM. Effect of omega-3 fatty acids on the vascular response to angiotensin in normotensive men. *Am J Cardiol*. 1992;70:1347-1352.
30. McVeigh GE, Brennan GM, Cohn JN, Finkelstein SM, Hayes RJ, Johnston GD. Fish oil improves arterial compliance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:1425-1429.
31. Grimsgaard S, Bona KH, Hansen JB, Myhre ES. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:52-59.
32. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Manson JE, et coll. Consumption of (Ω-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. *J Nutr*. 2004;134:1806-1811.
33. Grundt H, Nilsen DW, Mansoor MA, Hetland O, Nordoy A. Reduction in homocysteine by Ω-3 polyunsaturated fatty acids after 1 year in a randomised double-blind study following an acute myocardial infarction: no effect on endothelial adhesion properties. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33:88-95.
34. Johansen O, Seljeflot I, Hostmark AT, Arnesen H. The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1681-1686.
35. Berstad P, Seljeflot I, Veierod MB, Hjerkin EM, Arnesen H, Pedersen JI. Supplementation with fish oil affects the association between very long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in serum non-esterified fatty acids and soluble vascular cell adhesion molecule-1. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105:13-20.
36. Seierstad SL, Seljeflot I, Johansen O, et al. Dietary intake of differently fed salmon; the influence on markers of human atherosclerosis. *Eur J Clin Invest*. 2005;35:52-59.
37. Geelen A, Brouwer IA, Schouten EC, Kluff C, Katan MB, Zock PL. Intake of Ω-3 fatty acids from fish does not lower serum concentrations of C-reactive protein in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:1440-1442.
38. Vega-Lopez S, Kaul N, Devaraj S, Cai RY, German B, Jialal I. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids and all-rac alpha-tocopherol alone and in combination failed to exert an anti-inflammatory effect in human volunteers. *Metabolism*. 2004;53:236-240.
39. Matthan NR, Jordan H, Chung M, Lichtenstein AH, Lathrop DA, Lau J. A systematic review and meta-analysis of the impact of omega-3 fatty acids on selected arrhythmia outcomes in animal models. *Metabolism*. 2005;54:1557-1565.
40. Gillis A. Proarrhythmia Syndromes. In: Saksena S, Camm AJ, eds. *Electrophysiological Disorders of the Heart*. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2005:501-515.
41. Billman GE, Hallaq H, Leaf A. Prevention of ischemia-induced ventricular fibrillation by omega 3 fatty acids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:4427-4430.
42. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;110:368-373.
43. Brouwer IA, Heeringa J, Geleijnse JM, Zock PL, Witteman JC. Intake of very long-chain Ω-3 fatty acids from fish and incidence of atrial fibrillation. The Rotterdam Study. *Am Heart J*. 2006;151:857-862.
44. Frost L, Vestergaard P. Ω-3 Fatty acids consumed from fish and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2005;81: 50-54.
45. Calo L, Bianconi L, Colivicchi F, et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1723-1728.
46. Akcay B, Tillmanns H, Bayer M, Franzen W, Greiss H, Erdogan A. OMEGA AF Study: polyunsaturated fatty acids for prevention of atrial fibrillation relapse after successful external cardioversion. *J Electrocardiol*. 2007;40(4, Suppl 1):S14.
47. Sarrazin JF, Comeau G, Daleau P, et coll. Reduced incidence of vagally induced atrial fibrillation and expression levels of connexins by n-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1505-1512.
48. Laurent G, Moe G, Hu X, et coll. Long chain n-3 polyunsaturated fatty acids reduce atrial vulnerability in a novel canine pacing model. *Cardiovasc Res*. 2008;77:89-97.
49. Sakabe M, Shiroshita-Takeshita A, Maguy A, et coll. Omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation associated with heart failure but not atrial tachycardia remodeling. *Circulation*. 2007;116:2101-2109.
50. Ramadeen A, Laurent G, DosSantos CC, et coll. Omega-3 polyunsaturated fatty acids alter gene expression profile and reduce vulnerability to atrial fibrillation in a dog model of cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118(18):S436.
51. Jenkins DJ, Josse AR, Beyene J, et coll. Fish-oil supplementation in patients with implantable cardioverter defibrillators: a meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178(2):157-164.

Réunions scientifiques à venir

25 au 30 janvier 2009

Advances in Medicine 2009

Miami Beach, FL

Renseignements : Tél. : 305-243-7540

Fax : 305-243-7515

Courriel : ocata@med.miami.edu

8 au 13 mars 2009

Interventional Cardiology 2009:

24th Annual International Symposium

Snowmass Village, CO

Renseignements : Tél. : 760-720-2263

Fax : 760-720-6263

Courriel : mgherardi@promedica-cme.com

Le D^r Dorian et M. Ramadeen déclarent qu'ils n'ont aucune divulgation à faire en relation avec le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Cardiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le D^r George Honos, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Merck Frosst Canada Ltée

© 2008 Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. TM*Cardiologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Cardiologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.