

HUILE DE POISSON ET FACTEURS DE RISQUE D'ATHEROSCLEROSE, UN PLUS PAR RAPPORT AU REGIME HYPOLIPEMIANT CLASSIQUE ?

J. M. Krzesinski(1), M. C. Pissart(2), G. L. Rorive(3)

RESUME

Dans le cadre de la prévention des maladies cardio-vasculaires, l'huile de poisson, riche en acides gras polyinsaturés de la série Oméga-3 a été proposée comme une approche diététique originale.

Notre étude, en double insu, prouve qu'aux posologies utilisables en pratique, ce traitement n'apporte guère plus que le régime hypolipémiant classique et, vu son coût élevé, ne nous semble donc pas à proposer comme une mesure générale.

INTRODUCTION

Depuis les observations de Bang et Dyerberg (1976, 1978) d'une moindre incidence d'infarctus du myocarde dans les populations arctiques, l'huile de poisson, consommée abondamment par ces peuplades, suscite un vif intérêt diététique.

Grâce à sa forte teneur en acides gras polyinsaturés de la série Oméga-3 (AGP n-3), consommés entre 8 et 10 g/jour par les Esquimaux, cette huile agirait sur plusieurs facteurs impliqués dans la genèse de la plaque d'athérosclérose : modification de synthèse des prostaglandines (PG), leucotriènes, réduction de l'agrégation plaquettaire, des lipides sanguins, de la pression artérielle (Mehta et coll., 1987; Leaf et Weber, 1988).

Nous avons voulu tester ces points en comparant en double insu un régime hypolipémiant classique seul et avec supplémentation en AGP (n-3) ou placebo pendant 8 semaines.

MATERIEL ET METHODES

Première partie.

Notre population comprend 24 personnes (14 hommes et 10 femmes), âgées de 22 à 64 ans, dont 10 hypertendues (pression artérielle diastolique en position couchée entre 90 et 110 mmHg), 14 obèses (l'excès de poids dépasse de plus de 20 % le poids idéal), 5 hypertriglycéridémiques (taux sanguins supérieurs à 1 g/l + l'âge en décimales), et 8 hypercholestérolémiques (taux supérieurs à 2 g/l + l'âge en décimales). Ces patients ne reçoivent aucun anti-inflammatoire, hypolipémiant, antiagrégant plaquettaire. Le traitement médicamenteux antihypertenseur éventuel n'a pas été modifié tout au long de l'étude.

Le régime hypolipémiant proposé est iso-calorique, mais rééquilibré par rapport à une anamnèse alimentaire soignée, particulièrement quant au type de graisses ingérées. Le régime consiste à limiter les lipides à 30-35 % de la ration calorique totale, contenant moins de 250 mg de cholestérol par jour. La répartition des acides gras est la suivante : 1/3 sont saturés, 1/3 mono-insaturés et 1/3 polyinsaturés. Quinze pour cent

(1) Spécialiste adjoint des Hôpitaux, (2) Diététicienne, (3) Directeur de Recherches FNRS, Université de Liège, Service de Néphrologie-Hypertension.

de cette ration calorique totale sont constitués de protéines et 50 % de glucides (40 % de sucres complexes, 10 % de sucres simples). Ces modifications diététiques seront suivies pendant 8 semaines et contrôlées tout au long du travail.

Après 3 semaines d'un tel régime, les sujets recevront, après randomisation en double insu, soit un placebo (huile de paraffine), soit des AGP (n-3), 6 gélules par jour la première semaine, puis 3 gélules par jour les 4 dernières semaines. Les gélules placebo et AGP (n-3) ont été généreusement fournies par la firme Labaz-Sanofi; elles contiennent par gélule d'un gramme, au minimum 280 mg d'EPA et 60 mg de DHA. Ces suppléments en AGP (n-3) proviennent d'huile de sardines riches en acide eicosapentaénoïque (EPA C 20 : 5, n-3) et docosahexaénoïque (DHA C 22 : 6, n-3).

A chaque visite, est prélevé du sang pour détermination d'un bilan lipidique à jeun (cholestérol total, HDL cholestérol, triglycérides, apolipoprotéines A1 et B), d'une glycémie et d'une hémoglobine glycosylée, sont mesurés le temps de saignement ainsi que la pression artérielle par méthode non invasive ambulatoire sur 6 heures (de 10 à 16 heures) à l'aide d'un appareil Spacelabs.

Les valeurs de pression artérielle systolique et diastolique seront exprimées en moyenne sur ces 6 heures d'enregistrement.

Deuxième partie.

Dix patients volontaires (6 hommes, 4 femmes), 7 ayant déjà reçu l'Oméga-3 ou le placebo en suivant le protocole de la première partie mais ayant interrompu ce type de traitement depuis 2 mois, ont accepté de prendre, en étude ouverte, des doses progressivement croissantes d'huile de poisson : 3, 6, 9 gélules d'Oméga-3 chaque fois pendant 3 semaines. A la fin de chaque période, un bilan lipidique complet a été réalisé.

Statistiques

L'analyse statistique des résultats a été réalisée par le t de Student simple et sur échantillons appariés. Les résultats sont exprimés en moyenne, plus ou moins une déviation standard.

RESULTATS

Première partie.

Après 3 semaines d'alimentation rééquilibrée en lipides, 10 patients vont recevoir, en double aveugle, un placebo et 14 un traitement actif par AGP (n-3).

Dans chaque groupe, le pourcentage de sujets hypertendus (30 %) ou d'obèses (60 %) est le même. Si l'âge des sujets qui vont recevoir des AGP (n-3) est significativement plus bas ($p < 0,05$) que celui des sujets sous placebo, dans le groupe activement traité, il y a 4 fois plus d'hypertriglycéridémiques (4 versus 1) et 3 fois plus d'hypercholestérolémiques (6 versus 2).

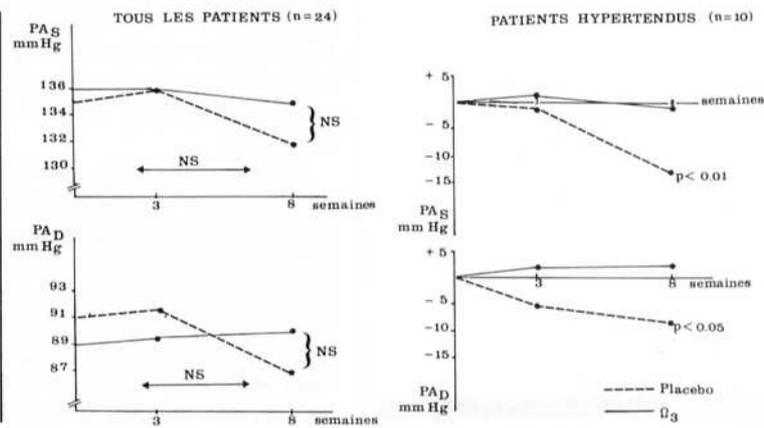
Les résultats obtenus après 8 semaines de régime hypolipémiant, dont les 5 dernières se caractérisent par l'adjonction soit d'AGP (n-3) (3 g) soit d'un placebo, sont représentés dans le tableau I. On peut y voir une diminution similaire du poids dans les 2 groupes de patients tout au long des 8 semaines de l'étude. La pression artérielle reste stable. Chez les hypertendus, cependant, elle s'abaisse sous régime hypolipémiant (fig. 1). Les triglycérides, bien que significativement plus élevés dans le groupe allant recevoir un traitement actif, évoluent parallèlement vers la baisse dans les deux groupes. A la posologie utilisée, l'effet des AGP (n-3) semble

plus marqué chez les normotriglycéridémiques. Le cholestérol total tend à s'abaisser après trois semaines de régime hypolipémiant, surtout en présence d'une hypercholestérolémie. Cet effet sur le cholestérol total s'accroît significativement lors de l'introduction d'AGP (n-3) surtout chez les normocholestérolémiques. L'évolution du HDL cholestérol ne diffère

Tableau I.
Evolution des paramètres cliniques et biologiques après 3 semaines (t 1) sous régime hypolipémiant (n = 24) et 8 semaines (t 2) sous placebo (n = 10) ou Oméga-3 (n = 14).

		t 0	t 1	t 2	p
Poids (kg)	Placebo	79,00 ± 8,00	78,80 ± 8,00	77,70 ± 7,00	1-3 < 0,01
	Oméga-3	79,30 ± 7,00	78,80 ± 8,00	78,30 ± 8,00	
PA diastolique (mm Hg)	Placebo	91,00 ± 14,00	92,00 ± 21,00	87,00 ± 20,00	
	Oméga-3	89,00 ± 16,00	89,00 ± 18,00	90,00 ± 18,00	
PA systolique (mm Hg)	Placebo	135,00 ± 20,00	136,00 ± 21,00	132,00 ± 21,00	
	Oméga-3	136,00 ± 22,00	136,00 ± 21,00	135,00 ± 24,00	
Triglycérides (g/l)	Placebo	0,85 ± 0,12 ↓ < 0,01	0,91 ± 0,12 ↓ < 0,05	0,70 ± 0,14 ↓ < 0,05	0,05
	Oméga-3	1,26 ± 0,19	1,24 ± 0,17 p < 0,01	1,03 ± 0,17	
Cholestérol total (g/l)	Placebo	2,31 ± 0,34	2,17 ± 0,38	2,16 ± 0,25	0,02
	Oméga-3	2,38 ± 0,26	2,30 ± 0,31 p < 0,01	2,16 ± 0,25	
Apolipoprotéines A ₁ (g/l)	Placebo	1,39 ± 0,22	1,66 ± 0,30	1,73 ± 0,36	1-3 < 0,01
	Oméga-3	1,55 ± 0,31	1,54 ± 0,27	1,58 ± 0,28	
Apolipoprotéines B (g/l)	Placebo	1,22 ± 0,17	1,20 ± 0,21	1,17 ± 0,17	
	Oméga-3	1,18 ± 0,15	1,20 ± 0,18	1,20 ± 0,21	
HDL cholestérol (g/l)	Placebo	0,50 ± 0,10	0,51 ± 0,10	0,52 ± 0,10	
	Oméga-3	0,49 ± 0,03	0,48 ± 0,07	0,45 ± 0,10	
Temps de saignement (sec)	Placebo	260,00 ± 30,00	276,00 ± 26,00	282,00 ± 32,00	1-3 p = 0,05
	Oméga-3	250,00 ± 32,00	292,00 ± 38,00 0,05	297,00 ± 41,00	
Glycémie (g/l)	Placebo	0,93 ± 0,02	0,91 ± 0,05	0,91 ± 0,04	NS
	Oméga-3	0,91 ± 0,04	0,93 ± 0,03	0,93 ± 0,04	
Hb A _{1c} (%)	Placebo	3,40 ± 0,20	3,60 ± 0,30	3,30 ± 0,30	NS
	Oméga-3	3,60 ± 0,30	3,70 ± 0,30	3,30 ± 0,20	

Fig. 1.
Evolution de la PA systolique et diastolique enregistrée pendant 6 heures en ambulatoire.



pas significativement dans les deux groupes de sujets, voire même s'abaisse sous Oméga-3. Le risque athérogène ne se modifie guère (fig. 2). Les apolipoprotéines A1 augmentent cependant dans le groupe placebo ($p < 0,01$) alors que les apolipoprotéines B restent stables. Le temps de saignement s'élève (à la limite de la signification) sous régime hypolipémiant, sans effet additif des AGP (n-3). La glycémie et l'hémoglobine glycosylée ne se modifient guère.

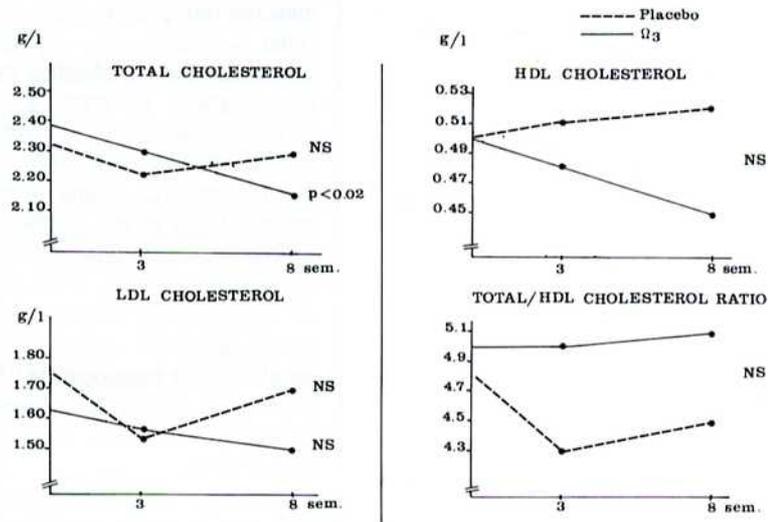


Fig. 2.
Evolution des lipides plasmatiques
sous régime hypolipémiant seul
et avec Oméga-3.

Deuxième partie.

Le tableau II reprend les variations en pour cent des différentes fractions lipidiques par rapport aux valeurs de départ. Comme on peut le voir, l'abaissement le plus spectaculaire est obtenu avec 9 gélules par jour, au prix d'un inconfort digestif signalé spontanément par la plupart (nausées, éructations, haleine désagréable, flatulence, diarrhée...).

Tableau II.
Modification (en %) des lipides plasmatiques (comparaison avec les taux de départ).

	Capsules		
	3	6	9
Δ total cholestérol	- 6	- 4	-13*
Δ HDL cholestérol	-11	-14	- 7
Δ $\frac{\text{total}}{\text{HDL}}$ cholestérol	+ 6	+ 11	- 7
Δ triglycérides	0	+ 9	-19*
Δ A ₁ apolipoprotéines	- 8	- 4	- 3
Δ B apolipoprotéines	-18*	-22**	-22**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

DISCUSSION

Sous régime isocalorique mais rééquilibré et hypolipémiant, une perte de poids a été notée et ce d'autant plus que les sujets présentaient un

excès pondéral au départ. Ceci est probablement explicable par une meilleure répartition des nutriments et une sous-évaluation des graisses ajoutées lors de l'anamnèse alimentaire. Cet effet sur le poids s'observe dans les deux groupes de sujets supplémentés ou non en huile de poisson, et est donc lié au régime seul.

L'enregistrement de la pression artérielle sur 6 heures, par méthode non invasive, en ambulatoire, a été choisi pour limiter les effets sur la pression artérielle de la présence du médecin et l'accoutumance aux mesures répétées de cette pression. Nous avons pu à nouveau vérifier l'effet hypotenseur du régime plus placebo chez les hypertendus. Par contre, aucune modification de la PA n'est notée chez les normotendus sous placebo ou dans le groupe sous Oméga-3, contrairement à certaines observations d'un effet hypotenseur des AGP (n-3) (fig. 1) (Mehta et coll., 1987; Sanders, 1987). Cette divergence de résultats pourrait être liée à la technique même de mesure de la pression artérielle. A la consultation, Steiner et coll. (1989), dans cet ordre d'idées, ont noté un effet hypotenseur de la prise d'Oméga-3 à faible dose, mais cette observation est probablement liée à une erreur de l'observateur, connaissant la nature du traitement, car les patients mesurant eux-mêmes la PA à domicile n'ont pas pu démontrer un effet hypotenseur significatif. Une autre explication serait liée à la posologie de l'AGP (n-3) ou à la durée du traitement. Les doses ou durées d'administration ont été plus importantes dans certains travaux de la littérature. Knapp et Fitzgerald (1989) viennent de montrer que 15 g d'AGP (n-3) abaissent la PA de 6,5 mmHg pour la systolique et de 4,4 mmHg pour la diastolique alors que 3 g n'ont pas d'effet; cet effet n'est pas lié à des modifications de métabolisme des prostaglandines.

Pour ce qui est du bilan lipidique, Puska et coll. (1983) ont montré qu'une réduction de l'apport en graisses alimentaires à 23 % de la ration énergétique totale journalière avec augmentation du rapport acides gras polyinsaturés/saturés jusqu'à 1 abaissait le cholestérol total de 13 %. Dans notre étude, le régime hypolipémiant s'accompagne d'une légère baisse du cholestérol total (-5 %) après 3 semaines (fig. 2). Cet effet s'accroît sous supplémentation en AGP (n-3) en accord avec certains travaux (Harris et coll., 1983; Illingworth et coll., 1984). Notons que si le régime agit principalement chez les sujets à cholestérol élevé, notre étude suggère que les AGP (n-3) abaissent le cholestérol, surtout chez les normocholestérolémiques. Remarquons aussi que Harris et coll. (1988) et Zucker et coll. (1988), chez des hypercholestérolémiques ont noté une augmentation du LDL cholestérol avec 12 g d'huile de poisson administrée pendant 6 semaines. Ceci a aussi été observé par Dart et coll. (1989). Alors que chez les Esquimaux, le HDL cholestérol est fort élevé (Dyerberg et coll., 1978), il ne bouge guère dans nos deux groupes de sujets, tout au long des 8 semaines de l'étude; il pourrait même s'abaisser sous Oméga-3. Cette différence peut probablement s'expliquer encore par la durée d'administration et la posologie d'huile de poisson choisie bien que certains (Saynor et coll., 1984) aient observé un effet hypolipémiant maximal après 2 à 4 semaines de supplémentation en AGP (n-3). Sous ces acides gras, les apolipoprotéines A1 et B ne diffèrent pas. Pour Nestel et coll. (1984) ou Sanders et coll. (1985), des posologies plus élevées d'AGP (n-3), utilisées d'ailleurs dans la deuxième partie de notre travail, sont nécessaires pour modifier la synthèse hépatique de ces protéines porteuses. Dans notre étude, le régime hypolipémiant seul s'accompagne cependant d'une élévation significative des apolipoprotéines A1 dont le rôle protecteur est généralement admis.

L'effet du régime hypolipémiant sur les triglycérides est net, particulièrement chez les hypertriglycéridémiques. Par contre, les AGP (n-3)

abaissent surtout les triglycérides chez les patients ayant des taux sanguins normaux pour ces lipides, contrairement aux observations de Phillipson et coll. (1985). Cet auteur a toutefois utilisé des posologies beaucoup plus élevées d'huile de poisson (20 à 30 % de l'apport quotidien en graisses) pour constater un abaissement très net des taux de triglycérides chez les hypertriglycéridémiques et ce par inhibition de leur synthèse hépatique avec en parallèle, réduction du cholestérol total. Rappelons cependant que chez de tels sujets hypertriglycéridémiques, Harris et coll. (1988) avaient noté une augmentation du LDL cholestérol parallèlement à l'abaissement des triglycérides pour des posologies de 12 g par jour; de plus, à ces posologies aussi élevées, des troubles digestifs semblables à ceux que nous avons notés (diarrhée, flatulence, éructation) ont été fréquents et ont grevé la compliance à long terme. Par ailleurs, l'effet sur les lipides semble s'atténuer au long cours (Schetman et coll., 1989). Alors qu'une diminution de l'agrégabilité plaquettaire est attendue avec augmentation du temps de saignement lors de l'introduction de fortes doses d'huile de poisson (Phillipson et coll., 1985; Thorngren et Gustafson, 1981), notamment par le biais d'une modification de la balance prostacycline-thromboxane A₂, aucune modification n'a été relevée dans notre étude après 5 semaines d'un traitement actif à faible dose. Seule une très légère augmentation du temps de saignement a été mesurée sous régime hypolipémiant, avec cependant de larges variations interindividuelles.

CONCLUSION

A la posologie de 3 gélules par jour pendant 5 semaines, la supplémentation en acides gras de la série Oméga-3 contenus particulièrement dans l'huile de poisson est bien tolérée, elle s'accompagne d'une faible réduction du cholestérol total et d'une diminution du taux des triglycérides. Cet effet favorable est beaucoup plus net avec 9 gélules par jour, au prix de troubles digestifs. L'effet sur l'agrégation plaquettaire et la pression artérielle reste controversé et dépend peut-être de la durée d'administration et de la posologie choisie.

Au vu du résultat et du coût élevé de cette approche thérapeutique, on ne peut l'envisager actuellement dans une visée préventive à grande échelle. L'alimentation équilibrée hypolipémiante reste la clé de voûte de la prévention des maladies cardiovasculaires et la base du traitement des hyperlipidémies.

BIBLIOGRAPHIE

1. BANG, H., DYERBERG, J., HJERNE, N. — The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta med. scand.*, 1976, **200**, 69-73.
2. DART, A., RIEMERSMA, R., OLIVER, M. — Effects of Maxepa on serum lipids in hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis*, 1989, **80**, 119-124.
3. DYERBERG, J., BANG, H., STOFFERSEN, E., MONCADA, S., VANE, J. — Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis. *Lancet*, 1978, II, 117-119.
4. HARRIS, W., CONNOR, W., Mc MURPHY, M. — The comparative reduction of the plasma lipid and lipoproteins by dietary polyunsaturated fats : salmon oil versus vegetable oil. *Metabolism*, 1983, **32**, 179-184.
5. HARRIS, W., DUJOVNE, C., ZUCKER, M., JOHNSON, B. — Effects of a low saturated fat, low cholesterol fish oil supplement in hypertriglyceridemic patients. *Ann. intern. Med.*, 1988, **109**, 405-470.

6. ILLINGWORTH, D., HARRIS, W., CONNOR, W. — Inhibition of low density lipoprotein synthesis by dietary Omega-3 fatty acids in humans. *Atherosclerosis*, 1984, **4**, 270-275.
7. KNAPP, H., FITZGERALD, G. — The antihypertensive effects of fish oil : a controlled study of polyunsaturated fatty acid supplements in essential hypertension. *New Engl. J. Med.*, 1989, **320**, 1037-1043.
8. LEAF, A., WEBER, P. — Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *New Engl. J. Med.*, 1988, **318**, 549-557.
9. MEHTA, J., LOPEZ, L., WARGOVICH, T. — Eicosapentaenoic acid : its relevance in atherosclerosis and coronary artery disease. *Amer. J. Cardiol.*, 1987, **59**, 155-159.
10. NESTEL, P., CONNOR, W., REARDON, M., CONNOR, S., WONG, S., BOSTON, R. — Suppression by diets rich in fish oil of very low density lipoprotein production in man. *J. clin. Invest.*, 1984, **74**, 82-89.
11. PHILLIPSON, B., ROTHROCK, D., CONNOR, W., HARRIS, W., ILLINGWORTH, D. — Reduction of plasma lipids, lipoproteins and apoproteins by dietary fish oil in patients with hypertriglyceridemia. *New Engl. J. Med.*, 1985, **312**, 1210-1216.
12. PUSKA, P., NISSINEN, A., VARTIAINEN, E., DOUGHERTY, R., MUTANEN, M., IACONO, J., KORHONEN, H., PIETINEN, P., LEINO, U., MOISIO, S. — Controlled, randomised trial of the dietary fat on blood pressure. *Lancet*, 1983, **1**, 1-5.
13. SANDERS, T. — Fisch and coronary artery disease. *Brit. Heart J.*, 1987, **57**, 214-219.
14. SANDERS, T., SULLIVAN, D., REEVE, J., THOMPSON, G. — Triglyceride lowering effect of marine polyunsaturates in patient with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*, 1985, **5**, 459-465.
15. SAYNOR, R., VEZREL, D., GILLOT, T. — The long term effect of dietary supplementation with fish lipid concentrate on serum lipids, bleeding time, platelets and angina. *Atherosclerosis*, 1984, **50**, 3-10.
16. SCHETMAN, G., KAUL, S., CHERAYIL, G., LEE, M., KISSEBAH, A. — Can the hypotriglyceridemic effect of fish oil concentrate be sustained? *Ann. intern. Med.*, 1989, **110**, 346-352.
17. SIESS, W., SCHERER, B., BOHLIG, B., ROTH, P., KURZMANN, I., WEBER, P. — Platelet membrane fatty acids, platelet aggregation and thromboxane formation during a mackerel diet. *Lancet*, 1980, **1**, 441-444.
18. STEINER, A., OERTEL, R., BATTIG, B., PLETSCHER, W., WEISS, B., GREMINGER, P., VETTER, W. — Effect of fish oil on blood pressure and serum lipids in hypertension and hyperlipidaemia. *J. Hypertens.*, 1989, **7** (suppl. 3), S-73/S-76.
19. THORNGREN, M., GUSTAFSON, A. — Effect of 11 weeks increase in dietary eicosapentaenoic acid on bleeding time, lipids and platelet aggregation. *Lancet*, 1981, **II**, 1190-1193.
20. ZUCKER, M., BILYEN, D., HELMKAMP, G., HARRIS, W., DUJOVNE, C. — Effects of dietary fish oil on platelet function and plasma lipids in hyperlipoproteinemia and normal subjects. *Atherosclerosis*, 1988, **73**, 13-22.