# CAPP-INFO

**Bulletin d'information du CAPP**
**(Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique)**

**N°45, Mai 2007**

**Bips : Pharmacie : 68 593 58**
**Gérontopharmacologie: 68 565 60**

## FAUT-IL PRESCRIRE DES SUPPLÉMENTS D'OMÉGA-3 CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE?

---

### I. INTRODUCTION :

**Acides gras essentiels et eicosanoïdes**

Les acides gras essentiels ne peuvent être synthétisés par l'organisme humain, ils proviennent donc de l'alimentation. Parmi les acides gras essentiels polyinsaturés alimentaires se trouvent les oméga-3 et oméga-6. Dans les cellules, les oméga-3 et 6 sont convertis notamment en acide arachidonique, un acide gras à 20 carbones, présent dans les membranes cellulaires. L'acide arachidonique est le précurseur principal des eicosanoïdes. Les molécules les plus importantes de ce groupe sont les prostaglandines et les substances apparentées (leucotriènes, thromboxanes) qui participent dans l'organisme à diverses fonctions, dont la coagulation sanguine, la réaction inflammatoire et les contractions lors de l'accouchement.

**Oméga-3 et oméga-6**

- *Structure et sources*

Les acides gras poly-insaturés oméga-3 et oméga-6 sont plus ou moins longs et comprennent de 2 à 6 doubles liaisons. Le chiffre 3 ou 6 vient de la position de la dernière liaison entre les atomes de carbone qui est insaturée.
L'ALA (acide alpha-linoléique), l'EPA (acide eicosapentaénoïque) et le DHA (acide docosahexaénoïque) sont les oméga-3 les plus courants. Les principales sources d'ALA sont les noix, le colza et l'huile de lin, tandis que l'EPA et le DHA se trouvent principalement dans la graisse de poissons tels que saumon, hareng et thon.
Les oméga-6 se trouvent dans les huiles végétales telles que l'huile de tournesol, l'huile de maïs et l'huile de palme.

**Remarque !**
Seuls l'acide linoléique (C18, oméga-6) et l'acide linolénique (C18, oméga-3) sont des acides gras strictement essentiels, car l'organisme peut par élongations et désaturations fabriquer des acides gras plus longs comme l'acide arachidonique, l'EPA et le DHA. En revanche, chez le nourrisson, particulièrement le prématuré et chez l'adulte de plus de 50 ans ou souffrant de pathologies telles que le diabète et le tabagisme, ce processus n'est pas assez efficace (3).

- *Rôle dans l'organisme*

Les oméga-3 et oméga-6 sont intégrés aux phospholipides des membranes cellulaires et interviennent dans la synthèse des récepteurs et des transporteurs transmembranaires.
La voie métabolique des oméga-6 aboutit à la formation de prostaglandines de type 2 et de leucotriènes de type 4 qui favorisent l'agrégation plaquettaire et les réactions inflammatoires.
La voie métabolique des oméga-3 conduit à la formation de prostaglandines de type 3 et de leucotriènes de type 5 ayant un effet anti-agrégant plaquettaire et anti-inflammatoire.

## II. DÉCOUVERTE DES OMÉGA-3 :

| | |
|---|---|
| 1923 | des rats sont privés d'acides gras poly-insaturés, de nombreux troubles apparaissent, ces acides gras sont alors regroupés sous le nom de vitamine F. |
| Années 1930 | on distingue 2 familles d'acides gras essentiels les oméga-3 et oméga-6 |
| Années 1970 | mise en évidence des effets cardiovasculaires des oméga-3 |
| Années 1980 | étude épidémiologique des esquimaux qui consomment énormément d'oméga-3 |

"Chaque jour, tu dois manger quelque chose des 5 groupes d'aliments de base :
Graisse frite, graisse bouillie, graisse braisée, graisse à l'étouffée et graisse crue"

© 2000 by Sidney Harris

| | |
|---|---|
| 1982 | prix Nobel décerné pour la découverte du rôle des eicosanoïdes |
| Années 1990 | de nombreuses études cliniques sont effectuées chez des patients atteints de problèmes cardiovasculaires |
| Années 2000 | le champ de recherche sur l'application des oméga-3 s'élargit à d'autres domaines tels que dépression, maladie d'Alzheimer, cancer |

## III. MÉDICAMENTS À BASE D'OMÉGA-3 :

- *Spécialités enregistrées*

Les oméga-3 sont des compléments alimentaires et sur le marché on retrouve une multitude de préparations à base d'huile de poissons. Ces préparations sont de pureté et de concentrations différentes.
En Suisse, les spécialités à base d'oméga-3 enregistrées chez Swissmedic sont :
-capsules Epacaps®,
-capsules Epa® de Burgerstein,
-capsules Omega-3 Gisand®,
-capsules Eicosapen®. (4).
Aux Etats-Unis, un seul supplément contenant de l'huile de poisson a été approuvé par la FDA (Omacor®). Si les autres spécialités non enregistrées coûtent moins cher, il faut être attentif au fait qu'elles sont très souvent beaucoup moins dosées que celles enregistrées (5).

- *Indications*

En Suisse, les oméga-3 sont indiqués comme complément diététique chez les personnes souffrant d'hyperlipidémie ou ayant un régime en acides gras insaturés trop faibles. Or, dans la littérature, on retrouve de nombreuses autres indications qui ont fait l'objet de nombreuses études cliniques.

Ces indications représentent des pathologies que l'on rencontre souvent chez la personne âgée. De plus, les personnes âgées souffrent fréquemment de malnutrition. Les oméga-3 pourraient donc être un complément indiqué pour cette catégorie de patients. Il convient donc de se pencher sur les conclusions apportées par les études cliniques effectuées pour ces différentes indications.

- *Essais cliniques*

**Maladie coronarienne**
Les investigateurs d'une étude contrôlée randomisée (DART, n = 2033) effectuée chez des hommes ayant survécu à un infarctus du myocarde récent ont observé une diminution significative de la mortalité globale et de la mortalité cardiaque par rapport au groupe contrôle (6). Une seconde étude (GISSI-Prevenzione, n = 11323)) aboutit aux mêmes conclusions. La consommation de 1 à 1.5 g d'acides oméga-3 par jour ou de poisson gras 2 fois par semaine a entraîné une diminution significative de la mortalité cardiaque après 4 mois, ainsi qu'une diminution de la mortalité globale. Cette étude était multicentrique, open-label, parallèle. Elle a été effectuée sur une durée de 3.5 ans. Les patients ont reçu soit des oméga-3 soit de la vitamine E soit une combinaison des deux versus placebo (7).

La prudence est de mise chez les personnes (n = 3114, endpoint primaire: mort cardiaque) souffrant de maladie coronarienne chronique, car selon une étude randomisée, croisée, (DART 2) effectuée sur plus de 3000 hommes présentant un angor, une augmentation significative des décès d'origine cardiaque et des morts subites a été observée chez les patients auxquels on avait recommandé de manger 2 portions de poissons gras par semaine ou de consommer jusqu'à 3 grammes par jour d'huile de poissons sous forme de capsules durant 2 ans. L'augmentation du risque a été observée principalement chez les patients ayant reçu les capsules (8). Cette étude était constituée de 4 groupes. Un groupe qui a reçu comme recommandations de manger du poisson deux fois par semaine ou de prendre 3 grammes d'huile de poisson, un deuxième groupe chargé de manger cinq portions de fruits et légumes par jour, un troisième groupe combinant les recommandations des deux premiers groupes et un quatrième groupe n'ayant pas reçu de recommandations alimentaires particulières. Les auteurs de cette étude ont tenté d'expliquer cet effet néfaste des capsules de poisson par d'éventuelles interactions avec les médicaments habituellement prescrits lors de maladies cardiaques. Aucune de ces interactions n'a cependant été mise en évidence. Une autre hypothèse est que les capsules d'huile de poisson contenaient des contaminants, tels que le mercure ou la dioxine, qui auraient causés des effets néfastes.

© 2000 by Sidney Harr/s

**Diabète de type 2**
Une étude ouverte, randomisée, prospective a été effectuée sur des patients japonais (n = 60). L'épaisseur de l'intima-media de la carotide, marqueur de la progression de l'athérosclérose, avait diminué après 2 ans chez le groupe ayant pris un supplément d'oméga-3 (9). Cette étude n'a néanmoins pas démontré une baisse de la mortalité globale, ni d'amélioration des complications redoutées du diabète telles que cécité, polyneuropathie, insuffisance rénale… .

**Hypercholestérolémie**
Une étude randomisée a été effectuée au Japon (JELIS, n = 18000) sur un groupe de patients recevant une statine avec ou sans supplément d'acide eicosapentaenoicum (EPA). L'incidence des événements coronariens majeurs était significativement plus faible chez les personnes ayant reçu l'EPA. Par contre, la mortalité globale n'a pas été modifiée (10).
L'adjonction d'oméga-3 à un traitement à base de statines à pour avantage de ne pas interagir avec ces dernières, le risque de rhabdomyolyse n'est donc pas augmenté.

**Hypertriglycéridémie**
Il a été démontré que des doses allant de 3 à 12 grammes d'oméga-3 par jour peuvent abaisser le taux de triglycérides à jeun de 20 à 50 % (5).

**Dépression**
Une revue de la littérature a été effectuée sur le rôle des acides gras oméga-3 dans la dépression (11). Il est difficile d'affirmer que les oméga-3 jouent réellement un rôle sur la dépression. Les différentes études effectuées ont testé des dosages d'oméga-3 différents sur des patients avec ou sans déficit en oméga-3. De plus, la méthodologie des études n'est pas toujours claire et il est difficile de garder l'aveugle du fait que les capsules ont une odeur et un goût difficilement dissimulable. En psychiatrie il est important que la dépression soit évaluée avec des outils validés (échelles de dépression reconnues). Les patients inclus dans les études sont en petit nombre, de plus plusieurs catégories ont été étudiées (dépression en postpartum, dépression unipolaire, dépression bipolaire). Souvent ces études sont de trop petite taille pour démontrer statistiquement un effet, même s'il y en avait un.

**Fonctions cognitives et démence**
Une revue systématique a été effectuée afin d'évaluer l'efficacité des oméga-3 sur la fonction cognitive au cours du vieillissement normal ou de la démence. Parmi les 49 études sélectionnées (sur 497 études), seules 5 études ont pu être retenues. Les auteurs concluent qu'il n'y a pas suffisamment de preuve pour affirmer que les oméga-3 ont un effet bénéfique dans la prévention et le traitement de la démence. Par contre, la consommation d'acides gras oméga-3 et plus particulièrement d'DHA est associée à une baisse significative de l'incidence de maladie d'Alzheimer.
Selon les auteurs un supplément d'oméga-3 dans l'alimentation sous forme de poissons gras chez la personne âgée ne représente pas de dangers majeurs. Par contre, ils nous rendent attentifs au fait qu'une augmentation de consommation de poisson s'accompagne d'une augmentation de consommation de contaminants présents dans la chair du poisson tel que le mercure.
Des suppléments purifiés exempt de mercure peuvent être envisagés, mais le coût engendré par ces compléments alimentaires ne semblent pas se justifier pour l'instant (12).

**Cancer**
De nombreuses études épidémiologiques recensées affirment que des groupes de patients consommant des oméga-3 verraient leur risque de développer un cancer diminuer. Or, les auteurs d'une revue systématique de la littérature à ce sujet, concluent qu'il n'y a pas de preuve d'association entre incidence du cancer et consommation d'oméga-3 (13).

**Maladies inflammatoires**

Les oméga-3 ont un rôle anti-inflammatoire physiologique. De nombreuses études ont été effectuées sur différentes maladies inflammatoires, telles que la polyarthrite rhumatoïde et les maladies respiratoires.

Les résultats concernant le rôle anti-inflammatoire des oméga-3 dans la polyarthrite sont controversés. A ce jour, des investigations supplémentaires sont nécessaires pour se prononcer sur la dose et les effets des oméga-3. Il en est de même pour les études effectuées chez les patients souffrants de BPCO et d'asthme (3).

## IV. EFFETS INDÉSIRABLES

Dans le Compendium suisse des médicaments et autre texte de référence (14), les effets secondaires des oméga-3 sont les suivants :

- nausées et éructation (ces effets peuvent être diminués en prenant les capsules avant un repas (4)).
- perturbations gastro-intestinales : nausées, vomissement, diarrhée, constipation
- activité anti-thrombotique des oméga-3 pouvant augmenter les saignements
- effets sur le métabolisme du glucose : contrôle glycémique perturbé chez les diabétiques de type 1 et 2 (mais une méta-analyse effectuée ne confirme pas cet effet)

D'autres effets indésirables sont mentionnés dans la littérature. Ces effets nécessitent plus d'investigations, car ils ne sont pas prouvés. La pureté de l'huile de poisson est un paramètre important. Si la préparation contient des concentrations en mercure relativement élevées, cela pourrait contrecarrer l'effet avantageux des oméga-3. En effet, l'ingestion de mercure, faisant partie des métaux lourds, à long terme pourrait augmenter les risques de maladies cardio-vasculaires. De plus l'exposition à des doses toxiques de mercure cause des dommages rénaux et neurologiques (15).

Une méta-analyse a également été effectuée afin de déterminer le rôle des acides gras essentiels sur l'augmentation de cancers de la prostate. La conclusion de cette analyse est telle que l'on ne peut pas affirmer que les acides gras essentiels soient à l'origine de cancers de la prostate (16).

## V. POSOLOGIE :

Différentes posologies ont été testées cliniquement. Les recommandations de posologie sont les suivantes (14) :

- Hypertriglycéridémie : 5 g 2x/jour d'une préparation contenant 17 % d'acide eicosapentaenoicum (EPA) et 11.5 % d'acide docosahexaenoicum (DHA)
  ou 2 à 4 g / jour d'une préparation contenant 46 % d'EPA et 38% de DHA
- Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde: 1 g / jour d'une préparation contenant 46 % d'EPA et 38% de DHA
- Chez une personne sans pathologie cardio-vasculaire, il est recommandé de manger du poisson gras deux fois par semaine et de consommer des huiles riches en acide alpha-linolénique (3)

Exemple : les gélules d'Epacaps®, spécialité suisse contiennent 18 % d'EPA (135 mg) et 12 % de DHA (90 mg) dans 750 mg d'huile de poisson par gélule. La posologie recommandée est de 2 à 3 capsules par jour, ce qui représente 1.5 à 2.25 g par jour.

## VI. INTERACTIONS

Les acides gras oméga-3 peuvent allonger le temps de saignement, la prudence s'impose lorsqu'un tel traitement est introduit chez un patient anti-coagulé. Il peut y avoir également une diminution lente des valeurs élevées de la tension artérielle, la dose des antihypertenseurs devrait donc éventuellement être réduite (4).

## VII. ACIDES GRAS ESSENTIELS ET PERSONNES ÂGÉES :

L'opportunité de prescrire un complément d'acides gras poly-insaturés à la personne âgée est suggérée par les observations suivantes :

- de nombreuses personnes âgées souffrent de malnutrition
- les maladies cardiovasculaires sont fréquentes en gériatrie
- la capacité de synthèse des acides gras plus longs comme l'acide arachidonique, l'EPA et le DHA est réduite chez les personnes de plus de 50 ans, et lors de diabète ou de tabagisme

A ce jour, les oméga-3 ont un effet bénéfique prouvé uniquement après un infarctus myocardique récent. Cette situation, fréquente chez la personne âgée, entraîne souvent la prescription d'une anticoagulation. La prescription d'oméga-3 chez toute personne anti-coagulée doit se faire sous surveillance médicale, étant donné l'effet anti-thrombotique des oméga-3.
En revanche, chez des patients angoreux, souffrant de maladies cardio-vasculaires chroniques, la prise d'oméga-3 aurait un effet négatif. Les résultats des études indiquent une augmentation significative des décès d'origine cardiaque et de mort subite.

Quant aux autres pathologies (Alzheimer, démence, maladies inflammatoires, cancer…), les résultats publiés à ce jour ne sont pas suffisants. Des études complémentaires doivent être effectuées afin de déterminer l'efficacité réelle et le dosage adéquat des oméga-3.

D'un point de vue pratique, il faut clairement distinguer le fait de compléter l'alimentation générale en oméga-3 par des rations de poisson gras une à deux fois par semaine, de la prescription de capsules à base d'huile de poisson enregistrées dans le commerce. Outre leur efficacité et sécurité équivoques, les capsules d'omega-3 sont onéreuses, et ne sont pas remboursées par l'assurance maladie de base. Un traitement de 30 jours avec Epacaps® (3 capsules par jour) revient à environ CHF40.- et un traitement à base d'Omega-3 Gisand® (2 capsules par jour) pour 30 jours revient à environ CHF20.-.

Les sources d'acides gras alpha-linoléiques sont également à prendre en considération étant donné qu'à partir de ces acides l'EPA et la DHA peuvent être synthétisés, même si cette voie de synthèse est diminuée chez la personne âgée. On retrouve ces acides gras dans l'huile et les graines de lin, l'huile de colza, l'huile de noix, les germes de blé, les légumes à feuilles vertes, les fruits rouges et les fruits secs.

## QUE RETENIR ?

**Il faut conseiller aux personnes âgées, en particulier si elles sont dénutries, une alimentation variée et équilibrée, même si la préparation du repas en soi est, par choix ou nécessité, simplifiée.**

☞ **manger du poisson gras une à deux fois par semaine**

☞ **agrémenter les légumes ou salades d'huiles ayant une teneur élevée en acides gras poly-insaturés (huiles de lin, de maïs, de soja et de carthame)**

☞ **consommer des fruits frais avec des noix ou des graines de tournesol**

☞ **ajouter aux produits laitiers,- yoghurts, fromage blanc ou séré -, des graines de lin moulues.**

☞ **Après revue de la littérature scientifique actuelle, il semble hasardeux, voire néfaste, de prescrire aux personnes âgées des capsules à base d'huile de poisson**

http://www.paulemilevictor.fr/chapitre12_fr_1.html

**Références** 1. Marieb, Anatomie et physiologie humaine, De Boeck Université, 4ème édition. 2. Harper CR et al., Beyond the Mediterranean diet: the role of omega-3 Fatty acids in the prevention of coronary heart disease, Prev Cardiol., 2003 Summer;6(3):136-46.
3. Herbaut C., Oméga-3 et santé, La Nutrition, Rev Med Brux 2006, 355-360. 4. J Morant, H Ruppanner, Compendium suisse des médicaments, 28ème edition, 2007, version française, Editions Documed, Bâle. 5. The Medical Letter, Suppléments alimentaires d'huile de poisson, édition française, 2006, 17: 75-76. 6. Burr ML et al., Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet et reinfarction trial (DART), The Lancet, 1989, 2:757. 7. Marchioli R et al., Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: Time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarcto Miocardico (GISSI)-Preventione, Circulation, 2002, 105:1897. 8. Burr ML et al, Lack of benefit of dietary advice to men with angina: Results of a controlled trial, Eur J Clin Nutr, 2003, 57:193-200. 9. Mita T et al, Eicosapentaenoic acid reduces the progression of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes, Atherosclerosis, 2007, 191:162-167. 10. Yokoyama M. and all, Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolemic patients (JELIS): randomised open-label, blinded endpoint analysis, The Lancet, 2007 (March), 369: 1090-1098. 11. Sontrop et al, Omega-3 polyunsaturated fatty acids and depression: A review of the evidence and a methodological critique, Preventive Medicine, 2006, 42:4-13. 12. Issa ML et al, The Efficacity of Omega-3 Fatty Acids on Cognitive Function in Aging and Dementia: A Systemic Review, Dement Geriatr Cogn Disord, 2006, 21:88-96. 13. MacLean CH et al, Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cancer Risk: A Systematic Review, JAMA, 2006, 403-416. 14. Martindale, The Extra Pharmacopeia, 34e edition. 15. Guallar E et al., Mercury, Fish oils, and the risk of myocardial infarction, N Eng J Med, 2002, 28:1747-1754. 16. Brouwer I A et al., Dietary Alpha-Linoleic Acid is Associated with Reduced Risk of Fatal Coronary Heart Diseases, but Increased Prostate Cancer Risk: A Meta-Analysis, The Journal of Nutrition, 2004, 919-922.

**Correspondance** : Nicole-B.Vogt-Ferrier@hcuge.ch **Responsables de rédaction** : Mme Laure-Zoé Kaestli, Dr Nicole Vogt.
**Pour toute question ou renseignement complémentaire : +41 22 305 65 18**
**Remerciements** : Nous remercions Mme Liliane Gschwind, pharmacienne, et le Dr Yves Ferran pour leur contribution à ce numéro.