



Les effets de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et du génotype de l'*APOE* sur les facteurs de risque cardiovasculaires suite à une supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga-3

Mémoire

Elisabeth Thifault

Maîtrise en nutrition
Maître ès sciences (M.Sc.)

Québec, Canada
© Elisabeth Thifault, 2013

Résumé

Ce projet d'intervention nutritionnelle avait pour but d'étudier la variabilité interindividuelle observée dans la réponse métabolique des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires (MCV) à une supplémentation en acides gras polyinsaturés (AGPI) oméga-3 (n-3). Deux-cent dix participants (97 hommes et 113 femmes) ont complété la période de supplémentation de 6 semaines avec cinq grammes d'huile de poisson, dont 3 grammes d'oméga-3 par jour (1.9 à 2.2g EPA + 1.1g DHA). Suite à l'intervention, une diminution significative des niveaux de triglycérides (TG) sanguins a été observée. De plus, les résultats de cette étude suggèrent que l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC) et le génotype de l'*APOE* peuvent être identifiés comme étant des facteurs importants de la modulation des concentrations plasmatiques des facteurs de risque de MCV suite à une supplémentation en AGPI n-3.

Abstract

The goal of this nutritional intervention was to test the interindividual variability observed in the metabolic response to an omega-3 (n-3) polyunsaturated fatty acids (PUFA) supplementation. Two hundred and ten subjects (97 men and 113 women) completed the intervention. A supplementation with five grams of fish oil, providing 3 grams of n-3 per day (1.9 to 2.2g EPA + 1.1g DHA) has been administered for a 6-week period following a 2-week run-in period where nutritional recommendations were established. After the intervention, a significant decrease in blood triglyceride (TG) levels was observed. In addition, the results of this study suggest that age, sex, body mass index, and *APOE* genotype may be identified as potential contributions to important cardiovascular disease risk factors in response to an n-3 PUFA supplementation.

À Stéphane...

Avant-Propos

C'est à la suite d'un stage en recherche durant mon baccalauréat et d'un emploi comme professionnelle de recherche/nutritionniste sous la supervision du Dr Marie-Claude Vohl que la décision de faire une maîtrise en nutrition représentait pour moi une étape essentielle à mon parcours académique et professionnel.

La rédaction de ce mémoire est l'aboutissement d'un parcours académique qui m'a apporté des connaissances importantes dans le domaine de la nutrition.

Ce mémoire présente un article scientifique intitulé *Effects of age, sex, body mass index and APOE Genotype on cardiovascular biomarker response to an n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation* qui est publié dans la revue *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*. Mon rôle a été de réaliser les analyses statistiques et de rédiger le manuscrit. De plus, j'ai soumis cet article et l'ai révisé sous la supervision de ma directrice, Marie-Claude Vohl. Je tiens à remercier tous les coauteurs qui ont révisé ce manuscrit et apporté des commentaires constructifs.

Un projet d'intervention tel que celui réalisé dans le cadre de mes études à la maîtrise est le fruit du travail de plusieurs personnes que je tenais à remercier chaleureusement.

Premièrement, je tiens à remercier ma directrice de maîtrise, Marie-Claude Vohl Ph.D, professeure au département des sciences des aliments et de nutrition de la Faculté des sciences de l'agriculture et de l'alimentation de l'Université Laval, d'avoir cru en mes capacités en m'accordant une place de choix parmi son équipe.

Ann-Marie Paradis, Dt.P., Ph.D. avec qui j'ai travaillé à la réalisation de l'intervention nutritionnelle. Elle a été une source d'inspiration pour moi et a toujours eu une écoute attentive. Elle a su répondre à mes nombreux questionnements.

Hubert Cormier, Dt.P. et candidat au doctorat en nutrition, a été d'une grande collaboration tout au long de mes études de deuxième cycle. Son aide, tant sur le plan académique que sur le plan social, m'a permis de mettre en place mes idées. Il a toujours été présent lorsque j'avais besoin de son aide.

Annie Bouchard-Mercier Dt.P., M.Sc. et candidate au doctorat en nutrition a toujours eu les mots d'encouragement qu'il me fallait au bon moment. Ayant connu Annie au baccalauréat en nutrition, nous avons tissé des liens d'amitié très rapidement qui se sont transformés d'année en année en des liens de complicité. Je tiens à la remercier pour m'avoir apporté son appui tout au long de ma maîtrise.

Véronique Garneau Dt.P., M.Sc. et Catherine Ouellette Dt.P., candidate à la maîtrise, qui ont grandement contribué lors du recrutement et de la comptabilisation des données de mon projet.

Ensuite, je tiens à remercier Dr Patrick Couture qui a collaboré en tant que médecin/chercheur pour le recrutement de nos participants.

Une pensée particulière à Danielle Aubin, Steeve Larouche et Myriam Bouchard, infirmier(ères) de recherche, qui ont été d'une aide précieuse lors des prélèvements biochimiques. Leur disponibilité et leur gentillesse exemplaire ont su m'aider tout au long du recrutement.

Je me dois de remercier le « *Training Program in Obesity* » et le Conseil Multidisciplinaire du CHUQ pour leur soutien financier durant ma maîtrise.

Je tiens à souligner tout spécialement mon conjoint Stéphane, qui m'a toujours appuyé dans mes études supérieures. Il a su m'encourager et me motiver lors des moments plus difficiles de mon parcours académique. Merci d'être dans ma vie.

Finalement, je me dois de remercier tous les hommes et les femmes qui se sont portés volontaires pour participer à notre projet d'intervention nutritionnelle. La collaboration de ces derniers a permis de contribuer au succès de mon projet.

Je suis très fière de mon cheminement et de mes réalisations durant ma maîtrise et je souhaite que la lecture de mon mémoire vous soit tout aussi enrichissante qu'agréable.

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	v
Avant-Propos.....	ix
Table des matières	xi
Liste des tableaux.....	xiii
Liste des figures.....	xv
Liste des abréviations	xvii
Chapitre 1. Introduction générale.....	1
Chapitre 2. Problématique.....	3
1. Les maladies cardiovasculaires.....	3
1.1 Facteurs de risque des maladies cardiovasculaires	3
1.1.1 Facteurs de risque non-modifiables	4
1.1.2 Facteurs de risque modifiables	5
2. L'alimentation.....	12
2.1 Les acides gras.....	12
2.1.1 Les acides gras et les maladies cardiovasculaires.....	13
2.1.2 Les acides gras oméga-3 et les maladies cardiovasculaires.....	14
2.1.3 Les acides gras polyinsaturés et la génétique	15
3. Hypothèses.....	18
3.1 Hypothèse générale.....	18
3.2 Hypothèses spécifiques.....	18
4. Objectifs.....	18
4.1 Objectif général.....	18
4.2 Objectifs spécifiques.....	18
5. Méthodologie.....	18
5.1 La cohorte FAS (<i>Fatty Acid Sensors</i>).....	18
5.2 Mesures anthropométriques.....	19
5.3 Évaluation nutritionnelle.....	20
5.4 Mesure du profil lipidique	20
5.5 Mesure du génotype.....	20
5.4 Mesure de l'observance	21
Chapitre 3. Article	22
<i>Effects of age, sex, body mass index and APOE Genotype on cardiovascular biomarker response to an n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation.</i>	22
Chapitre 4. Discussion générale et conclusion.....	43
Bibliographie	46

Liste des tableaux

Chapitre 2.

Tableau 1. Répartition des facteurs de risque de MCV par groupe d'âge	5
Tableau 2. Principaux acides gras retrouvés chez l'homme	12
Tableau 3. Mécanismes potentiellement cardioprotecteurs des acides gras oméga-3	15

Chapitre 3.

Table 1. Daily energy and nutrient intakes at baseline ¹	39
Table 2. Pre-supplementation descriptive characteristics	40
Table 3. Metabolic variations pre- and post-n-3 PUFA supplementation	41
Table 4. Effects of age, sex, BMI and the <i>APOE</i> genotype on CVD risk factors after the n-3 PUFA supplementation ¹	42

Liste des figures

Figure 1. Métabolisme et structure des acides gras n-3 et n-6.....	13
--	----

Liste des abréviations

ADH	Acide docohexanoïque
AEP	Acide eicosapentanoïque
AHA	American Heart Association
AVC	Accident vasculaire-cérébrale
AGMI	Acides gras monoinsaturés
AGPI	Acides gras polyinsaturés
Apo	Apolipoprotéine
Apo B	Apolipoprotéine B-100
Apo E	Apolipoprotéine E
C	Cholestérol
CE	Cholestérol estérifié
CHUL	Centre hospitalier de l'Université Laval
CRP	Protéine C réactive (<i>C-Reactive Protein</i>)
C-total	Cholestérol total
FFQ	Questionnaire de fréquence alimentaire (<i>Food frequency questionnaire</i>)
GAC	Guide alimentaire canadien
HDL	Lipoprotéine de densité élevée (<i>High density lipoprotein</i>)
IDL	Lipoprotéines de densité intermédiaire (<i>Intermediate density lipoprotein</i>)
IL-6	Interleukine-6
IMC	Indice de masse corporelle
kg	Kilogramme
LDL	Lipoprotéine de faible densité (<i>Low density lipoprotein</i>)
LPL	Lipoprotéine lipase
MCV	Maladies cardiovasculaires

n-3	Acides gras polyinsaturés oméga-3
n-6	Acides gras polyinsaturés oméga-6
PPAR	Récepteur activé de la prolifération des peroxyosomes (<i>Peroxyosome proliferator-activated receptor</i>)
RTH	Rapport des circonférences de la taille sur celle des hanches
TG	Triglycérides
VLDL	Lipoprotéines de très faible densité (<i>Very low density lipoproteins</i>)

Chapitre 1. Introduction générale

Les maladies cardiovasculaires (MCV) de même que les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont plusieurs similitudes tant dans leurs causes que dans leurs facteurs de risque [1]. Elles représentent deux des trois principales causes de décès au Canada [2]. Selon l'Organisation mondiale de la santé, d'ici 2030, près de 23.6 millions de personnes à travers le monde décèderont d'une MCV en comparaison de 17.3 millions en 2008, ce qui correspond à une augmentation de 36% [1]. D'après ces projections, la prévalence des MCV devrait demeurer l'une des premières causes de décès au cours des prochaines années [1].

Selon la Fondation des maladies du cœur du Canada, neuf personnes sur dix au Canada ont au moins un facteur de risque des MCV [3]. Les principaux facteurs de risque modifiables des MCV sont l'hypercholestérolémie, l'hypertension, le diabète (type I et II), l'excès de poids et le tabagisme [4-6]. Les effets de la surconsommation alimentaire ou de l'inactivité physique peuvent se manifester par un excès de poids ou de l'obésité, une élévation des taux de glucose, une élévation du cholestérol sanguin et de l'hypertension [1]. Face à de telles menaces, une prise en charge des facteurs de risque modifiables s'impose. Parmi les moyens existants, la présence d'acides gras polyinsaturés (AGPI), et particulièrement d'AGPI oméga-3 (n-3), dans la diète pourrait être une stratégie utilisée en prévention et/ou en traitement de certains facteurs de risque des MCV grâce à leurs effets bénéfiques sur les lipides sanguins, sur la sensibilité à l'insuline et sur l'inhibition de la thrombose [7, 8]. En effet, il a été démontré que les AGPI n-3 tels l'acide eicosapentaénoïque (AEP) et l'acide docosahexaénoïque (ADH) améliorent le bilan lipidique [9] et diminuent la tension artérielle [10]. De plus, ces acides gras réduiraient le risque d'infarctus du myocarde et la prévalence de récurrences [11, 12].

En 2006, l'apport moyen d'AEP et d'ADH de la population québécoise a été estimé à 291 mg/j et la médiane, quant à elle, a été estimée à 207 mg/jour [13]. Pour la population en général, un apport en AEP et ADH de 500 mg/jour est recommandé afin de réduire le risque de MCV [14]. Plusieurs organismes, dont l'*American Heart Association*, le *UK Scientific Advisor Committee on Nutrition*, l'*Agence Française de sécurité Sanitaire des*

aliments ainsi que *l'American Dietetic Association/Dietetians of Canada*, recommandent un apport d'environ 500 mg/jour d'AEP et d'ADH pour réduire les risques de MCV [14, 15]. En prévention secondaire, *l'American Heart Association* préconise 1 g/jour d'AEP et d'ADH. En ce qui concerne le traitement de l'hypertriglycéridémie, les recommandations passent à 2 à 4 g/jour d'AEP et d'ADH [16].

Puisque des études ont démontré que les AGPI n-3 ont des effets bénéfiques respectifs sur les TG sanguins [9, 17] et l'inflammation systémique [18], nous avons entrepris de vérifier les effets d'une supplémentation en AGPI n-3 sur les biomarqueurs du risque de MCV chez les hommes et les femmes.

Ce mémoire est divisé en trois parties. La première section inclut une revue de littérature en lien avec mon projet de maîtrise. La seconde partie comprend mon article rédigé en anglais et intitulé *Effects of Age, Sex, Body Mass Index and APOE Genotype on Cardiovascular Biomarker Response to an n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation* qui comprend les résultats qui ont été récoltés lors de mes analyses durant ma maîtrise. La dernière partie propose une discussion générale des résultats et une perspective d'avenir pour les études dans le domaine de l'effet des facteurs génétiques et constitutionnels sur la réponse métabolique.

Chapitre 2. Problématique

1. Les maladies cardiovasculaires

Les MCV englobent plusieurs maladies de l'appareil circulatoire qui permet d'alimenter les poumons, le cerveau, les reins ou d'autres parties du corps avec un sang riche en oxygène. Six types de MCV sont répertoriés dont la cardiopathie ischémique, la maladie vasculaire cérébrale, la maladie vasculaire périphérique, l'insuffisance cardiaque, le rhumatisme cardiaque et la cardiopathie congénitale [19].

Dans les pays occidentaux, l'expression la plus courante est la maladie coronarienne responsable de l'angine de poitrine ou encore des infarctus du myocarde

1.1 Facteurs de risque des maladies cardiovasculaires

Des études épidémiologiques prospectives ont cherché à identifier et à préciser le rôle de certains facteurs environnementaux et génétiques susceptibles d'intervenir en tant que facteurs de risque, ou au contraire de protection, vis-à-vis la survenue d'accidents vasculaires. L'une des plus connue dans le domaine des MCV est l'étude de Framingham qui a été mise en place en 1948, permettant de suivre la santé cardiaque de la population d'une petite ville américaine et qui a permis de corréler différents paramètres avec le risque de MCV. Les deux premiers facteurs de risque, soit l'hypertension et l'hypercholestérolémie, ont pu être ainsi identifiés au début des années 1960 [20], ces données ont été confirmées par celles d'autres études, notamment celle d'Helsinki dans les années 1970 [21].

Ces facteurs de risque permettent ainsi de calculer la probabilité qu'a un individu d'avoir une MCV dans un délai déterminé. Des scores sont alors attribués permettant de définir si une personne est à haut risque ou à faible risque cardiovasculaire, ce qui permet d'établir une stratégie adaptée qui varie en fonction du risque.

1.1.1 Facteurs de risque non-modifiables

Ces derniers sont des éléments sur lesquels l'être humain n'a aucun pouvoir d'action. Même si nous ne pouvons les contrôler, il importe de les connaître et d'en tenir compte dans la détermination du risque.

Le sexe

Dans la littérature scientifique, les différences sexuelles observées dans les facteurs de risque cardiovasculaire sont bien documentées.

Il existe des différences entre les hommes et les femmes face à l'étiologie et au traitement des MCV et ces différences sont liées aux profils hormonal, lipidique et inflammatoire de l'individu [22]. Les différences sexuelles ont été rapportées pour les taux de lipides plasmatiques, pour les marqueurs biologiques de l'inflammation ainsi que pour les indices du contrôle glycémique [23-25]. Les hommes et les femmes ménopausées seraient plus à risque que les femmes non-ménopausées. Les hommes courent un plus grand risque que les femmes de subir une MCV et généralement à un âge plus précoce. Une des explications serait que l'homme accumule davantage de graisse au niveau abdominal, augmentant ainsi le risque cardiovasculaire [26]. Ces résultats suggèrent que l'accumulation de graisse viscérale est un facteur important pouvant expliquer les différences sexuelles dans le profil de risque cardiovasculaire [27]. De plus, parmi les mécanismes possibles, il y aurait des différences liées au sexe dans l'activation du récepteur de prolifération des peroxydases alpha (PPAR). Dans les études utilisant les fibrates, des médicaments hypolipémiants agissant de manière similaire au AGPI n-3, les différences sexuelles dans la réponse des lipides plasmatiques ont été rapportées [23, 28]. De plus, il a été rapporté que les stéroïdes ovariens pourraient affecter positivement le métabolisme des lipides et que ces effets sont probablement modulés par les œstrogènes [29].

L'âge

Le risque de MCV augmente avec l'âge chez les hommes et les femmes [30]. En effet, l'âge est corrélé positivement avec la présence de plusieurs facteurs de risque des MCV (Tableau 1). L'augmentation des facteurs de risque avec l'âge serait causée par la progression de l'athérosclérose. L'athérosclérose en-soi est due à une exposition cumulée aux facteurs de

risque cardiovasculaire [30]. Plus de 83 % des personnes qui succombent aux suites d'une MCV ont plus de 65 ans [1]. Le *Third Report of the National Cholesterol Education Program* (NCEP ATP III) considère l'avancement en âge comme étant un facteur de risque indépendant des MCV [30].

Tableau 1. Répartition des facteurs de risque de MCV par groupe d'âge

Facteurs de risque autosignalés (hommes et femmes)	20 à 34 ans Nombre (%)	35 à 44 ans Nombre (%)	45 à 64 ans Nombre (%)
Sédentarité	3 073 677 (47.0 %)	2 536 847 (52.9 %)	4 634 481 (52.8 %)
Surpoids ou obésité	2 520 852 (40.5 %)	2 402 101 (51.5 %)	5 005 943 (58.2 %)
Tabagisme	1 922 684 (29.0 %)	1 240 458 (25.6 %)	2 062 001 (23.1 %)
Hypertension artérielle	164 431 (2.5 %)	343 638 (7.1 %)	2 043 771 (22.9 %)
Diabète	66 430 (1.0 %)	130 563 (2.7 %)	745 820 (8.3 %)

Source: Enquête sur la santé des collectivités canadiennes 2007/08

L'hérédité

Parmi les personnes qui présentent un risque accru de MCV, on retrouve celles dont les parents ont été touchés par une MCV à un âge précoce. Une personne court un risque accru d'insuffisance coronarienne si son père a subi une crise cardiaque avant d'avoir atteint l'âge de 55 ans, ou si sa mère a subi une crise cardiaque avant d'avoir atteint l'âge de 65 ans [31, 32].

1.1.2 Facteurs de risque modifiables

Les dyslipidémies

L'hypercholestérolémie

La cholestérolémie ou le taux de cholestérol dans le sang, a une double origine : l'endogène (40% du cholestérol est synthétisé par le foie, 40% du cholestérol est la réabsorption du cholestérol biliaire) et l'exogène (20% du cholestérol est apporté par l'alimentation) [33]. De plus, il faut faire la différence entre le cholestérol des lipoprotéines

de densité élevée (C-HDL) et le cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL) qui n'ont pas les mêmes effets sur la santé. Schématiquement, on considère que le HDL, qui transporte le cholestérol des tissus vers le foie pour son élimination dans la bile, est protecteur. Par contre, l'accumulation dans la circulation du C-LDL, mais aussi des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et les résidus de chylomicrons, qui apportent du cholestérol aux tissus périphériques dont les artères, est impliquée dans le développement de l'athérosclérose. Plus les particules LDL sont petites et denses, plus elles sont susceptibles d'être athérogènes [34]. Certaines conditions métaboliques mènent à la présence de particules LDL petites et denses dont l'adiposité viscérale, le diabète de type 2, les lipoprotéines directement sécrétées par le foie et les VLDL de type 1 (riches en TG) [35]. Ceci est souvent associé à une dégradation retardée des VLDL contribuant à leur élévation prolongée en période post-prandiale, d'ailleurs corrélée à leur athérogénicité. La relation entre la concentration sérique de C-LDL et les MCV a été mise en évidence dans de nombreuses études épidémiologiques, par exemple l'étude des sept pays [36], le *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) [37], l'étude de Framingham [38] et l'étude Prospective parisienne [39]. À l'inverse, la baisse du C-HDL est considérée dans l'étude PROCAM comme un facteur de risque [40]. On peut résumer les mécanismes impliqués comme suit : les particules LDL en excès, surtout si elles sont petites et denses, s'infiltrent dans la paroi des artères où elles vont subir une oxydation surtout en cas de déficit du système de protection vis-à-vis des radicaux libres. Ce phénomène peut modifier les acides gras polyinsaturés et des protéines contenus dans les lipoprotéines et conduire à des particules LDL mal reconnues par les récepteurs spécifiques des LDL. Ces cellules infiltrées dans la paroi se transforment en cellules spumeuses enrichies en cholestérol et constituent progressivement une plaque d'athérome. Les particules LDL oxydées sont en outre cytotoxiques pour l'endothélium, point d'appel d'une agrégation des plaquettes sanguines qui est un stade initial de la formation d'un caillot. Le rétrécissement de la lumière des artères coronariennes par la plaque d'athérome, la formation d'un caillot et la rupture de la plaque conduisent à l'infarctus du myocarde.

L'hypertriglycéridémie

L'augmentation du niveau des triglycérides (TG) sanguins est également un facteur de risque indépendant reconnu des MCV [24]. L'hypertriglycéridémie n'est pas prise comme cible thérapeutique dans les lignes directrices canadiennes par contre cela ne signifie pas que cette dernière ne soit pas importante. Plusieurs conditions telles que l'obésité abdominale, l'hyperinsulinisme, l'intolérance au glucose, le diabète et l'élévation du taux d'Apo B accompagnent souvent l'hypertriglycéridémie [41-43]. Tous ces facteurs peuvent amener des complications coronariennes. L'élévation des TG est prise en compte dans les facteurs de risque du syndrome métabolique (tel que décrit un peu plus loin).

L'hypertension artérielle

Selon l'Agence de santé publique du Canada, l'hypertension artérielle est le plus important facteur de risque associé aux AVC et l'un des principaux facteurs de risque associés aux MCV [44].

L'obésité

L'embonpoint ou l'obésité augmentent les risques de souffrir d'hypertension artérielle, d'hypercholestérolémie et de diabète de type 2, tous des facteurs de risque des MCV. Des recherches indiquent que les personnes qui ont un excès de poids autour de la taille et du torse plutôt qu'autour des hanches et des cuisses risquent davantage de souffrir de problèmes de santé tels que les MCV [45-47]. Les résultats de l'étude transversale internationale INTERHEART suggèrent que le rapport des circonférences de la taille sur celle des hanches (RTH) est plus fortement associé à la prévalence de l'infarctus du myocarde non fatal [48]. Bien qu'il soit un bon indicateur au sein des populations, l'IMC peut mieux prédire le risque aux deux extrêmes de la distribution (maigre et obèse). Les informations sur le type et la distribution des graisses peuvent être important pour la prédiction du risque individuel, en particulier lorsque l'IMC est dans la moyenne [49]. En outre, le tour de taille ne fournit pas de distinction entre la graisse viscérale intraabdominale qui est associée à un risque accru et la graisse sous-cutanée qui est associée à un risque moindre [49]. Malgré ces limites, le tour de taille a été associé de façon significative à plusieurs variables métaboliques et maladies chroniques.

Diabète de type 2

Le diabète augmente le risque de souffrir d'hypertension artérielle, d'athérosclérose (rétrécissement des artères), de maladie coronarienne et d'AVC, surtout si les taux de sucre (glycémie) sont mal contrôlés. Le diabète peut causer des problèmes circulatoires en endommageant les vaisseaux sanguins [50]. Les femmes diabétiques sont plus susceptibles de subir des crises cardiaques, de l'angine (douleurs thoraciques) ou de devoir subir une chirurgie cardiaque que les hommes diabétiques. Bien que les causes ne soient pas encore tout à fait connues, il semblerait que ce soit attribuable à l'interaction entre les hormones féminines, le sucre dans le sang et l'insuline [51].

Le syndrome métabolique

Il désigne la présence d'un ensemble de signes physiologiques qui accroissent le risque de diabète de type 2, de maladies cardiaques et d'ACV [52-54].

La définition du syndrome métabolique varie un peu selon les pays ou les organismes de santé. Au Canada, en 2009, la Société canadienne de cardiologie a fait une mise à jour des caractéristiques du syndrome métabolique dans le diagnostic et le traitement de la dyslipidémie ainsi que pour la prévention des MCV [55, 56]. Une classification uniforme du syndrome métabolique semble difficile à établir. Dans la classification de la Fédération internationale du diabète (FID), les critères concernant le tour de taille sont plus rigoureux que ceux définis par le NCEP ATP-III. Le groupe de rédaction de la société canadienne de cardiologie a recommandé d'utiliser la classification de la FID pour établir un diagnostic [56].

Selon la FID, l'obésité abdominale est une condition essentielle au diagnostic du syndrome métabolique.

■ Embonpoint abdominal (lorsque le gras se concentre autour de la taille) : le tour de taille est supérieur à 80 cm pour les femmes et à 94 cm pour les hommes.

Remarque : Ces valeurs s'appliquent aux populations caucasiennes, africaines de l'est de la Méditerranée et du Moyen-Orient. Pour les Chinois, les Japonais, les gens d'Asie du Sud-

Est, de même que les populations indigènes d'Amérique (Nord, Centrale et du Sud), les valeurs sont les mêmes pour les femmes, mais de 90 cm pour les hommes.

Ainsi, les sujets doivent présenter de l'obésité abdominale et au moins deux autres facteurs de risque suivants pour être caractérisés comme ayant le syndrome métabolique [55] :

- Taux élevé de TG sanguins : ce taux est égal ou supérieur à 1,7 mmol/l.
- Hypertension : la tension artérielle est égale ou supérieure à 130 mm Hg.
- Faible taux de C-HDL : inférieur à 1.0 mmol/l chez les hommes et à 1.3 mmol/l chez les femmes.
- Glycémie élevée : égale ou supérieure à 5.6 mmol/l. On mesure la glycémie à l'aide d'un test sanguin effectué à jeun.

Le syndrome métabolique n'est pas un indicateur absolu du risque de MCV, mais il indique un risque 2 à 5 fois supérieur de développer la MCV ou le diabète de type 2 dans les 5 à 10 ans suivant le diagnostic et ce risque continue d'augmenter avec les années [57]. Le syndrome métabolique représente ainsi un indicateur de la progression vers la MCV et le diabète [24]. Des données recensées par l'étude *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES, 1999-2008) ont trouvé que parmi les cinq composantes du syndrome métabolique énumérées ci-haut, les niveaux de TG élevés étaient la composante la plus reliée au risque des MCV [24].

Les habitudes de vie

Tabagisme

Le tabagisme contribue au développement de plaques dans les artères, fait augmenter le risque de formation de caillots sanguins, réduit l'apport en oxygène dans le sang, fait augmenter la pression artérielle et fait travailler le cœur plus fort [58]. Le tabagisme est un indicateur absolu aux MCV [57].

Sédentarité

On attribue à la sédentarité environ 2 millions de décès par an, ce qui amène l'OMS à lancer un avertissement : la sédentarité pourrait bien figurer parmi les 10 principales causes de mortalité et de morbidité dans le monde [59]. La sédentarité est un fléau qui est directement relié aux facteurs de risques des MCV.

Alimentation

Des phénomènes patho-physiologiques menant au syndrome métabolique et aux MCV peuvent aussi être modulés par le régime alimentaire [60, 61]. La modification du régime alimentaire est considérée comme la pierre angulaire de la prévention primaire des MCV. Parmi les facteurs alimentaires, l'apport en gras a été démontré comme étant associé aux taux de lipides plasmatiques et au risque de MCV [7]. La quantité de gras dans l'alimentation n'est pas le seul problème. La composition de ces derniers est aussi un modulateur important du profil lipidique plasmatique. Les apports alimentaires en gras saturés jouent un rôle considérable dans la modulation des concentrations plasmatiques de cholestérol et dans la détermination du risque de MCV. En effet, les consommations élevées d'acides gras saturés (AGS) et d'acides gras trans sont associées à une augmentation du risque de MCV [62, 63]. En revanche, les acides gras monoinsaturés (AGMI) et les AGPI sont inversement liés aux MCV. En effet, les AGPI ont été montrés comme étant un facteur diminuant les concentrations plasmatiques de cholestérol dans des études cliniques [64, 65] et dans diverses études effectuées chez les animaux [66, 67].

La relation entre les graisses alimentaires et les MCV a été mise en évidence depuis la fin des années 1960. Des expéditions au Groenland par les équipes de Bang et de Dryberg [68, 69] ont rapporté une prévalence plus faible de MCV chez les Inuits. Ces découvertes avaient été attribuées à la diète extrêmement riche en AGPI n-3 d'origine marine. Par la suite, ces résultats ont été étendus à d'autres populations, dont les habitants des îles du Pacifique Sud, les Japonais et les indigènes de l'Alaska [70-72]. Plusieurs études scientifiques ont montré une corrélation négative entre la consommation de poisson gras ou de suppléments en d'AGPI n-3 au cours des dernières années et l'incidence des MCV. Les AGPI n-3 ont de multiples effets bénéfiques sur le risque cardiovasculaire [73, 74]. Les

effets bénéfiques des AGPI n-3 seraient attribuables à une diminution des taux plasmatiques de TG, une diminution de l'agrégation plaquettaire, la stabilisation des plaques, la fréquence cardiaque réduite, une amélioration de la fonction endothéliale et à la diminution de la réponse inflammatoire [73, 75-78]. En outre, contrairement aux AGPI n-6, il a été montré que la consommation d'AEP et d'ADH diminuerait la lipémie post-prandiale ce qui empêcherait l'abaissement du C-HDL et produirait moins de puissants médiateurs de l'inflammation [79]. Les AGPI n-3 peuvent réduire les niveaux sanguins de différents marqueurs pro-inflammatoires tels que l'interleukine-6 (IL-6) et la Protéine-C réactive (CRP) [18, 80, 81] réduisant ainsi le risque cardiovasculaire. L'AEP permet également de réduire les taux plasmatiques de cholestérol-total et de TG [82]. L'équipe de Phillipson *et al.* [83] a observé que des doses élevées d'AGPI n-3 (16 g/jour) chez une population hypertriglycéridémique diminuait radicalement les TG sanguins. Une supplémentation en huile de poisson a été associée à une diminution de cholestérol-total (12%), des TG plasmatiques (29%) et à une augmentation de 10% des niveaux de C-HDL [84-87]. Le potentiel hypotriglycéridémiant est bien établi et les effets sont observés autant chez des sujets en santé qu'hypertriglycéridémiques, incluant les patients diabétiques [88, 89].

D'autres constituants du poisson, telles les protéines, pourraient aussi avoir des effets bénéfiques suite à une consommation de poisson. En effet, des études ont montré que les protéines de poisson peuvent exercer une influence bénéfique sur le profil lipidique et les marqueurs de l'inflammation systémique. Par exemple, la consommation de protéine de morue diminue le niveau de VLDL-TG chez les femmes pré- et post-ménopausées [90] et augmente les concentrations de C-HDL chez les hommes normolipémiques [91] et hypercholestérolémiques [92]. De plus, la protéine de poisson peut favoriser une réduction de l'inflammation, entre autres, par la diminution des concentrations de la CRP, reconnue comme marqueur pro-inflammatoire systémique [93].

Par ailleurs, la diminution du risque coronarien, si elle est bien liée à la réduction des acides gras saturés et à l'augmentation des acides gras insaturés, répond à des mécanismes complexes et des études supplémentaires sont nécessaires pour identifier complètement leurs effets, notamment les facteurs génétiques. Il y aurait des sujets répondeurs et d'autres non-répondeurs à un régime enrichi en cholestérol, en raison de la présence de gènes

particuliers [33]. Les recherches sur la variabilité interindividuelle sont nécessaires afin de mieux comprendre la réponse métabolique à un régime alimentaire.

2. L'alimentation

2.1 Les acides gras

Le tableau 2 présente les principaux acides gras retrouvés dans le plasma. Les acides gras qui contiennent des doubles liens sont appelés acides gras insaturés. Un acide gras qui contient plus de deux insaturations est appelé acide gras polyinsaturé.

Tableau 2. Principaux acides gras retrouvés chez l'homme

Chaîne de carbone	Noms
14 :0	Acide myristique
16 :0	Acide palmatique
18 :0	Acide stéarique
18 :1 n-9	Acide oléique
18 :2 n-6	Acide linoléique
18 :3 n-3	Acide α-linoléique (ALA)
20 :4 n-6	Acide arachidonique
20 :5 n-3	Acide éicosapentaénoïque (AEP)
22 :5 n-3	Acide docosapentaénoïque (ADP)
22 : 6 n-3	Acide docosahexaénoïque (ADH)

Tiré de : Lamarche [94]

Les AGPI sont nommés par l'identification du nombre de carbones, de doubles liens et la position du premier double lien dans la chaîne de carbone, compté à partir de l'extrémité méthyle (l'extrémité méthyle est donc le carbone numéro un). Par conséquent, une chaîne de 18 carbones, avec deux double liaisons, dont la première en position 6 à partir de l'extrémité méthyle est noté 18:2 n-6 (figure 1). Le nom commun de cet acide gras est l'acide linoléique, alors que le 18:3 n-3 se nomme l'acide α -linoléique. Ces deux acides gras sont dits «essentiels», car ils ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme [95]. Par ailleurs, ces acides gras peuvent être métabolisés par l'ajout de liaisons doubles et par l'élongation de la chaîne, grâce aux désaturases et aux élongases. Ainsi, l'acide linoléique peut être converti en acide γ -linoléïque (18:3 n-6) et en acide dihommo- γ -linoléïque (20:3n-

6), lequel est converti en acide arachidonique (20:4 n-6). En utilisant les mêmes enzymes, l'acide α -linoléique peut être converti en acide eicosapentaénoïque (AEP, 20:5n-3), qui peut être converti en acide docosahexaénoïque (ADH, 22:5n-3) (Figure 1). Il y a donc une compétition entre le métabolisme des n-3 et des n-6 [96]. Quoique le substrat préféré de la Δ 6-désaturase soit l'acide α -linoléique, l'acide linoléique est plus abondant dans l'alimentation occidentale [96]. Les huiles végétales sont riches en AGPI; le maïs, le tournesol, le carthame sont des sources importantes d'acide linoléique. Le poisson (saumon, hareng, thon, maquereau) est une source importante d'AEP et d'ADH [96].

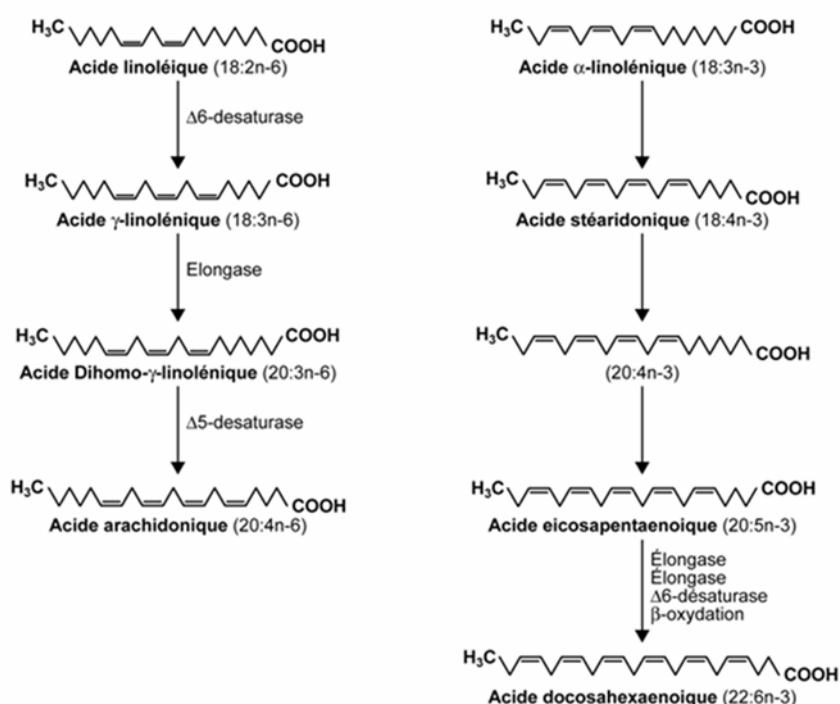


Figure 1. Métabolisme et structure des acides gras n-3 et n-6

Tirée de : Calder [96]

2.1.1 Les acides gras et les maladies cardiovasculaires

Les études transculturelles telles que l'Étude de sept pays [97] ont montré une corrélation inverse entre la consommation d'AGMI et la mortalité cardiovasculaire. L'étude Irlande-Boston [98] a montré un accroissement du risque de mortalité coronarienne lorsque l'apport en AGPI est bas. L'étude de Lyon a montré de façon spectaculaire qu'une alimentation méditerranéenne riche en fruits, légumes, poisson et contenant des corps gras à base

d'AGMI et d'acide α -linoléique, et comportant moins de viande et de corps gras laitiers, permettait d'obtenir une réduction considérable de tous les événements coronariens (-66 %), des récurrences coronariennes et des décès cardiaques (-73 %), de la mortalité globale (-76 %) [99]. En ce qui concerne l'acide α -linoléique, une étude prospective (43 000 hommes, 6 ans) a montré un effet protecteur de l'acide α -linoléique vis-à-vis du risque d'infarctus du myocarde [100]. Une autre étude prospective (76 000 femmes, 10 ans) a montré un effet protecteur (diminution de 45 %) de l'acide α -linoléique vis-à-vis du risque de cardiopathie ischémique mortelle [101].

2.1.2 Les acides gras oméga-3 et les maladies cardiovasculaires

Plusieurs études prospectives ont par la suite été effectuées et ont examiné la relation entre la consommation de poisson et les maladies coronariennes. En ce qui concerne la consommation d'AEP et d'ADH, des études démontrent que les sujets qui ne consomment pas ou rarement du poisson ont un taux plus élevé de maladies coronariennes comparativement à ceux qui consomment plus d'un repas de poisson par semaine [102-104]. De plus, d'autres études ont rapporté que la supplémentation chronique en acides gras oméga-3 diminuait significativement les concentrations de TG à l'état post-prandial [105], augmentait la dégradation des chylomicrons [106] et augmentait la concentration du C-HDL [107]. D'autres groupes ont effectué des études contrôlées et randomisées, et parmi celles-ci, la plus importante examinant les effets potentiellement bénéfiques des oméga-3 a été réalisée par le GISSI *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardi)-Prevention Study* [61]. Cette étude a randomisé 11 324 hommes Italiens consommant une alimentation méditerranéenne et ayant eu un infarctus du myocarde dans les trois mois précédant l'étude. Ils ont reçu soit : 850 mg d'acide gras oméga-3, soit de la vitamine E à 300 mg/jour, soit les deux ou un placebo. Après trois ans et demi, le groupe recevant l'acide gras n-3 a eu un taux de réduction de 20% de la mortalité totale et de 45% dans la mort subite cardiaque [61]. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour tenter d'expliquer la cardioprotection conférée par les AGPI n-3 (Tableau 3). Les n-3 ont un effet hypotriglycéridémiant en diminuant la production de VLDL et en stimulant la lipolyse.

Tableau 3. Mécanismes potentiellement cardioprotecteurs des acides gras oméga-3

Effets potentiellement cardioprotecteurs des acides gras oméga-3
<ul style="list-style-type: none">• Réduction de la susceptibilité à l'arythmie ventriculaire• Réduction de la fréquence cardiaque et augmentation du remplissage diastolique du ventricule gauche• Augmentation de la fréquence de variabilité du coeur• Amélioration de la relaxation endothéliale induite par l'oxyde nitrique• Diminution des triglycérides post-prandiaux• Réduction de l'expression des molécules d'adhésion• Diminution de la sécrétion des facteurs de croissance des plaquettes• Réduction de la transcription des cytokines inflammatoires

Tiré de: Connor [108].

En prévention primaire, de nombreuses études d'intervention ayant porté sur la réduction des acides gras saturés et/ou l'augmentation des acides gras insaturés ont été réalisées. Elles ont permis d'obtenir une diminution du cholestérol et une réduction variable de l'incidence des cardiopathies ischémiques [109, 110]. En effet, l'étude de l'équipe d'Hjermann ont observé suite à une alimentation riche en AGPI n-3 (huile de soya et poisson), une réduction à 8.5 ans de 45 % de l'incidence des infarctus, de 57 % des décès par cardiopathie ischémique, de 40 % de la mortalité globale, et à 5 ans de 73 % de la mort subite.

En prévention secondaire (après un premier accident cardiovasculaire), deux études ont permis d'obtenir, grâce à une augmentation de consommation d'huile de poisson, de poisson et/ou de lipides n-3, une réduction de la mortalité globale et de décès par cardiopathie ischémique [61, 111]. De plus, l'augmentation de la consommation de fruits, légumes, noix, céréales, poisson, a permis d'obtenir une baisse du C-LDL et des TG ainsi que des baisses respectives (45%, 42% et 38%) de la mortalité globale, de la mortalité cardiaque et de des récives non mortelles d'infarctus du myocarde chez les Indiens [112].

2.1.3 Les acides gras polyinsaturés et la génétique

La réponse métabolique des lipides plasmatiques suite à des interventions nutritionnelles est très variable et pourrait s'expliquer, en partie, par des effets d'interactions gènes-diète.

Les polymorphismes de gènes de susceptibilité sont considérés comme des déterminants importants des niveaux de lipides à jeun et peuvent également expliquer une partie de la variabilité observée dans la réponse métabolique suite à un apport en lipides alimentaires, notamment les AGPI n-3 [113].

En effet, les AGPI peuvent moduler l'expression de plusieurs gènes. L'inhibition des gènes lipogéniques dans le foie par les AGPI constitue un signal très fort qui outrepassa la capacité pro-lipogénique de l'insuline et des glucides. Les AGPI interagissent avec les PPARs qui sont des récepteurs de la super famille de récepteurs nucléaires hormono-stéroïdiens des facteurs de transcription activés par un ligand. Il existe trois isoformes des PPAR qui sont encodés par trois gènes différents. Le PPAR- α est la forme majeure retrouvée dans les hépatocytes et il est impliqué dans la régulation des lipides et des glucides [114, 115]. En général, tous les AGPI n-3 et n-6 activent les 3 isoformes PPARs. Cependant leur affinité pour le récepteur varie, ce qui suggère des métabolismes spécifiques pour certains acides gras. Par exemple, l'AEP est un meilleur activateur de PPAR- α dans les hépatocytes primaires comparativement à l'acide arachidonique [116]. Donc, les effets des AGPI sur l'expression de plusieurs gènes se feraient via les PPARs.

L'Apolipoprotéine E

L'Apo E est une apolipoprotéine majeure intervenant dans le processus de l'homéostasie du cholestérol. L'Apo E est une composante structurelle et fonctionnelle de plusieurs classes de lipoprotéines, y compris les chylomicrons, les VLDL, et leurs résidus. Le génotype de l'*APOE*, comprenant trois isoformes, a une grande influence sur le métabolisme des lipides [117]. Son rôle dans le métabolisme des lipides a été beaucoup étudié. Les études révèlent la capacité qu'a l'Apo E de diriger la destinée métabolique des lipoprotéines [118].

Le polymorphisme des isoformes E2, E3 et E4 du gène de l'*APOE* joue un rôle au niveau du site d'interaction des récepteurs LDL [119]. L'isoforme E2 serait moins compatible que les isoformes E3 et E4 pour ces récepteurs, l'isoforme E4 étant plus compatible que l'isoforme E3. Ainsi la présence de l'isoforme E4 se traduit par un métabolisme accéléré des lipoprotéines riches en TG [119], ce qui explique que les sujets porteurs de l'allèle E4 auraient un risque cardiovasculaire plus élevé [20].

Ce polymorphisme intervient ainsi dans la variation de la prévalence des MCV [120] en participant à la dégradation du cholestérol médiée par des récepteurs [121] et en influençant la dégradation des lipoprotéines riches en TG [122]. L'effet du génotype de l'*APOE* sur les concentrations lipidiques et le risque coronarien chez les patients dyslipidémiques a été étudié et a montré des résultats variables [123-125].

Des études populationnelles ont montré que les taux plasmatiques de C-total, de C-LDL, et d'Apo B sont plus élevés chez les sujets porteurs de l'allèle E4, des taux intermédiaires sont observés chez les individus homozygotes porteurs de l'allèle E3, et des taux plus faibles chez les personnes porteurs de l'allèle E2 [126-128]. Les données sur l'impact du génotype de l'*APOE* sur les taux circulants des TG sont moins cohérentes. Dans une méta-analyse publiée en 1992, Dallongeville *et al.* [129] ont conclu que, bien que n'étant pas observée dans toutes les études, les porteurs de l'allèle E2 et E4 auraient des taux de TG à jeun plus élevés.

Selon Minihane *et al.* [130], le génotype de l'*APOE* est un déterminant important dans la réponse métabolique des lipides. Les porteurs de l'allèle E2 sont les plus avantagés. En effet, ces derniers ont des taux de TG plus faibles à jeun et en période post-prandiale, une diminution de l'athérogénéité des particules LDL et une tendance à la hausse du C-HDL. Pour les porteurs de l'allèle E4, les effets hypotriglycéridiants peuvent être amoindris par un changement potentiel pro-athérogène dans le profil du cholestérol.

Selon Madden [131], bien que la littérature scientifique mette en évidence le potentiel de certains génotypes, dont ceux des trois isoformes de l'*APOE*, dans la modulation de la réponse physiologique suite à l'augmentation de l'apport en AGPI n-3, son utilité est limitée, car les associations rapportées ont besoin d'être répliquées dans des études indépendantes. Compte tenu de l'activité biologique reconnue des AGPI n-3 ainsi que des preuves de l'hétérogénéité considérable dans la réponse métabolique, l'approche stratifiée et les études dans ce domaine sont d'un intérêt pour la santé publique.

3. Hypothèses

3.1 Hypothèse générale

Une variabilité interindividuelle est présente dans la réponse métabolique à une supplémentation en AGPI n-3

3.2 Hypothèses spécifiques

1. La supplémentation en AGPI n-3 entraîne une diminution significative des concentrations de TG plasmatiques
2. Des différences de réponse métabolique à la supplémentation en AGPI n-3 entre les hommes et les femmes sont observées.
3. L'âge, le sexe, l'IMC et le génotype de l'*APOE* sont des facteurs importants dans la réponse métabolique à une supplémentation en AGPI n-3.

4. Objectifs

4.1 Objectif général

Étudier la variabilité interindividuelle observée dans la réponse métabolique à une supplémentation en AGPI n-3.

4.2 Objectifs spécifiques

1. Vérifier si la supplémentation a l'effet attendu sur les niveaux de TG afin de légitimer l'étude de la variabilité interindividuelle.
2. Vérifier si l'âge, le sexe, l'IMC, le génotype de l'*APOE* expliquent la variabilité des biomarqueurs cardiovasculaires suite à une supplémentation en AGPI n-3.

5. Méthodologie

5.1 La cohorte FAS (*Fatty Acid Sensors*)

Deux-cent dix individus habitant la région de la Capitale Nationale (97 hommes et 113 femmes) ont complété le projet FAS. Tous les participants ont été recrutés entre septembre 2009 et décembre 2011 grâce aux médias locaux (publicités dans les journaux et courriels

de la liste du personnel de l'Université Laval). Tous les participants recrutés étaient âgés entre 18 et 50 ans, avaient un IMC entre 25 et 35 kg/m² et avaient un taux de TG < 4 mmol/L. Ils devaient être non-fumeurs et ne pas présenter de dyslipidémies sévères. De plus, ils ne devaient pas prendre de médicaments affectant le cholestérol et les TG sanguins et ne pas avoir d'aversion pour le goût du poisson. Les participants ont été rencontrés à l'unité clinique de l'Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels (INAF). Tous les participants avaient à remplir un formulaire de consentement de façon libre et éclairée avant de participer à l'étude. Ce projet a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche du CHUQ et est supporté financièrement par les Instituts de recherche en santé du Canada. (IRSC MOP-229488).

Plusieurs données cliniques et physiologiques ont été recueillies à l'aide de tests de laboratoire et de différents questionnaires. À chaque visite à l'INAF, un bilan lipidique a été effectué, des mesures anthropométriques (poids, IMC, circonférence de la taille et des hanches) et la tension artérielle ont été prises par des professionnels qualifiés.

5.2 Mesures anthropométriques

Afin de mesurer le poids et la taille des sujets, une balance TANITA, avec une précision de 0.1 kg pour le poids et de 0.5 cm pour la taille, a été utilisée. Les sujets portaient des vêtements légers et étaient déchaussés.

Pour la taille, le sujet se positionnait de dos à l'équerre gradué. Le participant devait soulever les orteils afin de permettre aux talons d'être bien au sol. De plus, le bord supérieur du pavillon de l'oreille et le bord inférieur de l'orbite de l'œil devant se retrouver sur un même plan horizontal. L'IMC a ensuite été déterminé en divisant le poids par la taille au carré.

La circonférence de la taille était mesurée. Le sujet devait regarder droit devant lui. Les côtes flottantes et les crêtes iliaques étaient les repères employés. Le ruban était positionné à mi-chemin entre ces deux repères. La circonférence de la taille a été notée au millimètre près à la fin d'une inspiration non-forcée. Afin de valider la mesure, celle-ci était reprise deux fois. Lorsque l'écart entre les deux mesures s'élevait au-delà d'un centimètre, une

troisième mesure était réalisée. Dans cette situation, la moyenne des deux mesures les plus rapprochées était calculée et utilisée.

5.3 Évaluation nutritionnelle

L'alimentation des participants a été évaluée à partir d'un questionnaire de fréquence alimentaire (FFQ ou QFA) administré par un nutritionniste et validé dans un échantillon de la population de la région de Québec [132]. Les participants étaient questionnés sur la fréquence de consommation (par jour, par semaine ou par mois) de divers aliments pendant le mois précédant l'entrevue et l'administration du questionnaire s'est faite à l'aide de modèles d'aliments pour faciliter l'estimation des portions. Des recommandations basées sur le Guide alimentaire canadien (GAC) ont été données deux semaines avant la supplémentation ainsi que pendant toute la période de la supplémentation pour uniformiser l'alimentation des participants. De plus, un journal alimentaire de trois jours validé [133] dans un échantillon de notre population a été rempli par les participants avant et pendant la supplémentation. L'analyse du FFQ et des journaux alimentaires est effectuée avec le programme *Nutrition Data System for Research* (NDS-R) version 4.02, développé par le *Nutrition Coordinating Center* de l'Université du Minnesota, Minneapolis, MN, *Food and Nutrient Database 31*, publié en novembre 2000.

5.4 Mesure du profil lipidique

La méthodologie est décrite plus en détails dans l'article de ce mémoire, présenté au Chapitre 3. Brièvement, le matin suivant un jeûne de 12 heures ainsi que 48 heures sans consommation d'alcool, les échantillons sanguins ont été prélevés d'une veine cubitale antérieure dans des tubes contenant de l'acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA) et ont été immédiatement centrifugés afin de séparer le plasma sanguin. Par la suite, les échantillons ont été acheminés au laboratoire du Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL) afin de mesurer les niveaux de lipides tel que décrit au Chapitre 3.

5.5 Mesure du génotype

Les analyses génétiques ont été réalisées à partir de l'ADN extraite des globules blancs. Les isoformes du génotype de l'*APOE* ont été déterminés par la méthode PCR-RFLP (*polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism*).

5.4 Mesure de l'observance

Pendant 6 semaines, chaque participant devait consommer 5 capsules d'AGPI n-3 par jour fournissant 5 g d'huile de poisson dont 3 g d'AEP et d'ADH. Les capsules étaient fournies à tous les participants en quantités suffisantes. Lors de la dernière rencontre chaque participant devait rapporter le reste des capsules et un décompte des capsules restantes était fait. Ceci nous permet de mesurer l'observance de chacun.

De plus, le dosage des acides gras dans les phospholipides plasmatiques a été effectué avant et après la supplémentation afin de vérifier l'incorporation de l'AEP et l'ADH. Un enrichissement des acides gras dans les phospholipides après supplémentation a été observé afin de valider la prise des suppléments. En effet, les niveaux d'AEP et d'ADH dans la membrane des phospholipides reflètent les apports alimentaires au cours des deux derniers mois [134]. Dans un protocole similaire de supplémentation d'AGPI n-3 pour une période de 6 semaines, un enrichissement significatif des membranes de phospholipides a été observé [135].

Chapitre 3. Article

Effects of age, sex, body mass index and APOE Genotype on cardiovascular biomarker response to an n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation.

Cet article a été publié dans la revue *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*. Ce manuscrit a fait l'objet d'une présentation sous forme d'affiche au congrès *Experimental Biology* en avril 2013 à Boston. Pour réaliser ce projet de recherche, j'ai recruté les sujets qui ont participé à cette étude, effectué les rencontres en cours d'intervention et assuré le bon déroulement de l'étude. De plus, j'ai effectué les analyses statistiques, l'interprétation des résultats et la rédaction du manuscrit.

Résumé et mots clés

Contexte : Les acides gras polyinsaturés (AGPI n-3) ont de multiples effets bénéfiques sur les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires.

Objectif : L'objectif de la présente étude était de vérifier si l'âge, le sexe, l'IMC et le génotype de l'*APOE* expliquent la variabilité des biomarqueurs cardiovasculaires suite à une supplémentation en AGPI n-3.

Méthodes : Un total de 97 hommes et 113 femmes ont suivi, pendant 8 semaines, les recommandations du Guide alimentaire canadien. Leur alimentation a été complétée, pendant les 6 dernières semaines, en AGPI n-3 à raison de 3 grammes par jour sous forme d'huile de poisson (1.9 à 2.2g/jour d'EPA et 1.1 g/jour d'ADH). Des marqueurs biochimiques tels que les lipides plasmatiques, les marqueurs inflammatoires et les paramètres glycémiques ont été mesurés.

Résultats : Chez les hommes et les femmes, la supplémentation en AGPI n-3 était associée à une diminution des concentrations plasmatiques de triglycérides ($p = 0.0002$) ainsi qu'à une augmentation du glucose sanguin ($p = 0.02$). Chez les femmes, les niveaux plasmatiques de C-HDL ont augmenté suite à la supplémentation en AGPI n-3 ($p = 0.02$). L'âge était un facteur prédictif significatif des concentrations de C-LDL ($p = 0.007$), du cholestérol-total ($p = 0.01$), de l'apolipoprotéine B ($p = 0.04$) et des niveaux d'insuline ($p = 0.002$). L'IMC était associé au glucose sanguin ($p = 0.02$) et aux niveaux d'insuline ($p < 0.0001$) après la supplémentation. Le génotype de l'*APOE* était associé au glucose sanguin ($p = 0.001$) et à la protéine C-réactive ($p = 0.03$) après la supplémentation et ce avec ou sans ajustement pour l'IMC.

Conclusion : Ces résultats suggèrent que l'âge, le sexe, l'IMC et le génotype de l'*APOE* contribuent à la variabilité interindividuelle observée dans la réponse métabolique à une supplémentation en AGPI n-3.

Mots clés : Acides gras polyinsaturés oméga-3, lipides plasmatiques, facteurs de risque, maladies cardiovasculaires.

Effects of Age, Sex, Body Mass Index and *APOE* Genotype on Cardiovascular Biomarker Response to an n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation.

Elisabeth Thifault¹, Hubert Cormier¹, Annie Bouchard-Mercier¹, Iwona Rudkowska¹, Ann-Marie Paradis¹, Veronique Garneau¹, Catherine Ouellette¹, Simone Lemieux^{1,2}, Patrick Couture^{1,3} and Marie-Claude Vohl^{1,2}

1. *Institute Nutrition and Functional Foods (INAF), Laval University, Quebec, QC, Canada.*
2. *Department of Food Sciences and Nutrition, Laval University, Quebec, QC, Canada.*
3. *Lipid Research Center, Laval University Hospital Research Center, Quebec, QC, Canada.*

Correspondence and reprint requests:

Marie-Claude Vohl, Ph.D.

Institute Nutrition and Functional Foods (INAF), Laval University

Pavillon des Services, bureau 2729K

2440 Hochelaga Blvd, Québec (Québec), Canada G1V 0A6

Phone: 418 656-2131 ext. 4676; Fax: 418 656-5877

Email: marie-claude.vohl@fsaa.ulaval.ca

Running head: Omega-3 and CVD risk factors.

Keywords: n-3 PUFAs, plasma lipids, CVD risk factors

ABSTRACT

Objectives: To test whether age, sex, body mass index (BMI) and the apolipoprotein E (Apo E) genotype are associated with the metabolic response to an n-3 PUFA supplementation. Methods: 210 subjects followed a 2-wk run-in period based on Canada's Food Guide, and underwent a 6-wk 5 g/d fish oil supplementation (1.9 g of EPA + 1.1 g of DHA). Biochemical markers were measured. Results: N-3 PUFA supplementation was associated with a decrease of plasma triglyceride (TG) levels ($p = 0.0002$) as well as with an increase of fasting glucose (FG) levels ($p = 0.02$). Age was associated with post-intervention plasma total cholesterol (total-C) ($p = 0.01$), low-density-lipoprotein cholesterol (LDL-C) ($p = 0.007$), apolipoprotein B (Apo B) ($p = 0.04$) and insulin ($p = 0.002$) levels. Sex was associated with post-intervention plasma high-density-lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels ($p = 0.02$). BMI was associated with plasma FG ($p = 0.02$) and insulin levels ($p < 0.0001$) after the supplementation. *APOE* genotype was associated with FG ($p = 0.001$) and C-reactive protein (CRP) levels ($p = 0.03$) after the supplementation. Conclusion: Results suggest that age, sex, BMI, and the *APOE* genotype contribute to the inter-individual variability observed in the metabolic response to an n-3 PUFA supplementation.

INTRODUCTION

Nine out of ten individuals (90%) in Canada have at least one cardiovascular disease (CVD) risk factor [1]. The prevalence of multiple risk factors increases at 20-29 years along with an exponential increase in 30-39 years concomitant with an increase in body mass index (BMI) [2]. Dietary omega-3 (n-3) polyunsaturated fatty acids (PUFAs) have multiple beneficial effects on cardiovascular disease risk factors [3]. Over the last 20 years, randomised controlled trials and epidemiological studies have demonstrated the cardio-protective action of fish oil fatty acids, eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) [4-8]. High intakes of EPA + DHA (above 2 g/d) have shown positive effects on endothelial function, vascular reactivity, blood pressure, inflammation and plasma lipid levels [9-13]. The effect of fish-oil supplementation on blood glucose concentrations has been investigated and two meta-analyses concluded that the effect is marginal [14] or not statistically significant [15].

Moreover, sex differences have been reported for plasma lipid levels, inflammatory markers, and glycemic markers. It is well documented that men and women have significant differences in their blood lipid profiles [16]. Carroll *et al.* have observed that total cholesterol (total-C) levels increase with age, reaching a peak in age-group 50-59 years in men and in age-group 60-69 years in women. Moreover, men aged between 30-49 years had higher total-C levels than women in the same age-group and lower levels of total-C after 60 years [17]. Plasma high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels of women were consistently higher than those observed in men, whereas plasma triglyceride (TG) levels were lower in women [17]. These sex differences could be partly explained by ovarian hormones [18], by a greater DHA synthesis in women that results in higher DHA concentrations in plasma lipids [18] and by a considerably higher conversion rate of α -linolenic acid (ALA) to long-chain n-3 PUFAs (LC-PUFAs) in women than in men [19]. After an n-3 supplementation (4.5 g EPA and 1.9 g DHA/day during three weeks), Mueller *et al.* observed differences in plasma lipid response in men and women [20]. TG levels decreased significantly for men after the n-3 PUFA supplementation while HDL-C levels increased significantly for women [20].

Another contributor to the heterogeneity in plasma lipid levels in the population is the *APOE* genotype. The *APOE* genotype is among the most widely studied with respect to the

impact of genetic variations on plasma lipoprotein levels [21-23]. The *APOE* genotype partly influences the blood lipid response after a fish oil supplementation [24]. In Apo E4 carriers, the hypotriglyceridemic effects may be counteracted by a potential proatherogenic shift in the cholesterol profile [24]. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the effect of age, sex, BMI and the *APOE* genotype on the metabolic response to an n-3 PUFA supplementation.

METHODS

Subjects

A total of 254 subjects were recruited between September 2009 and December 2011 from the greater Quebec City metropolitan area through advertisements in local newspapers as well as by electronic messages sent to university students/employees. To be eligible, subjects had to be non-smokers and free of any thyroid or metabolic disorders requiring treatment such as diabetes, hypertension, severe dyslipidemia, and coronary heart disease. Participants had to be aged between 18 and 50 years with a BMI between 25 and 40 kg/m². Subjects were excluded from the study if they had taken n-3 PUFA supplements for at least 6 months prior. A total of 210 subjects completed the n-3 PUFA supplementation period. Two subjects had missing pre-supplementation values and were excluded for subsequent analyses. The experimental protocol was approved by the ethics committees of Laval University Hospital Research Center and Laval University. This trial was registered at clinicaltrials.gov as NCT01343342.

Study design and diets

Subjects followed a run-in period of 2 weeks. Personalized dietary instructions were given by a trained dietitian to achieve the recommendations from the Canada's Food Guide. Subjects were asked to follow these dietary recommendations and to maintain their body weight stable throughout the protocol. Some specifications were given regarding the n-3 PUFA dietary intake: no more than two fish or seafood servings per week (maximum of 150 g/week), to prefer white flesh fishes instead of fatty fishes (examples were given) and to avoid enriched n-3 PUFA dietary products such as some milks, juices, breads and eggs. Subjects were also asked to limit their alcohol consumption during the protocol; two

regular drinks per week were allowed. In addition, subjects were not allowed to take n-3 PUFA supplements (such as flaxseed), vitamins or natural health products during the protocol.

After the 2-week run-in period, each participant received a bottle containing the needed n-3 PUFA capsules for the following 6 weeks. They were invited to take five capsules (1 g/capsule) per day (Ocean Nutrition, Nova Scotia, Canada), providing a total of 3 g of n-3 PUFAs (1.9 g EPA and 1.1 g DHA) per day. Compliance was assessed from bottle returning. Subjects were asked to report any deviation during the protocol and to write down their alcohol and fish consumption as well as the side effects. Before each phase, subjects received detailed written and oral instructions on their diet.

A dietitian administered, to each participant, a validated food-frequency questionnaire (FFQ) before the run-in period [25]. This FFQ was based on typical food items available in Quebec and contained 91 items; 27 items had between 1 and 3 sub-questions. Moreover, subjects completed a 3-day food diary before and after the n-3 PUFA supplementation period. Dietary intakes were analyzed using the Nutrition Data System for Research (NDS-R) software v.4.02 developed by the Nutrition Coordinating Center (University of Minnesota, Minneapolis, MN).

Anthropometric measurements

Body weight, height, and waist girth were measured according to the procedures recommended by the Airlie Conference [26] and were taken by a dietitian at each visit at the clinical investigation unit; during the run-in period and before and after the n-3 PUFA supplementation. BMI was calculated as weight in kilograms per meter squared (kg/m^2).

Biochemical Parameters

Blood samples were collected from an antecubital vein into vacutainer tubes containing EDTA after 12 hours overnight fast and 48 hours alcohol abstinence. Blood samples were taken before the run-in period to identify and exclude individuals with any metabolic disorders. Afterwards, selected participants had blood samples taken prior and after the n-3

PUFA supplementation period. Plasma was separated by centrifugation (2500 x g for 10 min at 4°C) and samples were aliquoted and frozen for subsequent analyses. Plasma total-C and TG concentrations were measured using enzymatic assays [27, 28]. The HDL-C fraction was obtained after precipitation of very low-density lipoprotein and low-density lipoprotein particles in the infranatant with heparin manganese chloride [29]. LDL-C was calculated with the Friedewald formula [30]. Plasma C-reactive protein (CRP) was measured by nephelometry (Prospec equipment Behring) using a sensitive assay, as described previously [31]. Apolipoprotein B-100 (Apo B) concentrations were measured in the plasma by the rocket immunoelectrophoretic method of Laurell, as previously described [32]. Fasting insulinemia was measured by radioimmunoassay with polyethylene glycol separation [33]. Fasting glucose concentrations were enzymatically measured [34].

Genotype analysis

Genetic analyses were performed on genomic DNA isolated from human leukocytes. The common three alleles (E2/E3/E4) variations in the *APOE* gene were analyzed with the PCR-RFLP method described by Hixson and Vernier [35].

Statistical methods

Data are shown for participants who completed the study. Variables not normally distributed (TG, CRP and insulin) were \log_{10} transformed. Nutritional data were analyzed using an analysis of variance adjusted for age and BMI. Since energy intake was significantly different between men and women, nutritional data were subsequently adjusted for it. Comparisons between men and women pre- and post-supplementation were done by a Student's paired *t*-test. ANOVA analysis was undertaken on the outcome (end of treatment values) with the baseline (beginning of treatment period) values as covariates to examine the individual and combined effects of the design variables (ie, age, sex, BMI, and *APOE* genotype) on response to treatment. All statistical analyses were performed with SAS statistical software v.9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

RESULTS

Macronutrients and energy intakes for men and women before the n-3 PUFA supplementation are shown in Table 1. Although men had significantly higher energy intakes than women ($p < 0.0001$), no significant differences were observed for total lipids, saturated fat, monounsaturated fat, polyunsaturated fat, EPA and DHA after further adjustments for energy. Baseline characteristics for men ($n=96$) and women ($n=112$) are presented in Table 2. These results show that men and women were overweight ($BMI > 25\text{kg/m}^2$) and had mean plasma TG levels slightly above the cut-point value of 1.129 mmol/L recommended by the American Heart Association for optimal plasma TG levels [36]. Moreover, according to the World Health Organization, the average waistline of study participants is considered as a risk factor since it is above or equal to 94 cm for men and 80 cm for women [37]. Also, men and women had significantly different body weight as well as plasma LDL-C, HDL-C, FG and CRP levels. A total of 24 subjects were carriers of the Apo E2 allele, 129 subjects were Apo E3 homozygotes and 51 subjects were carriers of the Apo E4 allele. Out of the 51 carriers of the Apo E4 allele, 4 were homozygotes and 47 were heterozygotes E3/E4. The allele frequencies were of 6.9%, 69.1% and 24.0% respectively for Apo E2, E3, and E4 allele. These frequencies are similar to those reported in a Caucasian population from Europe [38] and in French-Canadians of Northeastern Quebec [39]. We excluded from the analysis 3 heterozygotes E4/E2 because of the small sample size and another subject due to missing values.

Metabolic variations pre- and post-n-3 PUFA supplementation are presented in Table 3. A significant intervention effect was observed for plasma TG levels ($p = 0.0002$): 11.89 ± 25.91 % of reduction was observed for the total cohort. Moreover, we observed an increase of 2.44 ± 49.55 % for FG ($p = 0.002$) with the supplementation (Table 3). There was no detectable intervention effect on plasma total-C, LDL-C, HDL-C, Apo B, insulin and CRP levels.

In an ANOVA, we tested whether age, sex, BMI and the *APOE* genotype were associated with post-intervention plasma lipids levels. Age was associated with post-intervention levels of total-C, LDL-C, Apo B, and insulin ($p = 0.01$, $p = 0.007$, $p = 0.04$, $p = 0.0002$ respectively) levels (Table 4). Sex was associated with plasma HDL-C levels ($p = 0.02$) (Table 4). Post-intervention plasma HDL-C levels were increased when compared to pre-

intervention values but only in women (data not shown). BMI was associated with FG ($p = 0.02$) and insulin levels ($p < 0.0001$) (Table 4). Finally, the *APOE* genotype was associated with FG ($p = 0.001$) and CRP levels ($p = 0.03$) (Table 4). There was no significant effect of the *APOE* genotype on post-intervention plasma TG levels (Figure 1). Moreover, total-C, LDL-C, Apo B levels were lower in subjects carrying the Apo E4 allele, intermediate in homozygous for the Apo E3 allele and higher in carriers of the Apo E2 allele (data not shown).

DISCUSSION

This work presents an interventional study design investigating whether age, sex, BMI, and the *APOE* genotype are associated with plasma lipid levels as well as with inflammatory and glycemic markers after a supplementation with high doses of n-3 PUFA. The intake of 3 g/d of EPA+DHA resulted in an 11.89 ± 25.91 % decrease in plasma TG levels. N-3 fatty acids are considered being the most effective way to reduce plasma TG levels via nutrition [40]. The hypotriglyceridemic effect of fish oil is well documented in the literature. A meta-analysis has concluded that 3 to 4 g/d of EPA and DHA resulted in a 25% decrease of fasting TG levels in normolipidemic subjects and a 34% decrease in hyperlipidemic subjects [11]. According to Skulas *et al.* [40], subjects with higher plasma TG levels pre-n-3 PUFA supplementation reported a greater decrease post-supplementation than individuals with lower baseline TG levels. The fact that our study subjects were healthy could explain why we observed a smaller plasma TG decrease.

In addition to suppressing VLDL production, n-3 PUFAs is also known to influence VLDL composition, with a shift in the distribution of VLDL subclasses towards smaller VLDL particles [24]. Because smaller VLDL particles represent the primary precursor of LDL, this qualitative change in VLDL may result in a greater rate of conversion to LDL [24]. Concerns remain regarding the impact of long-term consumption of n-3 PUFA on LDL-C levels [41]. However, in the present study, there was no detrimental effect of n-3 PUFA on plasma LDL-C levels.

A significant increase of FG was observed after the n-3 PUFA supplementation. However, FG remained in the normal range [36]. Woodman *et al.* reported a significant higher FG

concentrations and no effect of high amounts of purified EPA or DHA (4g/d EPA or DHA) on insulin sensitivity in a 6 weeks trial [42]. In another trial, Mori *et al.* also reported a trend toward increased fasting glucose in overweight, mildly hyperlipidemic men with 4g/d of purified EPA, but without DHA, and significantly increased fasting insulin levels for both EPA and DHA [43]. In contrast, other randomized trials showed no effect of EPA and DHA on insulin sensitivity [44, 45]. In a recent study, Zheng *et al.* [47] demonstrated that there was no significant association between fish and n-3 PUFA intakes and the risk of type 2 diabetes. Moreover, a study has demonstrated that the risk related to higher blood glucose concentrations with an n-3 PUFA enriched diet were probably counteracted by the positive effects on lipoprotein concentrations [46]. The difference in results regarding glucose and insulin sensitivity requires further studies to adequately test the potential impact of n-3 PUFA on diabetes and its related risk factors.

The plasma lipid levels and the plasma lipid responses to a nutritional intervention are under the control of several genetic and environmental factors. In the present study, we tested the effect of age, sex, BMI, and the *APOE* genotype on post-intervention values. Age was significantly associated with post-intervention plasma total-C, LDL-C, apo B, and insulin levels. In studies, investigators have shown that advanced age is associated with impaired glucose processing [47, 48]. Estrogen may have protective effects against CVD, as evidenced by the decreased incidence of CVD in premenopausal as compared with postmenopausal women. It seems that aging has a greater impact on sympathetic traffic (muscle sympathetic nerve activity, blood pressure, and heart rate have been measured) in women than in men [49]. Studies in mammals have led to the suggestion that hyperglycaemia and hyperinsulinemia are important factors in aging [49].

Gender differences in cardiovascular risk factors are well documented in the literature. In the present study, we observed that the plasma lipid and apolipoprotein response to a fish oil intervention was influenced by sex [50]. In fact, plasma HDL-C levels increased in post-supplementation but only in women. Among the potential mechanisms, there are gender-related differences in peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α) activation. In addition, studies with fenofibrate, drug known to have the same effect as n-3 PUFA

showed gender-related differences in the plasma lipid response. In studies using fibrates hypolipidemic drugs, which act as n-3 PUFA, gender related differences in the plasma lipid response have been reported [51, 52]. A study on rats has demonstrated the involvement of ovarian hormones in the positive regulation of peripheral DHA composition [18]. Also, it has been reported that ovarian steroids can affect lipid metabolism, and that these effects are probably mediated by estrogen [46]. The different ability to activate PPAR α together with the well documented effect of sexual hormones on the plasma lipid metabolism may, among other factors, explain why sex was a significant contributor to plasma HDL-C levels post-intervention.

BMI was associated with post-intervention FG and insulin levels. *APOE* genotype was associated with FG and CRP levels after the n-3 PUFA supplementation. For post-intervention FG levels, when age, sex, BMI, the *APOE* genotype and FG levels before the supplementation are included in the model, the BMI, the *APOE* genotype and FG levels before the supplementation explained respectively, 1.49%, 3% and 32.9% of the variance of the trait. For CRP levels post-intervention, 1.21% of variability is explained by the *APOE* genotype and 31.4% with pre-supplementation plasma CRP levels. The *APOE* genotype effects were similar to those previously reported in nutritional studies [53]. A meta-analysis of 48 studies, has shown that carriers of the E4 allele (E3/4, E4/4) had an increased risk of coronary heart disease compared with E3/3 individuals [54]. Minihane *et al.* [24] observed a stronger adverse effect of fish oils on LDL-C levels in carriers of the E4 allele. Apo E4 is known to selectively associate with VLDL, which may enhance its catabolism to LDL. In combination with the down-regulated state of the LDL receptor in this subgroup, this may explain the greater increase in LDL-C levels among carriers of the E4 allele. HDL-C was lower in subjects who were carriers of the E4 allele. This finding is in agreement with the lower circulating HDL-C concentrations reported in individuals with the E4/E3 genotype in 17 out of 28 studies examined in a meta-analysis by Dallongeville *et al.* [55]. In contrast with results of Minihane *et al.*, we observed no significant effect of the *APOE* genotype on plasma TG levels pre and post supplementation. However, the *APOE* genotype was associated with plasma CRP levels. Kofler *et al.* [50] observed that *APOE*

genotype modulated plasma CRP levels in the following order E2>E3>E4. In the present study, the same association between *APOE* genotype and plasma CRP levels was observed. The present study has some limits. The method used for nutritional assessment may create bias. To limit those errors, we have used an FFQ which had been validated in the Quebec City metropolitan region [25].

In conclusion, results of the present study suggest that age, sex, BMI and the *APOE* genotype are significant contributors to the metabolic response to an n-3 PUFA supplementation. More studies are needed to better understand the effect of sex on the metabolic response to such interventions.

Acknowledgements

The authors would like to express their gratitude to the subjects for their excellent collaboration. We would like to thank Danielle Aubin and Steeve Larouche for nursing assistance and Alain Houde for contributing to the laboratory work. This work was supported by an operating grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) (MOP-229488). Hubert Cormier and Annie Bouchard-Mercier received a doctoral research award respectively from FAST-NSERC and Fonds de recherche québécois en Santé (FRQS). Iwona Rudkowska is supported by a CIHR Bisby Postdoctoral Fellowship Award (200810BFE). Patrick Couture is a recipient of a scholarship from the FRQS. Marie-Claude Vohl holds a Tier 1 584 Canada Research Chair in Genomics Applied to Nutrition and Health.

The contributions of the authors were as follow: ET reviewed the literature, recruited the subjects, collected data, performed the statistical analyses, interpreted data and wrote the manuscript; HC, ABM, IR, AMP, VG, CO collected data and reviewed the manuscript ; SL, PC were involved in the design of the study and laboratory measurements; MCV was the principal investigator and designed the study, supervised the research, directed the data analysis and interpretation, and assisted with the manuscript preparation.

The authors declare no conflict interest.

REFERENCES

1. **Tracking Heart Disease and Stroke in Canada.** Released June 2009:<http://www.heartandstroke.com/site/c.ikIQLcMWJtE/b.3483991/k.3483934A3483998/Statistics.htm>.
2. Gupta R, Misra A, Vikram NK, Kondal D, Gupta SS, Agrawal A, Pandey RM: **Younger age of escalation of cardiovascular risk factors in Asian Indian subjects.** *BMC Cardiovasc Disord* 2009, **9**:28.
3. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ: **Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease.** *Circulation* 2002, **106**(21):2747-2757.
4. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM: **Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART).** *Lancet* 1989, **2**(8666):757-761.
5. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ: **Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, **23**(2):e20-30.
6. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JP, Capps NE *et al*: **Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review.** *BMJ* 2006, **332**(7544):752-760.
7. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H *et al*: **Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis.** *Lancet* 2007, **369**(9567):1090-1098.
8. Silverberg DS, Schwartz D: **The Role of Iron, Omega-3 Fatty Acids, and Vitamins in Heart Failure.** *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2012.
9. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J: **Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review.** *Atherosclerosis* 2006, **189**(1):19-30.
10. Chin JP, Gust AP, Nestel PJ, Dart AM: **Marine oils dose-dependently inhibit vasoconstriction of forearm resistance vessels in humans.** *Hypertension* 1993, **21**(1):22-28.
11. Harris WS: **n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies.** *Am J Clin Nutr* 1997, **65**(5 Suppl):1645S-1654S.
12. Mori TA: **Omega-3 fatty acids and hypertension in humans.** *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006, **33**(9):842-846.
13. Defilippis AP, Blaha MJ, Jacobson TA: **Omega-3 Fatty acids for cardiovascular disease prevention.** *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2010, **12**(4):365-380.
14. Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, Grobbee DE: **Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis.** *Diabetes Care* 1998, **21**(4):494-500.
15. Montori VM, Farmer A, Wollan PC, Dinneen SF: **Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review.** *Diabetes Care* 2000, **23**(9):1407-1415.
16. Johnson JL, Slentz CA, Duscha BD, Samsa GP, McCartney JS, Houmard JA, Kraus WE: **Gender and racial differences in lipoprotein subclass distributions: the STRRIDE study.** *Atherosclerosis* 2004, **176**(2):371-377.

17. Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, Cleeman JI, Gordon DJ, Wolz M, Grundy SM, Johnson CL: **Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002.** *JAMA* 2005, **294**(14):1773-1781.
18. McNamara RK, Able J, Jandacek R, Rider T, Tso P: **Gender differences in rat erythrocyte and brain docosahexaenoic acid composition: role of ovarian hormones and dietary omega-3 fatty acid composition.** *Psychoneuroendocrinology* 2009, **34**(4):532-539.
19. Decsi T, Kennedy K: **Sex-specific differences in essential fatty acid metabolism.** *Am J Clin Nutr* 2011, **94**(6 Suppl):1914S-1919S.
20. Mueller BA, Talbert BL, Tegeler CH: **Comparative effects of omega-3 fatty acids in men and women.** *Clin Pharm* 1989, **8**(5):328-329.
21. Caslake MJ, Miles EA, Kofler BM, Lietz G, Curtis P, Armah CK, Kimber AC, Grew JP, Farrell L, Stannard J *et al*: **Effect of sex and genotype on cardiovascular biomarker response to fish oils: the FINGEN Study.** *Am J Clin Nutr* 2008, **88**(3):618-629.
22. Huebbe P, Schaffer S, Jofre-Monseny L, Boesch-Saadatmandi C, Minihane AM, Muller WE, Eckert GP, Rimbach G: **Apolipoprotein E genotype and alpha-tocopherol modulate amyloid precursor protein metabolism and cell cycle regulation.** *Mol Nutr Food Res* 2007, **51**(12):1510-1517.
23. Sarkkinen E, Korhonen M, Erkkila A, Ebeling T, Uusitupa M: **Effect of apolipoprotein E polymorphism on serum lipid response to the separate modification of dietary fat and dietary cholesterol.** *Am J Clin Nutr* 1998, **68**(6):1215-1222.
24. Minihane AM, Khan S, Leigh-Firbank EC, Talmud P, Wright JW, Murphy MC, Griffin BA, Williams CM: **ApoE polymorphism and fish oil supplementation in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, **20**(8):1990-1997.
25. Goulet J, Nadeau G, Lapointe A, Lamarche B, Lemieux S: **Validity and reproducibility of an interviewer-administered food frequency questionnaire for healthy French-Canadian men and women.** *Nutr J* 2004, **3**:13.
26. CW C: **CWBC Standardization of Anthropometric Measurements. The Airlie (VA) Consensus Conference. Champaign.** *Human Kinetics Publishers* 1988.
27. McNamara JR, Schaefer EJ: **Automated enzymatic standardized lipid analyses for plasma and lipoprotein fractions.** *Clin Chim Acta* 1987, **166**(1):1-8.
28. Burstein M, Samaille J: **[On a rapid determination of the cholesterol bound to the serum alpha- and beta-lipoproteins].** *Clin Chim Acta* 1960, **5**:609.
29. Warnick GR, Albers JJ, Bachorik PS, Turner JD, Garcia C, Breckinridge C, Kuba K, McNeely S, Hillerman G, King P *et al*: **Multilaboratory evaluation of an ultrafiltration procedure for high density lipoprotein cholesterol quantification in turbid heparin-manganese supernates.** *J Lipid Res* 1981, **22**(6):1015-1020.
30. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: **Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge.** *Clin Chem* 1972, **18**(6):499-502.
31. Pirro M, Bergeron J, Dagenais GR, Bernard PM, Cantin B, Despres JP, Lamarche B: **Age and duration of follow-up as modulators of the risk for ischemic heart disease associated with high plasma C-reactive protein levels in men.** *Arch Intern Med* 2001, **161**(20):2474-2480.

32. Laurell CB: **Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies.** *Anal Biochem* 1966, **15**(1):45-52.
33. Desbuquois B, Aurbach GD: **Use of polyethylene glycol to separate free and antibody-bound peptide hormones in radioimmunoassays.** *J Clin Endocrinol Metab* 1971, **33**(5):732-738.
34. Richterich R, Dauwalder H: **[Determination of plasma glucose by hexokinase-glucose-6-phosphate dehydrogenase method].** *Schweiz Med Wochenschr* 1971, **101**(17):615-618.
35. Hixson JE, Vernier DT: **Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI.** *J Lipid Res* 1990, **31**(3):545-548.
36. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, Goldberg AC, Howard WJ, Jacobson MS, Kris-Etherton PM *et al*: **Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association.** *Circulation* 2011, **123**(20):2292-2333.
37. OMS: **Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity.** *OMS* 2000:11.
38. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC: **Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review.** *Am J Epidemiol* 2002, **155**(6):487-495.
39. Robitaille N, Cormier G, Couture R, Bouthillier D, Davignon J, Perusse L: **Apolipoprotein E polymorphism in a French Canadian population of northeastern Quebec: allele frequencies and effects on blood lipid and lipoprotein levels.** *Hum Biol* 1996, **68**(3):357-370.
40. Skulas-Ray AC, Kris-Etherton PM, Harris WS, Vanden Heuvel JP, Wagner PR, West SG: **Dose-response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation, and endothelial function in healthy persons with moderate hypertriglyceridemia.** *Am J Clin Nutr* 2011, **93**(2):243-252.
41. Olano-Martin E, Anil E, Caslake MJ, Packard CJ, Bedford D, Stewart G, Peiris D, Williams CM, Minihane AM: **Contribution of apolipoprotein E genotype and docosahexaenoic acid to the LDL-cholesterol response to fish oil.** *Atherosclerosis* 2010, **209**(1):104-110.
42. Woodman RJ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin LJ: **Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension.** *Am J Clin Nutr* 2002, **76**(5):1007-1015.
43. Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, O'Neal DN, Best JD, Beilin LJ: **Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men.** *Am J Clin Nutr* 2000, **71**(5):1085-1094.
44. Kabir M, Skurnik G, Naour N, Pechtner V, Meugnier E, Rome S, Quignard-Boulangé A, Vidal H, Slama G, Clement K *et al*: **Treatment for 2 mo with n 3 polyunsaturated fatty acids reduces adiposity and some atherogenic factors but does not improve insulin sensitivity in women with type 2 diabetes: a randomized controlled study.** *Am J Clin Nutr* 2007, **86**(6):1670-1679.
45. Griffin MD, Sanders TA, Davies IG, Morgan LM, Millward DJ, Lewis F, Slaughter S, Cooper JA, Miller GJ, Griffin BA: **Effects of altering the ratio of dietary n-6 to n-3 fatty acids on insulin sensitivity, lipoprotein size, and postprandial lipemia in men and**

postmenopausal women aged 45-70 y: the OPTILIP Study. *Am J Clin Nutr* 2006, **84**(6):1290-1298.

46. Karlstrom BE, Jarvi AE, Byberg L, Berglund LG, Vessby BO: **Fatty fish in the diet of patients with type 2 diabetes: comparison of the metabolic effects of foods rich in n-3 and n-6 fatty acids.** *Am J Clin Nutr* 2011, **94**(1):26-33.

47. Fink RI, Kolterman OG, Griffin J, Olefsky JM: **Mechanisms of insulin resistance in aging.** *J Clin Invest* 1983, **71**(6):1523-1535.

48. Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U: **Insulin action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR).** *Diabetes* 1996, **45**(7):947-953.

49. Guarner-Lans V, Rubio-Ruiz ME, Perez-Torres I, Banos de MacCarthy G: **Relation of aging and sex hormones to metabolic syndrome and cardiovascular disease.** *Exp Gerontol* 2011, **46**(7):517-523.

50. Kofler BM, Miles EA, Curtis P, Armah CK, Tricon S, Grew J, Napper FL, Farrell L, Lietz G, Packard CJ *et al*: **Apolipoprotein E genotype and the cardiovascular disease risk phenotype: impact of sex and adiposity (the FINGEN study).** *Atherosclerosis* 2012, **221**(2):467-470.

51. Yoon M, Jeong S, Nicol CJ, Lee H, Han M, Kim JJ, Seo YJ, Ryu C, Oh GT: **Fenofibrate regulates obesity and lipid metabolism with sexual dimorphism.** *Exp Mol Med* 2002, **34**(6):481-488.

52. Trottier J, Caron P, Straka RJ, Barbier O: **Profile of serum bile acids in noncholestatic volunteers: gender-related differences in response to fenofibrate.** *Clin Pharmacol Ther* 2011, **90**(2):279-286.

53. Masson LF, McNeill G: **The effect of genetic variation on the lipid response to dietary change: recent findings.** *Curr Opin Lipidol* 2005, **16**(1):61-67.

54. Song Y, Stampfer MJ, Liu S: **Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease.** *Ann Intern Med* 2004, **141**(2):137-147.

55. Dallongeville J, Lussier-Cacan S, Davignon J: **Modulation of plasma triglyceride levels by apoE phenotype: a meta-analysis.** *J Lipid Res* 1992, **33**(4):447-454.

Table 1. Daily energy and nutrient intakes at baseline¹

	Total subjects n = 210 Means ± SD	Men n = 97 Means ± SD	Women n = 113 Means ± SD	P value²	P value³
Energy (kcal)	2499 ± 729	2792 ± 814	2248 ± 527	<0.001	-----
Total fat (g)	93.9 ± 34.4	105.9 ± 37.2	83.6 ± 28.0	<0.001	0.50
Saturated fat (g)	30.2 ± 11.8	33.9 ± 13.4	26.9 ± 9.1	0.0002	0.11
Monounsaturated (g)	39.4 ± 15.5	44.6 ± 16.4	34.9 ± 13.2	<0.001	0.70
Polyunsaturated (g)	16.9 ± 6.9	18.9 ± 7.6	15.0 ± 5.7	<0.001	0.75
EPA (g)	0.10 ± 0.08	0.11 ± 0.08	0.10 ± 0.07	0.52	0.78
DHA (g)	0.20 ± 0.13	0.21 ± 0.14	0.19 ± 0.14	0.47	0.67
Trans fat (g)	3.6 ± 1.9	4.11 ± 2.1	3.21 ± 1.6	0.0002	0.82
Cholesterol (mg)	357 ± 157	401 ± 186	320 ± 116	0.001	0.52
Carbohydrates (g)	303.3 ± 92.0	336.6 ± 106.5	274.6 ± 65.3	<0.001	0.78
Proteins (g)	111.2 ± 35.7	123.1 ± 41.8	100.9 ± 25.6	<0.001	0.22
Alcohol (g)	6.6 ± 8.8	7.9 ± 11.2	5.4 ± 5.9	0.04	0.15
Total fibers (g)	26.1 ± 9.0	27.4 ± 9.7	24.9 ± 8.2	0.08	0.08

1 Dietary intake obtained from a food-frequency questionnaire.

2 Adjusted for age and BMI.

3 Adjusted for age, BMI and energy.

Table 2. Pre-supplementation descriptive characteristics

	Total subjects	Women	Men	P value
	n = 210	n = 113	n = 97	
	Means ± SD	Means ± SD	Means ± SD	
Age (years)	30.8 ± 8.7	30.5 ± 9.1	31.2 ± 8.1	0.55
Weight(kg)¹	81.3 ± 13.9	76.3 ± 12.3	87.1 ± 13.4	<0.0001
Body Mass Index (kg/m²)^{1,4}	27.8 ± 3.7	28.1 ± 3.8	27.4 ± 3.6	0.13
Waist Circumference (cm)¹	93.3 ± 10.5	91.9 ± 10.1	94.8 ± 10.8	0.06
Total-C(mmol/L)²	4.75 ± 0.90	4.75 ± 0.85	4.75 ± 0.96	0.91
LDL-C (mmol/L)²	2.76 ± 0.81	2.64 ± 0.73	2.90 ± 0.89	0.02
HDL-C (mmol/L)²	1.44 ± 0.36	1.57 ± 0.35	1.28 ± 0.30	<0.0001
Triglycerides (mmol/L)^{2,4}	1.21 ± 0.63	1.17 ± 0.60	1.26 ± 0.66	0.10
Apo B (g/L)²	0.84 ± 0.24	0.81 ± 0.22	0.87 ± 0.26	0.08
Glucose (mmol/L)²	4.95 ± 0.46	4.87 ± 0.45	5.04 ± 0.46	0.02
Insulin (pmol/L)²	87.1 ± 75.7	84.73 ± 42.10	89.97 ± 102.0	0.17
CRP (mg/L)^{2,4,5}	1.82 ± 2.17	2.41 ± 2.55	1.21 ± 1.48	<0.0001
Genotype³				
	E2 24	10	14	
	E3 129	72	57	
	E4 51	27	24	

¹ ANOVA adjusted for age.

² ANOVA adjusted for age and BMI.

³ n=204 for *APOE* genotype. Three E4/E2 heterozygotes were excluded of statistical analyses.

⁴ *p*-Value derived from log₁₀-transformed.

⁵ n= 194, Men n=96, Women n=98, exclusion subject CRP levels >10 mg/L.

Table 3. Metabolic variations pre- and post-n-3 PUFA supplementation

	Total n =208			Women n=112			Men n=96		
	Pre-suppl Means ± SD	Post-suppl Means ± SD	P value ¹	Pre-suppl Means ± SD	Post-suppl Means ± SD	P value ²	Pre-suppl Means ± SD	Post-suppl Means ± SD	P value ²
Weight(kg)	81.3 ± 13.9	81.7 ± 14.3	0.001	76.3 ± 12.3	76.0 ± 12.5	NS	87.1 ± 13.4	87.3 ± 13.7	NS
Body Mass Index (kg/m²)⁴	27.8 ± 3.7	27.9 ± 3.9	0.002	28.1 ± 3.8	28.2 ± 4.0	NS	27.4 ± 3.6	27.5 ± 3.7	NS
Waist Circumference (cm)	93.3 ± 10.5	93.4 ± 10.8	NS	91.9 ± 10.1	91.8 ± 10.6	NS	94.8 ± 10.8	95.1 ± 10.7	NS
Total-C (mmol/L)	4.75 ± 0.90	4.72 ± 0.94	NS	4.75 ± 0.85	4.73 ± 0.92	NS	4.75 ± 0.96	4.70 ± 0.98	NS
LDL-C (mmol/L)	2.76 ± 0.81	2.78 ± 0.85	NS	2.64 ± 0.73	2.65 ± 0.78	NS	2.90 ± 0.89	2.92 ± 0.91	NS
HDL-C (mmol/L)	1.44 ± 0.36	1.47 ± 0.40	NS	1.58 ± 0.36	1.64 ± 0.40	0.001	1.28 ± 0.30	1.29 ± 0.32	NS
Triglycerides (mmol/L)⁴	1.21 ± 0.63	1.02 ± 0.52	0.0002	1.17 ± 0.60	0.97 ± 0.50	0.003	1.26 ± 0.66	1.07 ± 0.54	0.01
Apo B (g/L)	0.84 ± 0.24	0.87 ± 0.24	NS	0.81 ± 0.22	0.84 ± 0.22	NS	0.87 ± 0.26	0.90 ± 0.25	NS
Fasting glucose (mmol/L)	4.95 ± 0.46	5.06 ± 0.49	0.02	4.87 ± 0.45	4.99 ± 0.53	0.06	5.04 ± 0.45	5.13 ± 0.43	NS
Insulin (pmol/L)	87.1 ± 75.7	83.6 ± 40.8	NS	84.7 ± 42.1	86.6 ± 42.8	NS	90.0 ± 102.0	80.1 ± 37.8	NS
CRP (mg/L)^{3,4}	1.82 ± 2.17	1.85 ± 2.12	NS	2.41 ± 2.55	2.45 ± 2.48	NS	1.21 ± 1.48	1.24 ± 1.46	NS

¹ANOVA repeated measures adjusted for age, sex and BMI.

² ANOVA repeated measures adjusted for age and BMI.

³ N total: 194, N Men: 96, N Women: 98, exclusion subject CRP levels >10 mg/L.

⁴ Data not normally distributed were log10-transformed.

Table 4. Effects of age, sex, BMI and the *APOE* genotype on CVD risk factors after the n-3 PUFA supplementation¹

N=208 subjects	Age	Sex	BMI	<i>APOE</i> genotype
	P value	P value	P value	P value
Total-C (mmol/L)	0.01	NS	NS	NS
LDL-C (mmol/L)	0.007	NS	NS	NS
HDL-C (mmol/L)	NS	0.02	NS	NS
Triglycerides (mmol/L)²	NS	NS	NS	NS
Apo B (g/L)	0.04	NS	NS	NS
Fasting glucose (mmol/L)	NS	NS	0.02	0.001
Insulin (pmol/L)	0.002	NS	<0.0001	0.08
CRP (mg/L)²	NS	NS	NS	0.03

¹ ANOVA analyses undertaken on the outcome data (end-of- treatment values) with the baseline values as covariates.

² ANOVA derived from log10-transformed values

Chapitre 4. Discussion générale et conclusion

Il est actuellement bien établi que les MCV préoccupent le monde médical du fait qu'elles représentent les premières causes de mortalité au Canada et ailleurs dans le monde [2]. La prise en charge des facteurs de risque est essentielle pour la prévention de ces dernières. Tel que présenté précédemment, la présence d'AGPI, et particulièrement d'AGPI n-3, dans la diète pourrait être une stratégie utilisée en prévention et/ou en traitement de certains facteurs de risque de MCV grâce à leurs effets bénéfiques sur les lipides sanguins, sur la sensibilité à l'insuline et sur l'inhibition de la thrombose.

La cohorte FAS a été conçue sur la prémisse que la supplémentation en AGPI n-3 avait des effets bénéfiques sur le profil de risque cardiovasculaire. Une des hypothèses était qu'une supplémentation en AGPI n-3 entraînerait une diminution significative des TG plasmatiques. Cette première hypothèse découlait des effets bénéfiques démontrés clairement dans des études épidémiologiques et cliniques. En effet, il a été bien établi que la consommation quotidienne d'AGPI n-3 entre 1 à 5 g pendant 6 semaines était suffisante pour observer un effet sur les niveaux de lipides sanguins [85]. La dose d'EPA (1.9 à 2.2 g) et d'ADH (1.1 g) fournie durant l'intervention a été choisie à l'intérieur de la cible pharmacologique recommandé par l'*American Heart Association* soit entre 2 et 4 g/ jour d'AEP + ADH. Ce projet d'intervention a permis de confirmer les effets attendus des AGPI n-3 sur les TG plasmatiques. Plus précisément, suite à une supplémentation d'AGPI n-3 (1.9 à 2.2 g AEP et 1.1 g ADH) tant chez les hommes et les femmes, les TG plasmatiques ont diminué significativement de $11.89 \pm 25.91 \%$ ($p = 0.0002$). La baisse des TG semble être modérée en comparaison à d'autres études équivalentes [17, 136]. Ce résultat peut être expliqué par une corrélation positive entre les TG pré-supplémentation et la diminution post-supplémentation. En effet, les participants à l'étude FAS avaient une moyenne de TG plasmatiques pré-supplémentation à 1.21 ± 0.63 mmol/L, ce taux peut être classifié comme un taux normal. Suite à ces observations, il serait intéressant de refaire une étude chez une population hypertriglycéridémique ayant des TG > 1.7 mmol/L. De plus, en utilisant des doses variables de suppléments en AGPI n-3 nous pourrions vérifier la réponse des TG plasmatiques.

Les recherches de notre laboratoire ont aussi observé que la diminution des TG était non présente chez environ 28.8 % de la cohorte FAS suite à une supplémentation en AGPI n-3 [137]. Ces résultats démontrent que la variabilité interindividuelle des taux de lipides plasmatiques est non négligeable dans la réponse à une supplémentation en AGPI n-3. Donc, les recommandations à des doses très élevés en AGPI n-3, environ plus de 3 g/jour, doivent être faites sous supervision médicale, afin de détecter une possible réponse métabolique négative.

Une seconde hypothèse était qu'il y aurait des différences de réponse entre les hommes et les femmes suite à une supplémentation en AGPI n-3. Des différences sexuelles substantielles sur les réponses intrinsèques alimentaires ont été observées. En effet, les niveaux de C-HDL suite à l'intervention étaient significativement plus élevés chez les femmes que chez les hommes ($p = 0.02$). Suite à ses résultats, nous pouvons affirmer que les femmes ont une tendance à répondre mieux à une supplémentation en AGPI n-3 comparativement aux hommes.

Finalement, l'hypothèse que l'âge, le sexe, l'IMC et le génotype de l'*APOE* seraient des facteurs importants dans la réponse métabolique à une supplémentation en AGPI n-3 a été mise sur table. La dose d'AGPI n-3 permettait l'observation d'un large éventail de réponses des facteurs de risque des MCV et par extension, permettait l'étude de la variabilité interindividuelle. Suite à la supplémentation, l'âge est ressorti comme étant un facteur prédictif important dans la réponse métabolique pour les niveaux de C-total ($p = 0.01$), C-LDL ($p = 0.007$), Apo B ($p = 0.04$) et l'insuline ($p = 0.002$). L'IMC pour sa part a été associé comme facteur important de la réponse du glucose sanguin ($p = 0.02$) et de l'insuline ($p < 0.0001$). L'âge ainsi que l'IMC peuvent être considérés comme étant des facteurs indépendants à la réponse aux AGPI n-3.

Pour ce qui est du génotype de l'*APOE*, il a été associé comme facteur important dans la réponse du glucose sanguin ($p = 0.001$) suite à une supplémentation en AGPI n-3. Une grande variabilité interindividuelle a été observée dans la cohorte FAS. L'effet du génotype l'*APOE* sur la réponse métabolique à la supplémentation a été testé. Les porteurs du génotype de l'*APOE3* et de l'*APOE4* avaient une réponse significativement différente ($p = 0.001$). La variance de la réponse métabolique a été expliquée par l'IMC (1.5 %), par le

génotype de l'Apo E (3 %) et par les niveaux du glucose à jeun avant la supplémentation (33 %). Pour le côté génétique, les résultats observés du génotype de l'*APOE* sur le glucose sanguin suite à la supplémentation en AGPI n-3 est nouveau. Dans une perspective future, il serait intéressant de répliquer ces résultats.

Dans le cadre de notre étude, nous avons démontré que la consommation d'AGPI n-3 serait bénéfique au niveau du profil lipidique tant chez les hommes que chez les femmes. Tel que discuté plus haut, plusieurs organisations mondiales recommandent deux portions par semaine de poisson gras contenant des oméga-3 pour la population en générale afin de réduire les risques de MCV. En ce qui concerne une supplémentation en AGPI n-3 plus élevée que l'équivalent de deux portions de poisson, il n'y a pas de recommandation pour la population générale. Cela peut être expliqué par la présence d'une variabilité interindividuelle que l'on se doit de prendre en compte lors des recommandations populationnelles.

Actuellement, le manque d'études et de consensus dans la littérature scientifique sur la variabilité interindividuelle, limitent la mise en place de politiques de santé publique et de recommandations populationnelles. Il sera nécessaire d'avoir des résultats provenant de larges études prospectives bien contrôlées et qui seront répliquées auprès de différentes cohortes et populations afin de pouvoir prévenir ou améliorer la santé des individus selon leur origine, leur ethnie et leur environnement. Des tests génétiques sont actuellement disponibles afin d'identifier les personnes qui sont plus susceptibles de bénéficier d'une réponse positive à des interventions nutritionnelles, telles que les AGPI n-3. Par contre, étant nouveaux, ces tests doivent faire leurs preuves.

Pour conclure, les nutritionnistes ont le devoir de redéfinir leur rôle dans les soins de santé apportés à la communauté. Elles devront s'affirmer dans le domaine de la nutriginétique en acquérant une formation pointue dans ce domaine où elles pourront prendre leur place en ayant la possibilité d'analyser les résultats des test génétiques et fournir par la suite des recommandations personnalisées à chaque patient ou dans le futur possiblement des recommandations populationnelles.

Bibliographie

1. OMS: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/index.html>. 2011.
2. Canada S: **Mortalité : liste sommaire des causes 2008**. . Octobre 2011.
3. Foundation HS: **Tracking Heart Disease and Stroke in Canada**. Released June 2009:<http://www.heartandstroke.com/site/c.ikIQLcMWJtE/b.3483991/k.3483934A3483998/Statistics.htm>.
4. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B *et al*: **European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)**. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007, **14 Suppl 2**:S1-113.
5. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, Carnethon MR, Dai S, de Simone G, Ford ES *et al*: **Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association**. *Circulation* 2011, **123**(4):e18-e209.
6. Allen CL, Bayraktutan U: **Risk factors for ischaemic stroke**. *Int J Stroke* 2008, **3**(2):105-116.
7. Oh K, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC: **Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the nurses' health study**. *Am J Epidemiol* 2005, **161**(7):672-679.
8. Hu FB, Manson JE, Willett WC: **Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review**. *J Am Coll Nutr* 2001, **20**(1):5-19.
9. Meyer BJ, Lane AE, Mann NJ: **Comparison of seal oil to tuna oil on plasma lipid levels and blood pressure in hypertriglyceridaemic subjects**. *Lipids* 2009, **44**(9):827-835.
10. Harris WS, Rambjor GS, Windsor SL, Diederich D: **n-3 fatty acids and urinary excretion of nitric oxide metabolites in humans**. *Am J Clin Nutr* 1997, **65**(2):459-464.
11. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G: **N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials**. *Am J Med* 2002, **112**(4):298-304.
12. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JP, Capps NE *et al*: **Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review**. *BMJ* 2006, **332**(7544):752-760.
13. Lucas M, Asselin G, Plourde M, Cunnane SC, Dewailly E, Dodin S: **n-3 Fatty acid intake from marine food products among Quebecers: comparison to worldwide recommendations**. *Public Health Nutr* 2010, **13**(1):63-70.
14. Gebauer SK, Psota TL, Harris WS, Kris-Etherton PM: **n-3 fatty acid dietary recommendations and food sources to achieve essentiality and cardiovascular benefits**. *Am J Clin Nutr* 2006, **83**(6 Suppl):1526S-1535S.
15. Harris WS, Mozaffarian D, Lefevre M, Toner CD, Colombo J, Cunnane SC, Holden JM, Klurfeld DM, Morris MC, Whelan J: **Towards establishing dietary reference**

- intakes for eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *J Nutr* 2009, **139**(4):804S-819S.
16. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ: **Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, **23**(2):e20-30.
 17. Skulas-Ray AC, Kris-Etherton PM, Harris WS, Vanden Heuvel JP, Wagner PR, West SG: **Dose-response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation, and endothelial function in healthy persons with moderate hypertriglyceridemia.** *Am J Clin Nutr* 2011, **93**(2):243-252.
 18. He K, Liu K, Daviglius ML, Jenny NS, Mayer-Davis E, Jiang R, Steffen L, Siscovick D, Tsai M, Herrington D: **Associations of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and fish with biomarkers of inflammation and endothelial activation (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]).** *Am J Cardiol* 2009, **103**(9):1238-1243.
 19. ASPC: 2010:<http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/cvd-mcv/mcv-cvd-fra.php>.
 20. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J, 3rd: **Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study.** *Ann Intern Med* 1961, **55**:33-50.
 21. Romo M: **Factors related to sudden death in acute ischaemic heart disease. A community study in Helsinki.** *Acta Med Scand Suppl* 1972, **547**:1-92.
 22. Pilote L, Dasgupta K, Guru V, Humphries KH, McGrath J, Norris C, Rabi D, Tremblay J, Alamian A, Barnett T *et al*: **A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease.** *CMAJ* 2007, **176**(6):S1-44.
 23. Yoon M, Jeong S, Nicol CJ, Lee H, Han M, Kim JJ, Seo YJ, Ryu C, Oh GT: **Fenofibrate regulates obesity and lipid metabolism with sexual dimorphism.** *Exp Mol Med* 2002, **34**(6):481-488.
 24. Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, Cleeman JI, Gordon DJ, Wolz M, Grundy SM, Johnson CL: **Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002.** *JAMA* 2005, **294**(14):1773-1781.
 25. Johnson JL, Slentz CA, Duscha BD, Samsa GP, McCartney JS, Houmard JA, Kraus WE: **Gender and racial differences in lipoprotein subclass distributions: the STRRIDE study.** *Atherosclerosis* 2004, **176**(2):371-377.
 26. Williams CM: **Lipid metabolism in women.** *Proc Nutr Soc* 2004, **63**(1):153-160.
 27. Lemieux S, Despres JP, Moorjani S, Nadeau A, Theriault G, Prud'homme D, Tremblay A, Bouchard C, Lupien PJ: **Are gender differences in cardiovascular disease risk factors explained by the level of visceral adipose tissue?** *Diabetologia* 1994, **37**(8):757-764.
 28. Trottier J, Caron P, Straka RJ, Barbier O: **Profile of serum bile acids in noncholestatic volunteers: gender-related differences in response to fenofibrate.** *Clin Pharmacol Ther* 2011, **90**(2):279-286.
 29. Karlstrom BE, Jarvi AE, Byberg L, Berglund LG, Vessby BO: **Fatty fish in the diet of patients with type 2 diabetes: comparison of the metabolic effects of foods rich in n-3 and n-6 fatty acids.** *Am J Clin Nutr* 2011, **94**(1):26-33.
 30. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection E, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel**

- on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.** *Circulation* 2002, **106**(25):3143-3421.
31. Li R, Bensen JT, Hutchinson RG, Province MA, Hertz-Picciotto I, Sprafka JM, Tyroler HA: **Family risk score of coronary heart disease (CHD) as a predictor of CHD: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study and the NHLBI family heart study.** *Genet Epidemiol* 2000, **18**(3):236-250.
 32. Eaton CB, Bostom AG, Yanek L, Laurino JP, McQuade W, Hume A, Selhub J: **Family history and premature coronary heart disease.** *J Am Board Fam Pract* 1996, **9**(5):312-318.
 33. Gagne C, Gaudet D: **Les dyslipoprotéinémies : L'approche clinique 3ième édition.** 2007:25.
 34. Lamarche B, Lemieux I, Despres JP: **The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects.** *Diabetes Metab* 1999, **25**(3):199-211.
 35. Terry RB, Wood PD, Haskell WL, Stefanick ML, Krauss RM: **Regional adiposity patterns in relation to lipids, lipoprotein cholesterol, and lipoprotein subfraction mass in men.** *J Clin Endocrinol Metab* 1989, **68**(1):191-199.
 36. Keys A: **Alpha lipoprotein (HDL) cholesterol in the serum and the risk of coronary heart disease and death.** *Lancet* 1980, **2**(8195 pt 1):603-606.
 37. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD: **Prevalence and prognostic significance of hypercholesterolemia in men with hypertension. Prospective data on the primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial.** *Am J Med* 1986, **80**(2A):33-39.
 38. Anderson KM, Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP: **Longitudinal and secular trends in lipoprotein cholesterol measurements in a general population sample. The Framingham Offspring Study.** *Atherosclerosis* 1987, **68**(1-2):59-66.
 39. Cambien F, Richard JL, Ducimetiere P, Warnet JM, Kahn J: **The Paris Cardiovascular Risk Factor Prevention Trial. Effects of two years of intervention in a population of young men.** *J Epidemiol Community Health* 1981, **35**(2):91-97.
 40. Assmann G, Schulte H: **European lipid guidelines: therapeutic recommendations. European Atherosclerosis Society.** *Am J Cardiol* 1989, **63**(16):53H-55H.
 41. Ginsberg HN: **New perspectives on atherogenesis: role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism.** *Circulation* 2002, **106**(16):2137-2142.
 42. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N, Bergeron J, Gaudet D, Tremblay G, Prud'homme D *et al*: **Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men?** *Circulation* 2000, **102**(2):179-184.
 43. St-Pierre J, Lemieux I, Vohl MC, Perron P, Tremblay G, Despres JP, Gaudet D: **Contribution of abdominal obesity and hypertriglyceridemia to impaired fasting glucose and coronary artery disease.** *Am J Cardiol* 2002, **90**(1):15-18.
 44. ASPC: **Réduire les risques de la maladie cardiovasculaire au minimum** <http://www.phac-aspcgcca/cd-mc/cvd-mcv/risques-risk-fraphp> 2009.
 45. Sadeghi M, Pourmoghaddas Z, Hekmatnia A, Sanei H, Tavakoli B, Tchernof A, Roohafza H, Sarrafzadegan N: **Abdominal Fat Distribution and Serum Lipids in**

- Patients with and without Coronary Heart Disease.** *Arch Iran Med* 2013, **16**(3):149-153.
46. Donahue RP, Abbott RD, Bloom E, Reed DM, Yano K: **Central obesity and coronary heart disease in men.** *Lancet* 1987, **1**(8537):821-824.
 47. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjostrom L: **Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden.** *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984, **289**(6454):1257-1261.
 48. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J *et al*: **Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study.** *Lancet* 2004, **364**(9438):937-952.
 49. Benderly M, Boyko V, Goldbourt U: **Relation of body mass index to mortality among men with coronary heart disease.** *Am J Cardiol* 2010, **106**(3):297-304.
 50. FMC: **Un guide d'information à l'intention des patients cardiaques et de leur famille.** <http://www.crnbc-rcnbca.fr/files/RecoveryRoadpdf>.
 51. Thomas C, Smitherman M, and Steven E. Reis, MD: **Heart Disease in Women With Diabetes.** *Diabetes Spectrum* 1997, **10**:207-215.
 52. Desroches S, Lamarche B: **The evolving definitions and increasing prevalence of the metabolic syndrome.** *Appl Physiol Nutr Metab* 2007, **32**(1):23-32.
 53. Duvnjak L, Duvnjak M: **The metabolic syndrome - an ongoing story.** *J Physiol Pharmacol* 2009, **60 Suppl 7**:19-24.
 54. Bruce KD, Byrne CD: **The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder.** *Postgrad Med J* 2009, **85**(1009):614-621.
 55. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: **The metabolic syndrome--a new worldwide definition.** *Lancet* 2005, **366**(9491):1059-1062.
 56. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, Couture P, Dufour R, Fodor G, Francis GA *et al*: **2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations.** *Can J Cardiol* 2009, **25**(10):567-579.
 57. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr.: **Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity.** *Circulation* 2009, **120**(16):1640-1645.
 58. Katsiki N, Papadopoulou SK, Fachantidou AI, Mikhailidis DP: **Smoking and vascular risk: are all forms of smoking harmful to all types of vascular disease?** *Public Health* 2013.
 59. OMS: **Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity.** *OMS* 2000:11.
 60. Krebs JD, Browning LM, McLean NK, Rothwell JL, Mishra GD, Moore CS, Jebb SA: **Additive benefits of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and weight-loss in the management of cardiovascular disease risk in overweight hyperinsulinaemic women.** *Int J Obes (Lond)* 2006, **30**(10):1535-1544.

61. Hopper JL: **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**(9177):447-455.
62. He K, Xu Y, Van Horn L: **The puzzle of dietary fat intake and risk of ischemic stroke: a brief review of epidemiologic data.** *J Am Diet Assoc* 2007, **107**(2):287-295.
63. Menotti A, Keys A, Blackburn H, Kromhout D, Karvonen M, Nissinen A, Pekkanen J, Punsar S, Fidanza F, Giampaoli S *et al*: **Comparison of multivariate predictive power of major risk factors for coronary heart diseases in different countries: results from eight nations of the Seven Countries Study, 25-year follow-up.** *J Cardiovasc Risk* 1996, **3**(1):69-75.
64. Temme EH, Mensink RP, Hornstra G: **Comparison of the effects of diets enriched in lauric, palmitic, or oleic acids on serum lipids and lipoproteins in healthy women and men.** *Am J Clin Nutr* 1996, **63**(6):897-903.
65. Kris-Etherton PM, Yu S: **Individual fatty acid effects on plasma lipids and lipoproteins: human studies.** *Am J Clin Nutr* 1997, **65**(5 Suppl):1628S-1644S.
66. Nicolosi RJ: **Dietary fat saturation effects on low-density-lipoprotein concentrations and metabolism in various animal models.** *Am J Clin Nutr* 1997, **65**(5 Suppl):1617S-1627S.
67. Fernandez ML, McNamara DJ: **Dietary fat saturation and chain length modulate guinea pig hepatic cholesterol metabolism.** *J Nutr* 1994, **124**(3):331-339.
68. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, Moncada S, Vane JR: **Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis?** *Lancet* 1978, **2**(8081):117-119.
69. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM: **The composition of the Eskimo food in north western Greenland.** *Am J Clin Nutr* 1980, **33**(12):2657-2661.
70. Davidson M, Bulkow LR, Gellin BG: **Cardiac mortality in Alaska's indigenous and non-Native residents.** *Int J Epidemiol* 1993, **22**(1):62-71.
71. Hirai A, Terano T, Tamura Y, Yoshida S: **Eicosapentaenoic acid and adult diseases in Japan: epidemiological and clinical aspects.** *J Intern Med Suppl* 1989, **731**:69-75.
72. Lindeberg S, Lundh B: **Apparent absence of stroke and ischaemic heart disease in a traditional Melanesian island: a clinical study in Kitava.** *J Intern Med* 1993, **233**(3):269-275.
73. Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ: **Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives.** *Atherosclerosis* 2008, **197**(1):12-24.
74. Illingworth DR, Schmidt EB: **The influence of dietary n-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins.** *Ann N Y Acad Sci* 1993, **676**:60-69.
75. Wang C, Chung M, Lichtenstein A, Balk E, Kupelnick B, DeVine D, Lawrence A, Lau J: **Effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular disease.** *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2004(94):1-8.
76. Hansen SN, Harris WS: **New evidence for the cardiovascular benefits of long chain omega-3 fatty acids.** *Curr Atheroscler Rep* 2007, **9**(6):434-440.
77. Calder PC: **n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored.** *Clin Sci (Lond)* 2004, **107**(1):1-11.

78. Putadechakum S, Tanphaichitr V, Leelahagul P, Pakpeankitvatana V, Surapisitchart T, Komindr S: **Long-term treatment of N-3 PUFAS on plasma lipoprotein levels and fatty acid composition of total serum and erythrocyte lipids in hypertriglyceridemic patients.** *J Med Assoc Thai* 2005, **88**(2):181-186.
79. Robinson LE, Buchholz AC, Mazurak VC: **Inflammation, obesity, and fatty acid metabolism: influence of n-3 polyunsaturated fatty acids on factors contributing to metabolic syndrome.** *Appl Physiol Nutr Metab* 2007, **32**(6):1008-1024.
80. Torrejon C, Jung UJ, Deckelbaum RJ: **n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: actions and molecular mechanisms.** *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007, **77**(5-6):319-326.
81. Farzaneh-Far R, Harris WS, Garg S, Na B, Whooley MA: **Inverse association of erythrocyte n-3 fatty acid levels with inflammatory biomarkers in patients with stable coronary artery disease: The Heart and Soul Study.** *Atherosclerosis* 2009, **205**(2):538-543.
82. Harper CR, Jacobson TA: **The fats of life: the role of omega-3 fatty acids in the prevention of coronary heart disease.** *Arch Intern Med* 2001, **161**(18):2185-2192.
83. Phillipson BE, Rothrock DW, Connor WE, Harris WS, Illingworth DR: **Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia.** *N Engl J Med* 1985, **312**(19):1210-1216.
84. Harris WS, Isley WL: **Clinical trial evidence for the cardioprotective effects of omega-3 fatty acids.** *Curr Atheroscler Rep* 2001, **3**(2):174-179.
85. Lewis A, Lookinland S, Beckstrand RL, Tiedeman ME: **Treatment of hypertriglyceridemia with omega-3 fatty acids: a systematic review.** *J Am Acad Nurse Pract* 2004, **16**(9):384-395.
86. Harris WS: **Nonpharmacologic treatment of hypertriglyceridemia: focus on fish oils.** *Clin Cardiol* 1999, **22**(6 Suppl):II40-43.
87. Harris WS: **n-3 fatty acids and human lipoprotein metabolism: an update.** *Lipids* 1999, **34** Suppl:S257-258.
88. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW, Jr., Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA *et al*: **AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association.** *Stroke* 2000, **31**(11):2751-2766.
89. De Caterina R, Zampolli A: **Omega-3 fatty acids, atherogenesis, and endothelial activation.** *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007, **8** Suppl 1:S11-14.
90. Jacques H, Gascon A, Bergeron N, Lavigne C, Hurley C, Deshaies Y, Moorjani S, Julien P: **Role of dietary fish protein in the regulation of plasma lipids.** *Can J Cardiol* 1995, **11** Suppl G:63G-71G.
91. Lacaille B, Julien P, Deshaies Y, Lavigne C, Brun LD, Jacques H: **Responses of plasma lipoproteins and sex hormones to the consumption of lean fish incorporated in a prudent-type diet in normolipidemic men.** *J Am Coll Nutr* 2000, **19**(6):745-753.
92. Beauchesne-Rondeau E, Gascon A, Bergeron J, Jacques H: **Plasma lipids and lipoproteins in hypercholesterolemic men fed a lipid-lowering diet containing lean beef, lean fish, or poultry.** *Am J Clin Nutr* 2003, **77**(3):587-593.

93. Ouellet V, Weisnagel SJ, Marois J, Bergeron J, Julien P, Gougeon R, Tchernof A, Holub BJ, Jacques H: **Dietary cod protein reduces plasma C-reactive protein in insulin-resistant men and women.** *J Nutr* 2008, **138**(12):2386-2391.
94. Lamarche B: **Métabolisme de lipoprotéines, Cours : Lipidologie 1 : Métabolisme des lipoprotéines, Université Laval** 2012.
95. Otten J HJ, Meyers **Les apports nutritionnels de référence: Le guide essentiel des besoins et nutriments.** 2006:123-129.
96. Calder PC: **Polyunsaturated fatty acids and inflammation.** *Biochem Soc Trans* 2005, **33**(Pt 2):423-427.
97. Keys A: **A practical, palatable and prudent way of eating.** *J Med Assoc Ga* 1970, **59**(9):355-359.
98. Kushi LH, Lew RA, Stare FJ, Ellison CR, el Lozy M, Bourke G, Daly L, Graham I, Hickey N, Mulcahy R *et al*: **Diet and 20-year mortality from coronary heart disease. The Ireland-Boston Diet-Heart Study.** *N Engl J Med* 1985, **312**(13):811-818.
99. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N: **Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study.** *Circulation* 1999, **99**(6):779-785.
100. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer M, Willett WC: **Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States.** *BMJ* 1996, **313**(7049):84-90.
101. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH, Willett WC: **Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women.** *Am J Clin Nutr* 1999, **70**(6):1001-1008.
102. Daviglius ML, Stamler J, Orenca AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P, Walsh MK, Morris D, Shekelle RB: **Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction.** *N Engl J Med* 1997, **336**(15):1046-1053.
103. Mozaffarian D, Wu JH: **Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events.** *J Am Coll Cardiol* 2011, **58**(20):2047-2067.
104. Brouwer IA, Katan MB, Zock PL: **Dietary alpha-linolenic acid is associated with reduced risk of fatal coronary heart disease, but increased prostate cancer risk: a meta-analysis.** *J Nutr* 2004, **134**(4):919-922.
105. Harris WS, Lu G, Rambjor GS, Walen AI, Ontko JA, Cheng Q, Windsor SL: **Influence of n-3 fatty acid supplementation on the endogenous activities of plasma lipases.** *Am J Clin Nutr* 1997, **66**(2):254-260.
106. Park Y, Harris WS: **Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance.** *J Lipid Res* 2003, **44**(3):455-463.
107. Castro IA, Barroso LP, Sinnecker P: **Functional foods for coronary heart disease risk reduction: a meta-analysis using a multivariate approach.** *Am J Clin Nutr* 2005, **82**(1):32-40.
108. Connor WE: **The beneficial effects of omega-3 fatty acids: cardiovascular disease and neurodevelopment.** *Curr Opin Lipidol* 1997, **8**(1):1-3.
109. Miettinen M, Turpeinen O, Karvonen MJ, Elosuo R, Paavilainen E: **Cholesterol-lowering diet and mortality from coronary heart-disease.** *Lancet* 1972, **2**(7792):1418-1419.

110. Jenum AK, Thelle DS, Stensvold I, Hjerermann I: **[Regional differences in risk factors in Oslo. Smoking, exercise, body mass index, blood lipids and blood pressure in 40-year old subjects 1985-88]**. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1998, **118**(1):23-27.
111. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM: **Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART)**. *Lancet* 1989, **2**(8666):757-761.
112. Singh RB, Rastogi SS, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Gupta S: **Effect of fat-modified and fruit- and vegetable-enriched diets on blood lipids in the Indian Diet Heart Study**. *Am J Cardiol* 1992, **70**(9):869-874.
113. Breslow JL: **Apolipoprotein genes and atherosclerosis**. *Clin Investig* 1992, **70**(5):377-384.
114. Gulick T, Cresci S, Caira T, Moore DD, Kelly DP: **The peroxisome proliferator-activated receptor regulates mitochondrial fatty acid oxidative enzyme gene expression**. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994, **91**(23):11012-11016.
115. Lee SS, Pineau T, Drago J, Lee EJ, Owens JW, Kroetz DL, Fernandez-Salguero PM, Westphal H, Gonzalez FJ: **Targeted disruption of the alpha isoform of the peroxisome proliferator-activated receptor gene in mice results in abolishment of the pleiotropic effects of peroxisome proliferators**. *Mol Cell Biol* 1995, **15**(6):3012-3022.
116. Ren B, Thelen AP, Peters JM, Gonzalez FJ, Jump DB: **Polyunsaturated fatty acid suppression of hepatic fatty acid synthase and S14 gene expression does not require peroxisome proliferator-activated receptor alpha**. *J Biol Chem* 1997, **272**(43):26827-26832.
117. Havel RJ: **Biology of cholesterol, lipoproteins and atherosclerosis**. *Clin Exp Hypertens A* 1989, **11**(5-6):887-900.
118. Ordovas JM, Schaefer EJ: **Genetic determinants of plasma lipid response to dietary intervention: the role of the APOA1/C3/A4 gene cluster and the APOE gene**. *Br J Nutr* 2000, **83** Suppl 1:S127-136.
119. Weisgraber KH, Rall SC, Jr., Mahley RW: **Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms**. *J Biol Chem* 1981, **256**(17):9077-9083.
120. Siest G, Pillot T, Regis-Bailly A, Leininger-Muller B, Steinmetz J, Galteau MM, Visvikis S: **Apolipoprotein E: an important gene and protein to follow in laboratory medicine**. *Clin Chem* 1995, **41**(8 Pt 1):1068-1086.
121. Haviland MB, Lussier-Cacan S, Davignon J, Sing CF: **Impact of apolipoprotein E genotype variation on means, variances, and correlations of plasma lipid, lipoprotein, and apolipoprotein traits in octogenarians**. *Am J Med Genet* 1995, **58**(4):315-331.
122. Bergeron N, Kotite L, Havel RJ: **Simultaneous quantification of apolipoproteins B-100, B-48, and E separated by SDS-PAGE**. *Methods Enzymol* 1996, **263**:82-94.
123. Bertolini S, Cantafora A, Averna M, Cortese C, Motti C, Martini S, Pes G, Postiglione A, Stefanutti C, Blotta I *et al*: **Clinical expression of familial hypercholesterolemia in clusters of mutations of the LDL receptor gene that cause a receptor-defective or receptor-negative phenotype**. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, **20**(9):E41-52.

124. Mozas P, Castillo S, Reyes G, Tejedor D, Civeira F, Garcia-Alvarez I, Puzo J, Cenarro A, Alonso R, Mata P *et al*: **Apolipoprotein E genotype is not associated with cardiovascular disease in heterozygous subjects with familial hypercholesterolemia.** *Am Heart J* 2003, **145**(6):999-1005.
125. Lambert M, Assouline L, Feoli-Fonseca JC, Brun N, Delvin EE, Levy E: **Determinants of lipid level variability in French-Canadian children with familial hypercholesterolemia.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, **21**(6):979-984.
126. Davignon J, Gregg RE, Sing CF: **Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis.** *Arteriosclerosis* 1988, **8**(1):1-21.
127. Boerwinkle E, Sing CF: **The use of measured genotype information in the analysis of quantitative phenotypes in man. III. Simultaneous estimation of the frequencies and effects of the apolipoprotein E polymorphism and residual polygenetic effects on cholesterol, betalipoprotein and triglyceride levels.** *Ann Hum Genet* 1987, **51**(Pt 3):211-226.
128. Menzel HJ, Kladetzky RG, Assmann G: **Apolipoprotein E polymorphism and coronary artery disease.** *Arteriosclerosis* 1983, **3**(4):310-315.
129. Dallongeville J, Lussier-Cacan S, Davignon J: **Modulation of plasma triglyceride levels by apoE phenotype: a meta-analysis.** *J Lipid Res* 1992, **33**(4):447-454.
130. Minihane AM, Khan S, Leigh-Firbank EC, Talmud P, Wright JW, Murphy MC, Griffin BA, Williams CM: **ApoE polymorphism and fish oil supplementation in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, **20**(8):1990-1997.
131. Madden J, Williams CM, Calder PC, Lietz G, Miles EA, Cordell H, Mathers JC, Minihane AM: **The impact of common gene variants on the response of biomarkers of cardiovascular disease (CVD) risk to increased fish oil fatty acids intakes.** *Annu Rev Nutr* 2011, **31**:203-234.
132. Goulet J, Nadeau G, Lapointe A, Lamarche B, Lemieux S: **Validity and reproducibility of an interviewer-administered food frequency questionnaire for healthy French-Canadian men and women.** *Nutr J* 2004, **3**:13.
133. Tremblay A SJ, Leblanc C, Bouchard C.: **The reproducibility of a three-day dietary record.** *Nutrition Research* 1983, **3**(6):819-830.
134. Katan MB, Deslypere JP, van Birgelen AP, Penders M, Zegwaard M: **Kinetics of the incorporation of dietary fatty acids into serum cholesteryl esters, erythrocyte membranes, and adipose tissue: an 18-month controlled study.** *J Lipid Res* 1997, **38**(10):2012-2022.
135. Rudkowska I, Caron-Dorval D, Verreault M, Couture P, Deshaies Y, Barbier O, Vohl MC: **PPARalpha L162V polymorphism alters the potential of n-3 fatty acids to increase lipoprotein lipase activity.** *Mol Nutr Food Res* 2010, **54**(4):543-550.
136. Harris WS: **n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies.** *Am J Clin Nutr* 1997, **65**(5 Suppl):1645S-1654S.
137. Cormier H, Rudkowska I, Paradis AM, Thifault E, Garneau V, Lemieux S, Couture P, Vohl MC: **Association between polymorphisms in the fatty acid desaturase gene cluster and the plasma triacylglycerol response to an n-3 PUFA supplementation.** *Nutrients* 2012, **4**(8):1026-1041.