

Les acides gras oméga-3 et les pathologies cardio-vasculaires

Omega-3 fatty acids and cardiovascular diseases

J.C. Daubresse¹ et J. Sternon²

¹Service d'Endocrinologie, C.H.U. de Charleroi

²Hôpital Erasme et C.U.M.G.-U.L.B.

RESUME

La plupart des études épidémiologiques, mais pas toutes, indiquent un effet favorable des oméga-3 (d'origine alimentaire ou pris en supplément) sur les maladies cardio-vasculaires.

Les études interventionnelles montrent, en prévention secondaire, une nette réduction de la mort subite.

Les méta-analyses d'Evidence Based Medicine de la Cochrane Library sont beaucoup plus réservées sur l'efficacité réelle de ces acides gras.

Il conviendrait de réserver l'ajout d'oméga-3 au régime des patients ayant subi un infarctus du myocarde (en vue de réduire la fréquence de mort subite) en association avec les traitements qui ont fait la preuve de leur efficacité comme l'aspirine, un bêtabloquant, une statine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Rev Med Brux 2006 ; 27 : 43-8

ABSTRACT

Most - but not all - epidemiological studies have demonstrated that omega-3 intake, either from nutrition or supplementation, reduces cardiovascular risk.

A few intervention studies have shown a reduction of sudden death in patients followed after a myocardial infarction. However EBM studies from the Cochrane Library do not confirm the real advantage of omega-3 in any group of subjects. Probably, the most interesting prescription of omega-3 supplementations would benefit to the patients after myocardial infarction, in addition to drugs that have proved their efficacy (aspirine, beta-blocker statin and ACE inhibitor).

Rev Med Brux 2006 ; 27 : 43-8

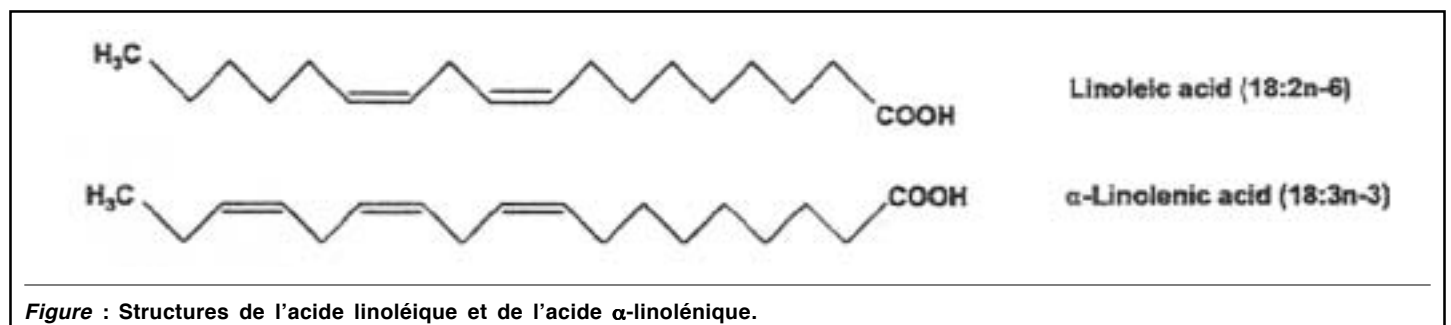
Key words : omega-3 fatty acids, cardiovascular disease, prevention, sudden cardiac death

INTRODUCTION

Les acides gras oméga-3 ou n-3 sont des acides gras polyinsaturés contenus dans les poissons gras, les huiles de poissons et un certain nombre de végétaux (lin, colza, pourpier, etc.). La dénomination n-3 vient du fait que la première double liaison est située sur le troisième atome de carbone à partir du CH₃ de l'acide

gras. Ces acides gras sont donc tout différents des acides gras n-6 sur le plan de leur structure car ces derniers ont leur première double liaison sur le sixième atome de carbone (Figure).

La position de cette double liaison en n-3 confère certaines propriétés physiques et physiologiques. Sur le plan physique, ces graisses restent fluides aux



basses températures, ce qui permet aux poissons de garder leur souplesse dans les mers glacées. Ce sont des acides gras "essentiels" : leur taux dépend uniquement des apports alimentaires mais une fois dans l'organisme, ils sont métabolisés par désaturation et élongation et deviennent des dérivés à plus longue chaîne et plus désaturés. Ainsi, à partir de l'acide alpha-linolénique (18 : 3 n-3 = AAL), peuvent être synthétisés l'acide eicosapentaénoïque (20 : 5 n-3 = EPA) et l'acide docosahexaénoïque (22 : n-3 = DHA).

Dans l'organisme, les acides gras n-6 sont métabolisés vers l'acide arachidonique puis, par l'intermédiaire de la cyclooxygénase et de la lipoxygénase, vers des prostaglandines de la série 2 et des leucotriènes de la série 4. Ces deux groupes de substances ont des effets proinflammatoires et favorisent l'agrégation plaquettaire. Par contre, les acides gras n-3 sont métabolisés vers l'EPA puis, à l'intervention des deux mêmes enzymes, donneront naissance à des prostaglandines de la série 3 et des leucotriènes de la série 5 qui ont des effets anti-inflammatoires et anti-agrégants plaquettaires.

Par compétition pour les mêmes enzymes, l'apport en acides gras n-3 réduit la métabolisation des acides gras n-6 et l'effet global sera une réduction de l'inflammation et de l'agrégation plaquettaire.

ORIGINE DES ACIDES GRAS OMEGA-3

L'AAL provient d'un certain nombre de plantes (pourpier), de graines (canola, lin et colza notamment, dont on extrait l'huile) et également de noix et de noisettes.

L'EPA et le DHA sont apportés par les poissons et les huiles de poissons et peuvent être synthétisés à partir d'AAL. Les teneurs en oméga-3 de certains aliments figurent dans le Tableau 1. Pour consommer environ 1 g d'un mélange EPA et DHA, il faut manger environ 50 g de saumon sauvage ou de hareng de l'Atlantique, 70 g de sardines, 125 g de maquereau, 200 g de thon ou 2.000 g de poulet !

Aliments	mg/100 g d'aliment
Saumon sauvage	2,20
Hareng de l'Atlantique	1,93
Maquereau	2,01
Sardines	1,15 – 2,0
Plie	1,31
Truite	1,15
Porc	0,05
Poulet	0,06

ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES

Déjà en 1975, Dyerberg *et al* avaient suggéré que malgré un régime riche en graisse, la faible mortalité des Inuits était liée à une importante consommation d'oméga-3¹. De nombreuses études épidémiologiques et observationnelles ont montré qu'il y avait une relation inverse entre la consommation de poissons et le risque de maladies cardio-vasculaires^{2,3}. Par ailleurs, une étude prospective des taux plasmatiques en huiles de poissons a montré une réduction du nombre d'infarctus chez les médecins américains⁴. La *Cardiovascular Health Study* s'est attachée à voir si la consommation de poissons était également bénéfique en termes de prévention de l'accident vasculaire cérébral⁵. Près de 5.000 personnes de plus de 65 ans sans passé cardio-vasculaire ont été suivies pendant 12 ans avec enquête alimentaire soigneuse portant surtout sur la consommation de poissons. Les auteurs ont parfaitement séparé la consommation des poissons bouillis ou grillés et les poissons servis sous forme de friture ou de *fish-sticks*. Ils ont montré que ce sont essentiellement les poissons bouillis et grillés qui apportaient un bénéfice cardio-vasculaire.

La *Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study* a suivi pendant 10 ans 1.871 hommes âgés de 42 à 60 ans, exempts de maladie coronaire à l'inclusion. Pendant le follow-up, les auteurs ont observé 194 accidents coronaires aigus. En ajustant pour les facteurs de risque classiques, il est apparu que les sujets qui étaient dans le quintile le plus élevé en acide gras oméga-3 sériques avaient une réduction du risque de 44 % par rapport aux sujets du quintile le plus bas⁶.

Bucher *et al* ont réalisé une méta-analyse portant sur 11 études randomisées comparant un régime standard à un régime enrichi en acides gras oméga-3. Ils ont montré une diminution d'infarctus mortels de 30 %, une réduction de mort subite de 30 % et une réduction de la mortalité totale de 20 %⁷. Les bénéfices étaient les mêmes si on enrichissait la nourriture en oméga-3 ou si l'on prenait des suppléments médicamenteux. Récemment, Brouwer *et al* ont revu les études prospectives de cohortes dans lesquelles on a analysé les apports alimentaires en AAL en provenance de plantes ou d'huiles végétales. Trois études sur cinq sont largement positives et globalement, une réduction de la mortalité coronaire d'environ 20 % est observée⁸.

Cette étude est intéressante quand on sait que pour beaucoup d'entre nous, les apports d'oméga-3 à partir de poissons sont moins importants quantitativement que les apports en AAL d'origine végétale.

Cependant, trois études épidémiologiques n'ont pas montré de bénéfice cardio-vasculaire : la *Health Professional's Follow-up Study*⁹, la *US Physicians' Health Study*¹⁰ et l'étude hollandaise de Oomen *et al*¹¹.

Hooper *et al* ont revu toutes les études randomisées contrôlées d'une durée suffisante concernant l'utilité des oméga-3. Dans la première publication, ils suggèrent une réduction discrète du risque cardio-vasculaire pour les études de longue durée et dans la seconde publication, les mêmes auteurs concluent qu'il n'y a pas d'évidence, qu'une augmentation des oméga-3 par voie alimentaire ou en supplément, réduise la mortalité totale et la mortalité cardio-vasculaire. C'est valable pour la population normale, chez les sujets à haut risque cardio-vasculaire et chez les patients qui ont déjà été touchés par une maladie cardio-vasculaire^{12,13}.

Dans leur méta-analyse, Brouwer *et al* ont montré une augmentation du cancer de la prostate chez les sujets qui consommaient beaucoup d'AAL⁸. Même si aux USA, la pathologie coronaire est six fois plus fréquente que le cancer de la prostate et même si la mortalité coronaire est huit fois plus élevée que celle qui résulte d'une néoplasie prostatique, ces résultats étaient quelque peu inquiétants. Fort heureusement, une importante analyse d'*Evidence Based Medicine* n'a pas confirmé ce risque¹³.

ETUDES INTERVENTIONNELLES

L'étude DART (*Diet and Reinfarction Trial*) a enrôlé 2.033 hommes ayant fait un infarctus dans 3 protocoles diététiques différents. Ce sont les sujets qui avaient reçu le conseil de manger plus de poissons qui ont montré une réduction relative du risque d'infarctus de 29 % pendant le suivi¹⁴.

Dans l'étude de Lyon, de Lorgeril *et al* ont montré que le régime méditerranéen enrichi en acide alpha-linolénique réduisait considérablement la mortalité cardio-vasculaire post-infarctus par comparaison avec un groupe de patients traités par un régime traditionnel¹⁵.

L'étude ouverte GISSI-*Prevenzione* a randomisé 11.324 rescapés d'un infarctus. Après 3 ans et demi, les sujets qui ont reçu des oméga-3 ont montré une réduction relative de 30 % de la mortalité cardio-vasculaire ($p = 0.024$) et de 45 % de mort subite ($p = 0.01$). Le bénéfice était déjà obtenu après 4 mois de traitement en ce qui concerne la mort subite et après 6 à 8 mois pour la mortalité coronaire¹⁶.

ROLES POSSIBLES DES OMEGA-3 DANS LA PROTECTION CARDIO-VASCULAIRE

Les oméga-3 pourraient agir sur le processus athéroscléreux lui-même. Ainsi, la prise d'au moins 2 g d'oméga-3 réduit les hypertriglycéridémies (qui seraient un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant) par diminution de la synthèse hépatique. Mais, l'alimentation ne fournit jamais des taux aussi élevés ; il faut donc chercher d'autres mécanismes. On a montré que les oméga-3 stabilisaient la plaque athéromateuse¹⁷. Wallace *et al* ont démontré que les suppléments en huiles de poissons modifiaient les fonctions

leucocytaires et la production de cytokines chez des femmes saines¹⁸.

La prise d'EPA à long terme augmente la production de NO et des auteurs japonais ont montré que ce traitement améliorerait la vasodilatation de l'avant-bras chez des patients coronariens par des mécanismes induits ou non par le NO¹⁹.

Il a également été démontré que l'huile de poisson augmentait la compliance artérielle chez des patients diabétiques de type 2²⁰ et une méta-analyse mettait aussi en évidence une diminution discrète mais significative de la pression artérielle en rapport avec la supplémentation d'huiles de poissons²¹. Cependant, comme dit plus haut, la GISSI *Prevenzione Study* a montré que la réduction de la mortalité cardio-vasculaire survenait très tôt après avoir commencé le traitement (3 à 6 mois) et qu'il existait surtout une réduction de la fréquence de mort subite. Il faut donc évoquer d'autres modes d'action et le principal d'entre eux serait une réduction de la fréquence de la fibrillation ventriculaire, responsable de la mort subite.

On a montré que la consommation de poissons ou la prise de suppléments d'huiles de poissons augmentait la stabilité du rythme cardiaque chez les survivants d'un infarctus du myocarde, ce qui pourrait être un paramètre pouvant prédire une réduction de fréquence des arythmies ventriculaires²².

SECURITE DES OMEGA-3

Depuis des millénaires, l'humanité consomme des oméga-3 et des oméga-6, d'abord dans un rapport 1 sur 1 mais actuellement, 10 fois plus d'oméga-6. Si l'on souhaite changer ces habitudes alimentaires, il faudrait manger davantage de poissons gras ou ajouter des huiles de végétaux riches en AAL. En ce qui concerne la consommation de poissons gras ou d'huiles de poissons de mer, il existe un risque de surcharge mercurielle. Jusqu'à 1 g par jour, les effets digestifs indésirables sont faibles, il s'agit le plus souvent de nausées et parfois d'un arrière-goût de poisson. On n'a jamais observé de problème hémorragique grave. Entre 1 et 3 g par jour, les effets digestifs indésirables augmentent de fréquence et d'intensité ; de plus une aggravation de l'insulinorésistance a été décrite²³. Cependant une méta-analyse en 1998 n'a pas confirmé cette inquiétude car les taux d'hémoglobine glyquée sont restés stables chez des sujets consommant des oméga-3²⁴.

A plus de 3 g par jour, doses parfois conseillées pour traiter les hypertriglycéridémies, les effets digestifs sont augmentés, l'arrière-goût de poisson est fréquent. Une augmentation du LDL cholestérol a été observée.

RECOMMANDATIONS

En 2001, la *Task Force* de la Société Européenne de Cardiologie recommande la prise d'oméga-3 pour réduire la fréquence de mort subite chez les rescapés

d'infarctus myocardique avec un niveau d'évidence B et avec comme seule référence l'étude GISSI-Prevenzione²⁵.

En 2002, le *Nutrition Committee* de l'*American Heart Association* recommande à la population de consommer deux fois par semaine du poisson gras et aux coronariens, un supplément d'1 g d'EPA et de DHA²⁶.

Au niveau européen, la Société de Cardiologie recommande en 2003, la prise d'oméga-3 après infarctus du myocarde en supplément du traitement standard avec de nouveau, un niveau B d'*Evidence Based Medicine*²⁷. Ce n'est pas l'avis général. Dans une revue clinique de 2004, Din *et al* estiment qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander les huiles de poissons en supplément chez les patients coronariens, en dehors du post-infarctus.

Par ailleurs, en prévention primaire, on ne dispose pas d'étude randomisée susceptible de nous donner des informations. Il est clair qu'un essai de ce type est tout à fait impraticable en raison du grand nombre de sujets qu'il faudrait randomiser²⁸.

CONCLUSION

La plupart des études, mais pas toutes, montrent que la consommation d'acides gras polyinsaturés du groupe oméga-3 a un effet favorable sur la mortalité cardio-vasculaire. Les sujets sains seraient protégés dans les études épidémiologiques et les études interventionnelles montrent que le bénéfice est plus important en prévention secondaire grâce à la réduction des morts subites dans le post-infarctus. Ce bénéfice est précoce, ce qui laisse supposer que l'action sur le processus athéroscléreux lui-même est relativement minime. La réduction des troubles du rythme ventriculaire est le facteur essentiel. Néanmoins, 2 études d'*Evidence Based Medicine* de la *Cochrane Data Base* sont beaucoup plus réservées sur la réelle efficacité des oméga-3. Il n'y a aucune étude prospective randomisée chez les patients à risque cardio-vasculaire et il y a beaucoup de chances que ces études ne verront jamais le jour²⁸.

A fortes doses, les oméga-3 réduisent les taux de triglycérides mais nous disposons de médicaments beaucoup plus efficaces pour ce faire et avec moins d'effets indésirables (nausées, ballonnements, haleine de poissons). Il semble que les recommandations de l'*American Heart Association* soient quelque peu prématurées et excessives. La consommation de poissons 2 fois par semaine est cependant intéressante car elle diminue en parallèle l'apport en graisses saturées ainsi que l'apport calorique, indépendamment d'un tout autre effet spécifique lié aux oméga-3. Les oméga-3 d'origine végétale sont à conseiller parce que plus facilement accessibles et sans aucun risque lié aux polluants maritimes dont le mercure. Il est logique finalement d'associer au traitement des patients ayant subi un infarctus, la prise d'1 g d'oméga-3, ce qui

s'obtient avec une capsule d'Omacor®.

L'OMACOR® (TABLEAU 2)

C'est le seul médicament de la classe des oméga-3 qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché ; il est enregistré et soumis à prescription.

Il est composé d'acides gras polyinsaturés de type oméga-3, hautement concentrés et purifiés dont

- 46 % d'acide eicosa-pentaénoïque (EPA)
- 38 % d'acide eicosa-hexaénoïque (DHA).

Leur monitoring plasmatique est possible en cas de malobservance.

Les mécanismes d'action de l'Omacor® sont divers²⁹⁻³²

1. Stabilisation électrophysiologique des cardiomyocytes avec prévention des arythmies ventriculaires
2. Amélioration de la fonction endothéliale avec production accrue de NO et réduction de la conversion de l'acide arachidonique en thromboxane A2, proagrégant et vasoconstricteur, à hautes posologies.

Ses indications comprennent la prévention du post-infarctus et l'hypertriglycéridémie endogène.

Son efficacité dans le post infarctus a été démontrée grâce à l'étude GISSI-Prevenzione¹⁶ qui

Tableau 2 : Omacor®.

Présentation :

28 capsules molles de 1 g contenant 850 mg d'acides gras polyinsaturés dont 46 % d'EPA et 38 % de DHA

Métabolisation selon 3 étapes :

- transport vers le foie
- incorporation dans les membranes des cardiomyocytes puis dans les réserves lipidiques périphériques
- oxydation de la majeure partie des phospholipides pour satisfaire aux besoins énergétiques

Posologie :

1 caps/jour en post-infarctus ;
de 2 à 4 caps/jour au moment des repas en cas d'hypertriglycéridémie

Conservation :

Durée de conservation de 3 ans
Ne pas conserver au-dessus de 25 °C
Ne pas congeler

Coût :

32,46 € pour 28 capsules
Pas de remboursement à ce jour
Pas de grand modèle

Contre-indications :

- une hypersensibilité à l'un des composants
- jusqu'à 12 ans
- au-delà de 70 ans
- les insuffisances hépatiques et rénales
- les hypertriglycéridémies exogènes
- les hypertriglycéridémies endogènes du diabétique mal équilibré
- grossesse et allaitement

porte sur plus de 11.000 rescapés, suivis pendant 3 ans et demi, en association avec AAS, bêtabloqueur, statine et IECA.

Après 3 ans et demi, on assiste à une réduction absolue de la mortalité totale de 2,2 %, de la mortalité coronaire de 1,6 % et de la mortalité cardiaque subite de 1,5 %.

Traduite en nombre nécessaire de patients à traiter, la réduction absolue de risques de 2,2 % correspond à un NNT de 47 pendant la durée de l'étude, à la posologie d'une capsule par jour.

Il n'est pas sans intérêt de remarquer que la réduction du risque coronaire dans l'étude GISSI-Prevenzione se manifeste déjà après 3 mois en ce qui concerne la mortalité totale et après 4 mois en ce qui concerne la mort cardiaque subite.

Les instances internationales reconnaissent à l'Omacor® diverses indications préventives chez les coronariens, l'*American Heart Association* en 2002, la Société Européenne de Cardiologie et l'OMS en 2003.

A la posologie de 2 à 4 capsules par jour, l'Omacor® est indiqué pour traiter les hypertriglycéridémies endogènes lorsque le régime se révèle insuffisant, à l'exception toutefois des diabétiques mal équilibrés.

Très naturellement les effets indésirables et les interactions de l'Omacor® dépendent de sa posologie.

A raison d'une capsule par jour, il n'y a pas d'interaction médicamenteuse. Il est recommandé cependant de surveiller l'INR en cas de coprescription d'une anti-vitamine K ainsi que le temps de saignement (risque d'allongement).

Pour ce qui est des effets indésirables, à la posologie d'une capsule par jour, les effets gastro-intestinaux se rencontrent dans moins de 6 % des cas. Aux hautes posologies, les troubles gastro-intestinaux sont plus fréquents et peuvent consister en reflux, éructation avec goût de poisson, nausées, vomissements, ballonnement, diarrhée ou constipation. Dans le cadre du traitement de l'hypertriglycéridémie endogène, il est recommandé de surveiller les transaminases et le LDL cholestérol qui risque d'être modestement augmenté.

Les manifestations allergiques sont rares (éruption cutanée, eczéma, acné).

Trois questions concernant l'Omacor® sont en suspens par manque de démonstration

- son effet hypolipémiant au-delà de 12 mois
- la réduction du risque cardio-vasculaire par diminution des triglycérides
- la diminution de fréquence des complications cardio-vasculaires non mortelles et des accidents vasculaires cérébraux.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dyerberg J, Bang HO, Hjerne N : Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975 ; 28 : 958-66
2. Kromhout D, Bosschieter EB, Coulander CL : The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 1205-9
3. Hu FB, Cho EY, Rexrode KM *et al* : Fish and long-chain omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. *Circulation* 2003 ; 107 : 1852-7
4. Guallar DA, Hennekens CH, Sacks FM : A prospective study of plasma fish oil levels and incidence of myocardial infarction in U.S. male physicians. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 25 : 387-94
5. Mozaffarian D, Longstreth WT, Lemaitre RN *et al* : Fish Consumption and Stroke Risk in Elderly Individuals. The cardiovascular Health Study. *Arch Inter Med* 2005 ; 165 : 200-6
6. Rissanen T, Voutilainen S, Nyyssonen K *et al* : Fish oil-derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid, and the risk of acute coronary events the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *Circulation* 2000 ; 102 : 2677-81
7. 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 : 298-304
8. Brouwer IA, Katan MB, Zock PL : Dietary alpha-linolenic acid is associated with a reduced risk of fatal coronary heart disease but increased prostate cancer risk : A meta-analysis. *J Nutr* 2004 ; 134 : 919-22
9. Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ *et al* : Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 977-82
10. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ *et al* : Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998 ; 279 : 23-8
11. Oomen CM, Ocke MC, Feskens EJ *et al* : Alpha-Linolenic acid intake is not beneficially associated with 10-y risk of coronary artery disease incidence : the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* 2001 ; 74 : 457-63
12. Hooper L, Summerbell CD, Higgins JPT *et al* : Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3. 2005
13. Hooper L, Thompson, RL, Harrison RA *et al* : Omega-3 fatty acid for preventing and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3. 2005
14. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF *et al* : Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial infarction : diet and infarction trial (DART). *Lancet* 1989 ; 2 : 757-61
15. De-Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N *et al* : Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1997 ; 343 : 1454-9
16. GISSI-Prevenzione Investigators : Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acid and vitamin E after myocardial infarction : results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999 ; 354 : 447-55
17. Thies F, Garry JMC, Yaqoob P *et al* : Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques : a randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 477-85
18. Wallace JMW, Turley E, Gilmore WS *et al* : Dietary fish oil supplementation alters leukocyte function and cytokine

- production in healthy women.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995 ; 15 : 185-9
19. Tagawa H, Shimokawa H, Tagawa T *et al* : Long-term treatment with eicosapentaenoic acid augments both nitric oxide-mediated and non-nitric oxide-mediated endothelium-dependent forearm vasodilatation in patients with coronary artery disease.
J Cardiovasc Pharmacol 1999 ; 33 : 633-40
 20. Mc Veigh GE, Brennan GM, Cohn JN *et al* : Fish-oil improves arterial compliance in non-insulin-dependent diabetes mellitus.
Arterioscler Thromb 1994 ; 14 : 1425-9
 21. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE *et al* : Blood pressure response to fish oil supplementation : meta-regression analysis of randomised trials. *J Hypertens* 2002 ; 20 : 1493-9
 22. Christensen JH, Korup E, Aaroe J *et al* : Fish consumption, n-3 fatty acids in cell membranes, and heart rate variability in survivors of myocardial infarction with left ventricular dysfunction.
Am J Cardiol 1997 ; 79 : 1670-3
 23. Vessby B, Boberg M : Dietary supplementation with n-3 fatty acids may impair glucose homeostasis in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.
J Intern Med 1990 ; 228 : 165
 24. Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ *et al* : Fish oil and glycaemic control in diabetes : A meta-analysis.
Diabetes Care 1998 ; 21 : 494
 25. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C *et al* : Task force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology.
Eur Heart J 2001 ; 22 : 1374-450
 26. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ for the Nutrition Committee : AHA scientific statement. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease.
Circulation 2002 ; 106 : 2747-57
 27. Van De Werf F, Ardissio D, Betriv A *et al* : Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003 ; 24 : 28-66
 28. Din JN, Newvy DE, Flapan AD : Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease-fishing for a natural treatment.
BMJ 2004 ; 328 : 30-5
 29. Calder PC : N-3 Fatty acids and cardiovascular disease : evidence explained and mechanisms explored.
Clin Sci (Lond) 2004 ; 107 : 1-11
 30. Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE : Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils.
Circulation 2003 ; 107 : 2646-52
 31. Dwyer JH, Allayee H , Dwyer KM *et al* : Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 29-37
 32. von Schacky C : Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease.
Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2004 ; 7 : 131-6

Correspondance et tirés à part :

J. STERNON
Route de Lennik 808 bte 612
1070 Bruxelles

Travail reçu le 28 novembre 2005 ; accepté dans sa version définitive le 31 janvier 2006.