



HAL
open science

Les acides gras omega-3 à longue chaîne réduisent la lipotoxicité induite par le palmitate en modifiant son métabolisme et son stockage dans la cellule musculaire C2C12

Alexandre Pinel, Jean-Paul Rigaudière, Brigitte Laillet, Corinne Pouyet, Corinne Malpuech Brugere, V. Lenoir, C. Prip-Buus, Béatrice Morio, Frédéric Capel

► To cite this version:

Alexandre Pinel, Jean-Paul Rigaudière, Brigitte Laillet, Corinne Pouyet, Corinne Malpuech Brugere, et al.. Les acides gras omega-3 à longue chaîne réduisent la lipotoxicité induite par le palmitate en modifiant son métabolisme et son stockage dans la cellule musculaire C2C12. 12. Journées Francophones de Nutrition (JFN), Dec 2014, Bruxelles, Belgique. , Nutrition Clinique et Métabolisme, 28 (suppl.1), 2014, 12es Journées francophones de nutrition. 10.1016/S0985-0562(14)70790-3 . hal-02742098

HAL Id: hal-02742098

<https://hal.inrae.fr/hal-02742098v1>

Submitted on 20 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Dochead dossier

Sous-dochead Nutrition et risque cardiovasculaire

oméga 3

Acides gras oméga 3 à longue chaîne et risque cardiovasculaire, revue critique

Jacques Delarue

Professeur

Département de nutrition, Laboratoire régional de nutrition humaine, CHRU, Faculté de médecine, Université de Brest, Hôpital de la Cavale-Blanche, 29200 Brest, France

Adresse e-mail : jacques.delarue@univ-brest.fr (J. Delarue).

Résumé

Les cohortes prospectives ont toutes relevé l'effet protecteur cardiovasculaire, en prévention primaire, des oméga 3 marins chez les sujets ayant les apports les plus élevés. En prévention secondaire, les essais contrôlés randomisés concluent, à quelques exceptions près, à une action protectrice d'apports supérieurs à 1 g/jour d'acides eicosapentaénoïque et docosahexénoïque, plus particulièrement chez des patients présentant une hypertriglycéridémie.

© 2019

Mots clés – acide eicosapentaénoïque ; acide docosahexénoïque ; acide gras polyinsaturé ; cardiopathie ischémique

Summary à venir

© 2019

Keywords à venir

L'effet protecteur cardiovasculaire (CV) des acides gras polyinsaturés à longue chaîne oméga 3 (AGPI-LC n-3) est devenu un sujet de controverse souvent injustifié à la lecture attentive du contenu des articles et non de leurs seules conclusions.

TEG1 Les cohortes ne s'intéressent pas aux mêmes choses que les essais cliniques randomisés (ECR).

Elles étudient sur le long ou le très long terme la relation entre la consommation d'aliments riches en AGPI-LC n-3 et la survenue d'un risque CV dans la population générale indemne de ce risque ou dans une population à risque CV plus ou moins élevé, autrement dit en prévention primaire.

TEG1 Les études de prévention secondaire se heurtent au problème de la durée. Le risque de récurrence d'un nouvel accident coronarien après un accident coronarien aigu se situe dans la première année. Pour autant, des études d'une durée minimale de 2 ans sont les plus appropriées pour mettre valablement en évidence l'intérêt d'une alimentation ou d'un médicament en prévention secondaire, leur durée idéale étant de 4-5 ans.

TEG1 L'analyse des ECR est rendue compliquée, outre leur durée extrêmement variable, par le choix de la dose d'AGPI-LC n-3, la nature du placebo utilisé dans le groupe témoin, la présence ou non de médicaments protecteurs CV, notamment en postinfarctus, et la forme galénique testée.

TEG1 La consommation d'AGPI-LC n-3 antérieure à l'essai est souvent ignorée, en particulier la composition membranaire des érythrocytes telle que l'index oméga 3 (OM3). Il a été montré que plus elle est faible, plus leur bénéfice protecteur CV est patent.

Cette mise au point critique s'efforce de mettre en exergue, autant que faire se peut, les différents éléments qui permettent, en 2019, d'apporter un éclairage le plus précis possible sur la relation entre consommation d'AGPI-LC n-3 et risque CV primaire et secondaire¹.

T1 Grandes cohortes

TEG1 Dans la cohorte américaine Nurses' Health Study (NHS), Frank B. Hu *et al.* ont étudié la relation, en prévention primaire, entre la mortalité cardiaque, l'infarctus du myocarde (IDM) non fatal et la consommation d'AGPI-LC n-3 chez des femmes âgées de 34 à 59 ans suivies pendant 16 ans [1]. Ils ont mis en évidence une relation inverse entre événements CV et quintiles de consommation d'AGPI-LC n-3 (respectivement risque relatif [RR] = 1, 0,93, 0,78, 0,68, 0,67 ; $p = 0,001$ pour la tendance). La relation était plus forte pour la mortalité cardiaque que pour l'IDM. Parallèlement, Hiroyasu Iso *et al.* ont démontré une moindre incidence significative d'accident vasculaire cérébral (AVC) (RR = 0,72) et d'infarctus cérébral (RR = 0,67) avec le quintile de consommation le plus élevé [2]. L'effet était très significatif chez les femmes ne prenant pas d'aspirine (RR = 0,51) et non significatif chez celles qui en prenaient (RR = 0,80).

Ultérieurement, une étude cas témoin a été entreprise sur cette cohorte pour étudier la relation entre les concentrations plasmatiques d'acide eicosapentaénoïque (EPA), docosapentaénoïque (DPA) et docosahexénoïque (DHA) et la survenue d'IDM non fatal, avec un suivi de 6 ans [3]. En comparant les quartiles les plus élevés aux quartiles les moins élevés, les RR pour EPA, DPA et DHA étaient les suivants : 0,23 ($p = 0,001$) ; 0,40 ($p = 0,004$) ; 0,46 ($p = 0,07$).

Toujours sur la même cohorte, avec cette fois un suivi de 30 ans, Stephanie E. Chiuve *et al.* ont étudié la relation entre quintiles de consommation d'AGPI-LC n-3 et mort subite [4]. Les RR étaient tous significatifs à compter du deuxième quintile : 1,0 (référence) 0,72, 0,63, 0,56, 0,50 (p pour la tendance = 0,001).

TEG1 Cohorte américaine, la Physicians Health Study (PHS) a inclus 22 071 médecins masculins âgés de 40 à 80 ans, sans antécédent CV. Sur un suivi de 17 ans, Christine M. Albert *et al.* ont mis en évidence une relation inverse entre les concentrations sanguines d'AGPI-LC n-3 et la mort subite à compter du deuxième quartile, avec les RR suivants : 1 (référence), 0,52, 0,19, 0,10 (p pour la tendance = 0,001) [5].

TEG1 Également américaine, la Cardiovascular Health Study (CHS) a inclus, en 1989-1990, 5 201 sujets âgés de 65 ans et plus appartenant à quatre communautés, auxquels ont été adjoints, à partir de 1992, 687 Afro-Américains. L'objectif était d'étudier les facteurs associés à la maladie coronarienne et à l'AVC. Rozenn N. Lemaitre *et al.* ont effectué une étude cas témoin chez des sujets de cette cohorte sans antécédent CV [6]. Chez ceux qui ont été victimes d'une mortalité coronarienne, les concentrations plasmatiques d'EPA + DHA se sont avérées inférieures à celle des témoins, ce qui n'était pas le cas chez ceux qui ont présenté un IDM non fatal.

Encadré flottant

Zoom sur le risque d'accident vasculaire cérébral

Hamidreza Saber *et al.* ont étudié la relation entre la teneur en AGPI-LC n-3 des phospholipides plasmatiques (divisés en quartiles) chez des sujets des trois grandes cohortes américaines et la survenue d'un AVC, avec un suivi de 11,2 ans pour la CHS et de 8,3 ans pour la NHS et la PHS [7].

La survenue d'un AVC ischémique était réduite pour le quartile de concentration la plus élevée pour

l'acide DHA (RR = 0,80 ; $p = 0,05$) et DPA (RR = 0,74 ; $p = 0,03$), mais non significativement pour l'EPA. Le RR pour un AVC athéro-thrombotique était de 0,53 ($p = 0,001$) pour le DHA, non significatif pour l'EPA et le DPA. Il était de 0,58 ($p = 0,01$) pour un AVC embolique pour le DPA, non significatif pour l'EPA et le DHA.

TEG1 La Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study (LURIC) est une cohorte allemande monocentrique qui a inclus prospectivement 3 316 patients hospitalisés pour une angiographie coronaire entre 1997 et 2000. Marcus E. Kleber *et al.* ont étudié la relation entre la concentration en AGPI-LC n-3 des phospholipides érythrocytaires (divisés en tertiles) et la mortalité, avec un suivi de 9,9 ans [8]. L'étude a mis en évidence une moindre mortalité totale (RR = 0,78 ; $p = 0,003$) et CV (RR = 0,78 ; $p = 0,015$) en relation avec le tertile le plus élevé de l'index OM3 (somme EPA + DHA/acides gras [AG] totaux). L'effet s'est avéré significatif pour l'EPA pour les deux types de mortalité (RR = 0,75 [$p < 0,001$] et 0,70 [$p = 0,001$] respectivement) et non significatif pour le DHA. Une relation non linéaire a été relevée entre la teneur en EPA et la mortalité totale, avec une absence d'action protectrice supplémentaire au-delà d'une teneur supérieure à 1 %.

TEG1 La Framingham Heart Study Offspring a inclus, en 1971, les descendants adultes de la cohorte Framingham originelle ($n = 2 500$, âge moyen : 66 ans) [9]. Le suivi médian a été de 7,3 ans. Un index OM3 > 6,8 % était associé à des réductions significatives de 39 % des événements CV, de 42 % des événements coronariens, de 55 % des AVC, de 61 % de la mortalité CV et de 34 % de la mortalité totale.

TEG1 La National Institutes of Health-American Association of Retired Persons (NIH-AARP) Diet and Health Study a recruté 617 119 membres retraités de l'AARP âgés de 50 à 71 ans entre 1995 et 1996 [10]. Pan Zhuang *et al.* ont étudié, sur un suivi de 16 ans, la relation entre l'apport en différents AG, dont les AGPI-LC n-3 et la mortalité totale ou CV [11]. L'apport en AGPI-LC n-3 était associé avec une moindre mortalité totale (RR = 0,92 ; $p < 0,0001$) et à une moindre mortalité CV pour tous les quintiles (RR = 0,90 pour le quintile 5 ; $p < 0,0001$).

TEG1 La Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC Study) regroupe deux cohortes : la première a été initiée dans cinq centres de santé publique en 1990 et la seconde dans six autres centres en 1993. L'étude a porté sur 116 896 sujets âgés de 40 à 69 ans qui ont été suivis jusqu'en 2007 [12]. Les concentrations plasmatiques d'AGPI-LC n-3 divisées en quartiles n'étaient pas associées au risque coronarien global ni à la survenue d'IDM, mais significativement inversement associées, pour le quartile le plus élevé, à la survenue de la mort subite (RR = 0,08 ; $p = 0,04$) et à la mortalité CV (RR = 0,12 ; $p = 0,03$).

T1 Grands essais

TEG1 L'essai Diet and Reinfarction Trial (DART) a été le premier ECR à évaluer, avec un suivi de 2 ans, les bienfaits des poissons gras ou de l'huile de poisson dans la prévention secondaire de l'IDM ($n = 2 033$) [13]. Une consommation d'au moins deux portions (200-400 g) de poisson par semaine était associée à une réduction de la mortalité toutes causes confondues (-29 %), ainsi que de la mortalité coronarienne (-30 %), sans que le taux de récurrence d'IDM ou le nombre d'événements CV soient affectés. Sur les 833 patients du groupe "poisson gras", 14 et 22 % ont substitué partiellement ou totalement l'apport en poissons gras par des capsules d'huile de poisson (Maxepa®).

TEG1 L'étude GISSI-Prevenzione a suivi, pour sa part, 11 324 patients ayant subi un IDM dans les trois mois précédents pendant 3,5 ans [14]. Le groupe d'intervention recevait 850 mg/jour d'éthyl esters

d'EPA + DHA en plus des soins habituels. Le critère composite était le suivant : mortalité, récurrence d'IDM et AVC. Le critère combiné s'est avéré réduit de 15 % ($p = 0,023$) et la mortalité CV, l'IDM non fatal et l'AVC non fatal de 20 % ($p = 0,008$). L'analyse des composants individuels du critère composite a mis en évidence une diminution de 20 % de mortalité totale, 30 % de mortalité CV et 45 % de mort subite.

TEG1 La Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) est à la fois une étude de prévention primaire ($n = 14\,981$) et de prévention secondaire ($n = 3\,664$) menée chez des patients présentant un taux de cholestérol $\geq 2,52$ g/L, suivis en moyenne pendant 4,6 ans [15]. Un groupe a reçu de l'EPA (1,8 g/jour) plus une statine, l'autre une statine seule. Le critère d'évaluation était un critère composite de mortalité et d'événements CV. Sur l'ensemble de la population, la différence a été en faveur de l'EPA plus statine avec une baisse de 19 % des événements CV ($p = 0,011$). Dans le groupe "prévention primaire", la réduction, non significative, s'est établie à 18 % ($p = 0,132$), et dans le groupe "prévention secondaire" à 19 % ($p = 0,048$), des pourcentages très voisins. Il est envisageable que les consommations usuellement très élevées de sources d'EPA et de DHA chez les Japonais (en moyenne 900 mg/jour) aient pu, en partie, masquer les bénéfices de l'EPA en prévention primaire.

TEG1 Alpha-Oméga est une étude de prévention secondaire portant sur 4 837 patients présentant un antécédent d'IDM, suivis pendant 40 mois [16]. Un groupe a consommé une margarine enrichie en EPA + DHA (400 mg/jour) tandis que le groupe témoin a reçu la même dose de margarine non supplémentée en EPA + DHA. Aucune différence n'a été relevée concernant les événements CV. Par comparaison aux études GISSI [14] et JELIS [15], la dose d'EPA + DHA était nettement inférieure, ce qui pourrait expliquer l'absence d'effet.

TEG1 L'étude OMEGA a inclus des patients ayant subi un IDM dans les 15 jours précédents [17]. Le groupe expérimental a reçu 1 g/jour d'éthyl esters d'EPA + DHA, alors que le groupe témoin consommait de l'huile d'olive. L'objectif principal était la mort subite, et l'objectif secondaire la mortalité totale et les événements CV. Aucun effet significatif n'a été relevé. Cependant, l'étude a été stoppée en raison d'un taux d'événements plus faible que prévu et d'une surestimation de l'action des oméga 3 (n-3). Par ailleurs, l'huile d'olive utilisée comme comparateur [18] peut avoir masqué une différence.

TEG1 SU.FOL.OM3 était un essai randomisé évaluant, durant un suivi moyen de 4,7 ans, l'intérêt des vitamines B et de l'EPA + DHA (600 mg/jour) chez 2 501 patients présentant un antécédent récent d'accident ischémique coronarien ou cérébral [19]. L'apport en n-3 n'a pas eu d'effet significatif sur le taux d'événements CV majeurs (objectif principal), ni sur les sous-groupes d'événements CV ou la mortalité totale. Comme pour l'étude OMEGA, le taux d'événements a été plus faible que prévu et la puissance de l'essai insuffisante. La nature du placebo n'était pas précisée.

TEG1 L'étude Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) a étudié les effets de la supplémentation en EPA + DHA (840 mg/jour) sur les événements CV chez des patients prédiabétiques ou diabétiques suivis pendant 6,2 ans ($n = 12\,536$) [20]. Le comparateur était de l'huile d'olive. L'étude n'a montré aucun bénéfice des n-3 sur le nombre des événements CV, la mortalité totale et la mort subite. Ces résultats contrastent avec ceux de l'étude GISSI-Prevenzione [14]. Le phénotype différent des patients inclus, les traitements concomitants à visée CV (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, thiazidiques, aspirine, anticoagulants, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, statines) et l'utilisation de l'huile d'olive comme comparateur [18] pourraient contribuer à expliquer ces écarts.

TEG1 L'étude Risk and Prevention a examiné l'efficacité d'un apport de 1 g/jour d'EPA + DHA (éthyl esters), sur 5 ans, chez des patients italiens présentant un risque CV ou un antécédent CV, à l'exclusion

de l'IDM [21]. Le comparateur était de l'huile d'olive et les patients étaient suivis par leur médecin généraliste. Le critère composite principal (mortalité, IDM et AVC non fatals) a été modifié au bout de 1 an, du fait d'un nombre d'événements insuffisants, en faveur d'un critère associant mortalité CV ou hospitalisation pour motif CV. Globalement, aucun bénéfice n'a été relevé avec l'EPA et la DHA. Cependant, l'analyse en sous-groupes a montré que le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était moins élevé chez les sujets prenant les n-3 ($p = 0,002$) et que les événements étaient 18 % moins fréquents ($p = 0,04$) chez les femmes. L'effet des n-3 a pu être en partie masqué par les habitudes alimentaires méditerranéennes de la population italienne et par l'utilisation d'huile d'olive comme placebo [18].

TEG1 La Cardiovascular Outcome Study (COS) est une étude ancillaire de la Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) [22], qui portait sur 4 203 patients (50 à 85 ans) atteints d'une dégénérescence maculaire intermédiaire ou avancée et ayant eu un accident CV datant d'au moins 1 an. Un groupe a reçu un apport quotidien de 650 mg d'EPA + 350 mg de DHA pendant 4,8 ans. Le critère principal composite associait IDM, AVC et mortalité CV avec quatre combinaisons secondaires présélectionnées : hospitalisation pour insuffisance cardiaque, revascularisation ou angor instable. Aucun bénéfice des n-3 n'a été mis en évidence.

TEG1 ASCEND est une étude de prévention primaire qui a suivi 15 480 diabétiques pendant 7,4 ans [23]. Un groupe a reçu quotidiennement 460 mg d'EPA plus 380 mg de DHA, avec ($n = 3 870$) ou sans ($n = 3 870$) prise concomitante de 100 mg/jour d'aspirine. Le comparateur des n-3 dans les deux groupes recevant ($n = 3 870$) ou non ($n = 3 870$) de l'aspirine était de l'huile d'olive. L'analyse a porté sur tous les patients ($n = 7 740$) recevant les n-3, comparés à ceux recevant l'huile d'olive ($n = 7 740$). Les auteurs ont conclu à une absence d'effet des n-3. Cependant, à la lecture attentive de l'article, une diminution significative de la mortalité CV peut être notée (RR = 0,81 [0,67-0,99]). Par ailleurs, l'analyse incluant de l'aspirine connue pour avoir, comme les n-3, un rôle antithrombotique et l'utilisation d'huile d'olive comme comparateur a pu minimiser les effets des n-3.

TEG1 L'étude Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial (REDUCE-IT) a porté sur 8 179 sujets avec antécédent CV (70 % des patients) ou non, présentant tous une triglycéridémie ≥ 2 g/L et prenant une statine, parmi lesquels 58 % étaient diabétiques [24]. Les patients recevaient soit 4 g/jour d'icosapent éthyl d'EPA, soit un placebo (huile minérale). Après un suivi médian de 4,9 ans, le critère composite principal (mortalité CV, IDM et AVC non fatals, revascularisation coronarienne ou angor instable) a été réduit de 25 % avec l'EPA ($p < 0,001$). L'effet n'était significatif que dans la cohorte de prévention secondaire et non dans la cohorte de prévention primaire. Les événements CV prédéterminés ont tous été significativement moins fréquents avec l'EPA.

TEG1 Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL) est une étude de prévention primaire qui a inclus 25 871 participants dans le but d'évaluer l'intérêt de l'apport quotidien en vitamine D3 (2 000 UI) ou huile de poisson (460 mg EPA + 380 mg de DHA) en prévention du cancer et des maladies CV (chez des patients à haut risque CV) [25]. Après un suivi de 5,3 ans, la supplémentation en n-3 n'a pas entraîné d'effet significatif sur le critère composite (IDM, AVC, mortalité CV). L'analyse séparée des critères secondaires CV a mis en évidence une diminution significative de 28 % de l'incidence de l'IDM (RR = 0,72 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,59 à 0,90). La nature du placebo des n-3 n'était pas précisée.

TEG1 L'étude japonaise Reduction of Soft Plaque by EPA, Clinical Tokushima Study (RESPECT Study) portait sur l'efficacité de l'EPA (Epadel®) à la dose de 1,8 g/jour pendant 8 mois sur la formation de la

plaque coronarienne chez des patients dyslipidémiques justifiant de la pose d'un stent, tous traités par aspirine et clopidogrel [26]. L'objectif principal était l'évaluation, dans deux groupes parallèles, des changements dans la formation de la plaque avant et après l'administration de l'EPA + statine (groupe EPA) *versus* avant et après administration de statine (groupe témoin). Le volume de l'athérome a été mesuré par échographie intravasculaire à rétrodiffusion intégrée (IB-IVUS). L'un des objectifs secondaires était la survenue d'événements CV majeurs (*Major Adverse Cardiac Events* [MACE]). Le volume total d'athérome s'est révélé significativement plus réduit dans le groupe EPA + statine que dans le groupe statine seule ($p < 0,0001$). Aucune différence n'a été notée, en revanche, concernant le MACE.

TEG1 L'étude israélienne *Slowing HEART Disease With Lifestyle and Omega-3 Fatty Acids* (HEARTS) a évalué, chez 285 patients (21 à 80 ans) présentant une coronaropathie stable et traités par statines, avec un LDL cholestérol $\leq 0,80$ g/L, l'effet sur le volume de la plaque d'athérome (angiographie tomodensitométrie coronaire) de très fortes doses quotidiennes d'éthyl esters (1,86 g d'EPA + 1,5 g de DHA) pendant 30 mois [27]. Sur l'ensemble du groupe, la progression du volume de la plaque fibreuse a été significativement diminuée ($p < 0,018$). L'analyse en sous-groupes a montré un impact sur la plaque fibreuse chez les patients prenant une dose faible de statine mais pas chez ceux recevant une forte dose, ce qui suggère que les n-3 ont une action modulatrice. De plus, leur effet ne s'est avéré significatif que chez les sujets âgés de moins de 64 ans (médiane d'âge du groupe) pour la plaque fibreuse calcifiée et non calcifiée.

T1 Méta-analyses des effets CV des AGPI-LC n-3

Les méta-analyses de 2012 à 2017 ayant été détaillées dans une revue récente [28], seules les trois plus récentes sont présentées ci-après.

TEG1 Dominik D. Alexander *et al.* [29] ont publié une méta-analyse très complète regroupant 18 ECR et 16 études prospectives de cohorte, assortie d'un examen séparé des résultats entre ces deux types de travaux. Ils ont étudié le risque d'IDM non fatal et fatal, de mort subite, d'angor et de survenue d'événement coronarien pour les études de cohorte. La méta-analyse globale des ECR conclut que le risque de tout événement coronarien n'est pas modifié par les AGPI-LC n-3 (RR = 0,94). En revanche, ces derniers le réduisent dans les sous-groupes de patients à risque CV élevé présentant des taux de triglycérides (TG) plasmatiques $\geq 1,5$ g/L (RR = 0,84) ou de LDL cholestérol $\geq 1,30$ g/L (RR = 0,86). Il est apparu qu'une dose d'EPA + DHA > 1 g/jour abaissait le risque chez les sujets avec TG plasmatiques $\geq 1,5$ g/L (RR = 0,75) (*encadré 1*). Le RR était de 0,83 *versus* 0,99 pour tout événement CV, respectivement chez ceux qui recevaient ≥ 1 g/jour d'EPA + DHA *versus* < 1 g/jour, sans que ce résultat soit significatif. Le risque de mortalité coronarienne toutes doses confondues était diminué de 19 % (RR = 0,81), un résultat obtenu en prévention secondaire (RR = 0,80) mais pas en prévention primaire (RR = 1,09). La méta-analyse des études prospectives de cohorte a conclu à une diminution significative du risque de 18 % (RR = 0,82) pour les apports d'AGPI-LC n-3 les plus élevés, et pour chaque type d'événement coronarien de 23 % pour la mortalité coronarienne et de 47 % pour le risque de mort subite. Le RR était inférieur à 1 pour la grande majorité des études prospectives de cohorte.

TEG1 La méta-analyse de Kevin C. Maki *et al.* a étudié la seule mortalité cardiaque [30]. Elle a regroupé 14 ECR ($n = 71\,899$ sujets) d'une durée supérieure ou égale à 6 mois, dans lesquels les AGPI-LC n-3 étaient administrés sous forme de compléments ou sous forme pharmaceutique. L'analyse globale a conclu à une réduction significative de la mortalité cardiaque de 8 % (RR = 0,920 ; $p = 0,015$). La

diminution du risque était plus marquée (−13 à −29 % ; RR = 0,709-0,871) pour une dose > 1 g/jour (28 % des sujets inclus), dans les groupes de patients avec TG plasmatiques ≥ 1,50 g/L et LDL cholestérol ≥ 1,30 g/L, et dans les ECR où la proportion de personnes traitées par statines à l'inclusion était inférieure à 40 % (tous significatifs). Ces résultats sont concordants avec ceux de la méta-analyse de Dominik D. Alexander *et al.* [29].

TEG1 La méta-analyse Cochrane d'Asmaa S. Abdelhamid *et al.* a porté sur l'action des AGPI-LC n-3 en prévention primaire et en prévention secondaire [31]. Aucun effet sur la mortalité toutes causes confondues, la mortalité et les événements CV, la mortalité coronarienne, les AVC ni l'arythmie, n'a été relevé. Les AGPI-LC n-3 ont réduit les événements coronariens de 7 % (RR = 0,93 ; IC à 95 % : 0,88 à 0,97 ; 28 ECR). Cependant, comme dans les deux méta-analyses précédentes, il est important d'entrer dans le détail par sous-groupes. Il est mis ainsi en évidence de manière significative (borne supérieure de l'IC à 95 % < 1,00) une réduction : de 31 % de la mortalité CV lorsque les AGPI-LC n-3 sont substitués aux AG saturés dans l'alimentation ; de 11 % lorsque l'étude dure de 2 à 4 ans ; des événements CV de 7 % pour un apport de 400 à 2 400 mg/jour sous forme de capsules ; et de 9 % pour une durée de suivi de 2 à 4 ans. Par ailleurs, l'intérêt sur les événements CV n'est observé qu'en prévention secondaire (−7 %), si les statines associées représentent < 50 % du groupe témoin (−8 %) et en présence d'antécédents coronariens (−8 %). Concernant l'arythmie, sa fréquence est réduite de 28 % pour des doses de 2,4 à 4,4 g/jour. En résumé, cette méta-analyse met en évidence des effets protecteurs significatifs dans certains sous-groupes.

T1 Effets anti-arythmiques des AGPI-LC n-3

TEG1 La PHS a mis en évidence, chez des hommes, après un suivi de 17 ans, en analyse multivariée, un RR de mort subite de 0,28 et 0,19 ($p = 0,007$) dans les groupes des 3^e et 4^e quartiles des concentrations plasmatiques en EPA et DHA [5].

TEG1 La NHS a étudié la survenue de morts subites sur une période de 30 ans [4]. Le RR dans les 4^e et 5^e quintiles d'apport des n-3 totaux (questionnaire de fréquence) était, en analyse multivariée, respectivement de 0,45 et 0,49 ($p < 0,001$).

TEG1 La CHS a suivi prospectivement la survenue d'une fibrillation auriculaire (FA) chez 3 326 sujets ≥ 65 ans indemnes de FA ou d'insuffisance cardiaque à l'inclusion [32]. Une FA est survenue chez 789 d'entre eux. Les concentrations plasmatiques d'EPA, de DPA et de DHA ont été divisées en quartiles. Par comparaison avec le quartile le plus bas des concentrations, le RR de survenue d'une FA était de 0,71 ($p = 0,004$) pour la somme des trois AGPI-LC n-3 et de 0,77 pour le DHA ($p = 0,01$). Le RR n'était pas significatif pour l'EPA et le DHA.

TEG1 L'étude *Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation (FORWARD)* a suivi 586 personnes ayant déjà souffert de FA et randomisés pour recevoir 1 g/jour d'EPA + DHA *versus* placebo pendant 1 an [33]. L'étude a été interrompue précocement du fait d'un faible recrutement et du faible taux de survenue de cas de récurrence de FA, limitant la portée du résultat.

TEG1 Une étude récente met en évidence que les patients porteurs d'un syndrome de Brugada victimes d'une syncope ont des taux plasmatiques d'EPA et de DHA plus bas (−16 et −28 % respectivement) que ceux qui n'ont pas fait de syncope, ce qui suggère leur effet protecteur anti-arythmique [34].

T1 Méta-analyses des effets anti-arythmiques des AGPI-LC n-3

TEG1 Les résultats des méta-analyses de Hong Cao *et al.* [35], Georges Khoueiry *et al.* [36], Javier Mariani *et al.* [37] et Owais Khawaja *et al.* [37] ont été rapportés récemment [28]. Mais, depuis la méta-analyse de Javier Mariani, il en est paru deux autres.

TEG1 Fu-Rong Li *et al.* ont colligé sept cohortes prospectives comparant l'apport de poisson et/ou d'AGPI-LC n-3 le plus élevé au moins élevé [39]. Le RR est de 1,01, non significatif. À noter qu'aucun ECR n'est inclus dans cette méta-analyse.

TEG1 Hao Wang *et al.* ont colligé, quant à eux, 14 ECR étudiant l'intérêt des AGPI-LC n-3 pour la prévention de la FA postopératoire [40]. Ils réduiraient de 16 % sa survenue ($p = 0,03$). L'analyse en sous-groupes montre un effet très marqué pour un rapport EPA/DHA < 1 (-49% ; $p = 0,0003$), mais aucun pour un rapport EPA/DHA > 1 ou non spécifié. Il n'est, par ailleurs, significatif que pour une chirurgie de pontage coronarien (-32% ; $p = 0,03$).

TEG1 Ainsi, il apparaît que si, globalement, les AGPI-LC n-3 n'ont pas d'action clairement démontrée vis-à-vis de la FA ou de la fibrillation ventriculaire, il existe cependant des situations particulières où ils ont un rôle anti-arythmique : le postinfarctus récent [36] et la prévention de la récurrence de FA, à condition que leur administration précède d'au moins 4 semaines la cardioversion et qu'elle soit poursuivie après [35], ainsi qu'en postopératoire après chirurgie de pontage coronarien [40].

T1 Index OM3 et mort subite

TEG1 L'index OM3, validé, est calculé comme la somme des teneurs en EPA et en DHA des phospholipides membranaires des érythrocytes exprimée en pourcentage des AGT. Il a été développé par William S. Harris et Clemens von Schacky [41].

TEG1 Sur la base de cinq études, les auteurs ont établi qu'un faible risque de mortalité coronarienne était associé à un index OM3 d'environ 8 % et un risque élevé à un index $< 4\%$; un index de 9 % étant corrélé à un apport d'environ 900 mg/jour d'EPA et de DHA. William S. Harris *et al.* [42] ont calculé, sur la base de dix études incluses dans la méta-analyse de Liana Del Gobbo *et al.* [43], la relation entre l'index OM3 divisé en quintiles et la mortalité coronarienne. Ils retrouvent sensiblement les mêmes différences que dans leur étude de 2004, à savoir un risque de mortalité coronarienne de 30 % chez les patients ayant un index OM3 de 8,3 % par comparaison à ceux ayant un index OM3 de 4,2 %. Ce pourquoi ils ont proposé d'établir un faible risque pour un index $> 8\%$ et un risque élevé pour un index $< 4\%$. Il est bien question de mortalité coronarienne et non d'événements CV au sens plus large.

Encadré flottant

Mécanismes d'action des AGPI-LC n-3

Les mécanismes qui sous-tendent les effets des AGPI-LC n-3 vis-à-vis du risque CV sont nombreux et ont été largement étudiés [28] :

- effet anti-arythmique *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ; hypotriglycéridémiant ; anti-inflammatoire ; anti-oxydant vis-à-vis des particules LDL ; anti-hypertenseur ; préventif de l'insulinorésistance ;
- stabilisation de la plaque d'athérome ;
- diminution de l'agrégation plaquettaire.

T1 Conclusion

Les études prospectives de cohorte en prévention primaire sur de très grandes populations avec un suivi de très longue durée sont toutes concordantes pour conclure à un effet protecteur des AGPI-LC n-3 en prévention primaire pour les apports les plus élevés, voire intermédiaires (lorsque divisés en quartiles ou en quintiles). La plupart des ECR de grande ampleur *versus* placebo sont aussi en faveur d'un effet protecteur CV en prévention secondaire ou chez les sujets à haut risque CV. Les études, négatives pour certaines, peuvent être critiquées pour leur manque de puissance (nombre d'événements inférieur au nombre attendu) et/ou l'utilisation d'huile d'olive comme placebo (même à dose très inférieure à celle utilisée dans l'étude Prévention avec le régime méditerranéen [PREDIMED] [18]).

Par ailleurs, il faut souligner que l'administration de médicaments à visée CV (statines, aspirine et médicaments postinfarctus) minimise probablement les effets des AGPI-LC n-3. Leur action anti-arythmique est moins systématiquement relevée qu'attendu par les données expérimentales, mais dans des situations particulières, elle est confirmée. Les populations susceptibles d'en bénéficier le plus sont celles à risque CV élevé, en particulier avec une hypertriglycémie $\geq 1,50$ g/L et/ou un LDL $\geq 1,30$ g/L. La dose d'EPA + DHA qui apparaît efficace, au moins concernant la mortalité cardiaque, est celle qui permet d'atteindre un index OM3 ≥ 8 %, correspondant à un apport d'environ ≥ 900 mg/jour. Cet apport peut être respecté grâce à la seule alimentation, à la condition de consommer plusieurs fois par semaine des produits d'origine marine à fortes concentrations d'AGPI-LC n-3, sachant que cette teneur fluctue, pour certains d'entre eux, en fonction des saisons (*encadré 2*, *tableau 1*). Dans leur méta-analyse (11 ECR), Manuela Casula *et al.* ont mis en évidence, chez les patients qui recevaient ≥ 1 g/jour d'EPA + DHA pendant plus de 1 an en comparaison à un placebo, une réduction significative de la mortalité cardiaque de 32 %, de la mort subite de 33 % et de l'IDM de 25 % [44]. Les recommandations du panel d'experts de l'American Heart Association (AHA) qui a révisé, en 2017, les recommandations antérieures vont dans ce sens [45].

À ce jour, en l'absence de certitude quant à l'effet protecteur plus marqué de l'EPA ou du DHA, il est préférable de choisir des formulations contenant les deux AGPI-LC n-3.

Note

¹ Les travaux précurseurs de Hans Olaf Bang et Jørn Dyerberg ainsi que les données épidémiologiques chez les Inuits ne sont pas repris ici.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Hu FB, Bronner L, Willett WC et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA*. 2002;287(14):1815-21.
- [2] Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ et al. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA*. 2001;285(3):304-12.
- [3] Sun Q, Ma J, Campos H et al. Blood concentrations of individual long-chain n-3 fatty acids and risk of nonfatal myocardial infarction. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(1):216-23.
- [4] Chiuve SE, Rimm EB, Sandhu RK et al. Dietary fat quality and risk of sudden cardiac death in women. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):498-507.

- [5] Albert CM, Campos H, Stampfer MJ et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med.* 2002;346(15):1113-8.
- [6] Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D et al. n-3 Polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(2):319-25.
- [7] Saber H, Yakoob MY, Shi P et al. Omega-3 Fatty Acids and Incident Ischemic Stroke and Its Atherothrombotic and Cardioembolic Subtypes in 3 US Cohorts. *Stroke.* 2017;48(10):2678-85.
- [8] Kleber ME, Delgado GE, Lorkowski S et al. Omega-3 fatty acids and mortality in patients referred for coronary angiography. The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis.* 2016;252:175-81.
- [9] Harris WS, Tintle NL, Etherton MR, Vasan RS. Erythrocyte long-chain omega-3 fatty acid levels are inversely associated with mortality and with incident cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *J Clin Lipidol.* 2018;12(3):718-27.
- [10] Schatzkin A, Subar AF, Thompson FE et al. Design and serendipity in establishing a large cohort with wide dietary intake distributions: the National Institutes of Health-American Association of Retired Persons Diet and Health Study. *Am J Epidemiol.* 2001;154(12):1119-25.
- [11] Zhuang P, Zhang Y, He W et al. Dietary Fats in Relation to Total and Cause-Specific Mortality in a Prospective Cohort of 521 120 Individuals With 16 Years of Follow-Up. *Circ Res.* 2019;124(5):757-768.
- [12] Hamazaki K, Iso H, Eshak ES et al. Plasma levels of n-3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: The Japan Public Health Center-based (JPHC) study. *Atherosclerosis.* 2018;272:226-32.
- [13] Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet.* 1989;2(8666):757-61.
- [14] GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet.* 1999;354(9177):447-55.
- [15] Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007;369:1090-8.
- [16] Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse J.M, Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(21):2015-26.
- [17] Rauch B, Schiele R, Schneider S et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation.* 2010;122(21):2152-9.
- [18] Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med.* 2018;378(25):e34.
- [19] Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2010;341:c6273.
- [20] ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gestein HC et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367(4):309-18.

- [21] Risk and Prevention Study Collaborative Group, Roncaglioni MC, Tombesi M et al. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med.* 2013;368(19):1800-8.
- [22] Bonds DE, Harrington M, Worrall BB et al. Effect of long-chain ω -3 fatty acids and lutein + zeaxanthin supplements on cardiovascular outcomes: results of the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS 2) randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174(5):763-71.
- [23] ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1540-50.
- [24] Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22.
- [25] Manson JE, Cook NR, Lee IM et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(1):23-32.
- [26] Watanabe T, Ando K, Daidoji H et al. A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins. *J Cardiol.* 2017;70(6):537-44.
- [27] Alfaddagh A, Elajami TK, Ashfaq H et al. Effect of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids Added to Statin Therapy on Coronary Artery Plaque in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Clinical Trial. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12):.pii:e006981.
- [28] Delarue J. Acides gras polyinsaturés à longue chaîne n-3 et risque cardiovasculaire : un mauvais procès d'inefficacité. *Cah Nutr Diet.* 2018;53(2):86-99.
- [29] Alexander DD, Miller PE, Van Elswyk ME et al. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Prospective Cohort Studies of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Long-Chain Omega-3 Fatty Acids and Coronary Heart Disease Risk. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(1):15-29.
- [30] Maki KC, Palacios OM, Bell M, Toth PP. Use of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and risk for cardiac death: An updated meta-analysis and review of research gaps. *J Clin Lipidol.* 2017;11(5):1152-60..e2.
- [31] Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;7:CD003177.
- [32] Wu JH, Lemaitre RN, King IB et al. Association of plasma phospholipid long-chain ω -3 fatty acids with incident atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation.* 2012;125(9):1084-93.
- [33] Macchia A, Grancelli H, Varini S et al. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):463-8.
- [34] Yagi S, Soeki T, Aihara KI et al. Low Serum Levels of Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid are Risk Factors for Cardiogenic Syncope in Patients with Brugada Syndrome. *Int Heart J.* 2017;58(5):720-3.
- [35] Cao H, Wang X, Huang H et al. Omega-3 fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after cardioversion: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern Med.* 2012;51 (18):2503-8.
- [36] Khoueiry G, Abi Rafeh N, Sullivan E et al. Do omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias? A meta-analysis of randomized trials. *Heart Lung.* 2013;42(4):251-6.

- [37] Mariani J, Doval HC, Nul D. N-3 polyunsaturated fatty acids to prevent atrial fibrillation: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(1):e005033.
- [38] Khawaja O, Gaziano JM, Djoussé L. A meta-analysis of omega-3 fatty acids and incidence of atrial fibrillation. *J Am Coll Nutr.* 2012;31(1):4-13.
- [39] Li FR, Chen GC, Qin J, Wu X. Dietary Fish and Long-Chain *n*-3 Polyunsaturated Fatty Acids Intake and Risk of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017;9(9):955.
- [40] Wang H, Chen J, Zhao L. N-3 polyunsaturated fatty acids for prevention of postoperative atrial fibrillation: updated meta-analysis and systematic review. *J Interv Card Electrophysiol.* 2018;51(2):105-15.
- [41] Harris WS, Von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med.* 2004;39(1):212-20.
- [42] Harris WS, Del Gobbo L, Tintle NL. The Omega-3 Index and relative risk for coronary heart disease mortality: Estimation from 10 cohort studies. *Atherosclerosis.* 2017;262:51-4.
- [43] Del Gobbo LC, Imamura F, Aslibekyan S et al. ω -3 Polyunsaturated Fatty Acid Biomarkers and Coronary Heart Disease: Pooling Project of 19 Cohort Studies. *JAMA Intern Med.* 2016;176(8):1155-66.
- [44] Casula M, Soranna D, Catapano AL, Corrao G. Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, placebo controlled trials [corrected]. *Atheroscler Suppl.* 2013;14(2):243-51.
- [45] Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(15):e867-84.

Encadré 1. Atteindre l'équivalent de 1 g/jour d'EPA et de DHA avec l'alimentation

- 100 g foie de morue une fois par semaine ;
- 150 g de maquereau deux fois par semaine ;
- 100 g de maquereau cru trois fois par semaine ;
- 100 g de sardine trois fois par semaine ;
- 250 g de saumon deux fois par semaine ou 170 g trois fois par semaine ;
- 200 g de hareng cru deux fois par semaine ;
- 250 g de thon cru deux fois par semaine ou 170 g trois fois par semaine ;
- 150 g de thon cru une fois par semaine + 170 g de saumon deux fois par semaine ;
- 150 g de thon cru une fois par semaine + 150 g de sardine deux fois par semaine.

Encadré 2. Pour la pratique

TEG1 Les oméga 3 d'origine marine ont un effet protecteur CV en prévention primaire comme en prévention secondaire, à condition que les apports soient élevés, voisins de 1 g/jour d'EPA et de DHA. Cela est facilement atteignable par la consommation de poissons gras deux à trois fois par semaine.

TEG1 D'autres sources existent tels que les aliments enrichis (lapin, œufs, certaines viandes, etc.), mais ne permettent pas, seules, d'atteindre les apports recommandés. Les formes médicamenteuses ne sont plus remboursées en France. Il est à espérer que de nouvelles spécialités le seront à l'avenir, dans l'intérêt de la prévention secondaire. Les compléments à base d'huile de poisson peuvent être utilisés,

uniquement s'ils sont de qualité pharmaceutique, notamment non oxydés et conservés de manière rigoureuse au froid (4 °C et à l'abri de la lumière).

Tableau 1. Les sources marines en acides eicosapentaénoïque et docosahexénoïque.

	Teneur en EPA (mg/100 g)	Teneur en DHA (mg/100 g)	Teneur en EPA + DHA (mg/100 g)
Foie de morue en conserve	3 080	4 060	7 140
Maquereau fumé	1 290	2 450	3 740
Pilchard (sardine) en conserve	840	2 300	3 140
Œuf de lompe	1 360	1 770	3 130
Sardine crue	1 090	1 580	2 670
Maquereau cru	910	1 560	2 470
Saumon sauvage cru	320	1 120	1 440
Hareng cru	650	1 100	1 750
Thon cru	340	1 080	1 420
Dorade crue	310	560	870
Bar cru	240	470	710
Crabe cru	320	150	470
Moule crue	150	159	309

EPA : acide eicosapentaénoïque ; DHA : acide docosahexénoïque.

© Agence nationale de sécurité sanitaire et de l'alimentation. Ciqual. Table de composition nutritionnelle des aliments. 2017.

Illustrations

Illus1-Delarue

Légende : Une consommation d'au moins deux portions de poisson par semaine est associée à une réduction de la mortalité toutes causes confondues (-29 %), ainsi que de la mortalité coronarienne (-30 %).

© alex9500/stock.adobe.com

Illus2-Delarue

Légende: Les études prospectives de cohorte en prévention primaire sur de très grandes populations avec un suivi de très longue durée sont toutes concordantes pour conclure à un effet protecteur des acides gras oméga-3 à chaîne longue.

© morganka/stock.adobe.com