

Acides gras oméga 3 et maladies cardiovasculaires : approches épidémiologiques

Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Volume 11, Numéro 1, 66-9, JANVIER/FÉVRIER 2004, Acides gras oméga 3 : aspects métaboliques

Auteur(s) : Pierre DUCIMETIERE

*INSERM Unit 258 : Cardiovascular and Metabolic Epidemiology 16 Avenue Paul Vaillant Couturier
94807 Villejuif Cedex France*

Tél. : (33) 01 45 59 51 04

Fax : (33) 01 45 59 51 52 or (33) 01 47 26 94 54

<ducimetiere@vjf.inserm.fr>

Résumé : La prise alimentaire d'acides gras oméga 3 a de nombreuses conséquences biologiques en particulier dans les domaines intéressant le risque cardiovasculaire (thrombose, métabolisme lipidique, inflammation). A partir de l'énorme littérature épidémiologique sur le sujet, on peut conclure que la consommation de poisson « gras » ou d'oméga 3 à longue chaîne a un effet protecteur sur la mortalité coronaire et plus généralement sur les maladies cardiovasculaires. Il existe des indications en faveur d'un effet similaire de l'apport en alphalinoléique (ALA). Les essais de prévention secondaire avec des oméga 3 à longue chaîne ont confirmé ces résultats mais les essais de conseils nutritionnels favorisant la consommation d'ALA ne sont qu'indicatifs. Il n'existe guère « d'évidence » en faveur du rôle des oméga sur le développement quantitatif de l'athérome alors que leur effet protecteur sur la vulnérabilité cardiaque aux arythmies est bien établie. Ces données expérimentales et cliniques fournissent une base biologique à la relation observée entre un apport augmenté de poisson ou d'oméga 3 et un risque abaissé de mort subite dans plusieurs études de cohortes.

Summary : Dietary intake of omega 3 fatty acids has various biological effects in humans, especially concerning the development of cardiovascular diseases (thrombosis, lipid metabolism, inflammation...). From the enormous existing epidemiological literature, the protective effect of fatty fish consumption or long chain omega 3 intake on cardiovascular and coronary mortality can be inferred but not on non fatal myocardial infarction. Some indication is available in the same direction for alphalinolenic intake (ALA). Secondary prevention trials with long chain omega 3 have confirmed these results but dietary counselling trials with high ALA intake are only indicative. No clear evidence is available in favour of a role of omega 3 acids on quantitative atherosclerosis development whereas their protective effect against cardiac vulnerability to arrhythmias is now well documented. These experimental and clinical data give a firm basis to the now repeatedly observed relationship between higher fish or omega-3 intake and lower risk of sudden death in cohort studies.

Mots-clés : épidémiologie, essais de prévention, consommation de poisson, acides gras oméga 3, maladies cardiovasculaires, athérosclérose, arythmies, mort subite

Keywords : epidemiology, preventive trials, fish consumption, omega 3 fatty acids, cardiovascular diseases, atherosclerosis, arrhythmias, sudden death

ARTICLE

On ne peut pas commencer une revue sur ce sujet sans rappeler le rôle historique, d'ailleurs plus que scientifique, qu'ont joué les observations effectuées chez les Esquimaux dès la fin des années 70 et qui ont largement été confirmées depuis. Le *tableau 1* montre la relation entre l'apport en oméga 3 longue chaîne et la maladie coronaire entre les populations de trois régions canadiennes selon des données publiées en 2001 [1].

Tableau 1. *Consommation de poisson, acides gras oméga 3 et décès coronariens au Canada*

	Québec Ville	James Bay Cree	Nunavik Inuit
Consom. de poisson (g/j)	15	60	131
EPA+DHA phosphol. (%)	1,7	3,5	6,8
Décès coronariens (/10 ⁵ /an)	140	93	66

Les Esquimaux comme vous le savez meurent hélas prématurément et ne constituent donc pas un modèle de population bien intéressant sur le plan de la santé publique. Mais ces observations ont historiquement joué un grand rôle, et la question des oméga 3 a explosé dans les années 80 dans la littérature internationale. Je présenterai rapidement ce qu'un épidémiologiste peut retenir de la connaissance des effets biologiques des apports en oméga 3, tout au moins de ceux qui peuvent être impliqués dans la genèse des maladies cardio-ischémiques. Il n'est plus possible aujourd'hui de parler des cancers en général ou de parler des maladies cardiovasculaires en général. On sait que ces maladies sont très hétérogènes et que les effets induits par l'alimentation n'ont aucune raison d'être des effets ubiquitaires sur tous les mécanismes qui entrent en jeu. Cette époque d'une épidémiologie un peu rapide, empressée de conclure sous la forme d'affirmations du type « ceci protège, cela ne protège pas », il faut souhaiter qu'elle se termine le plus rapidement possible et que l'on précise mieux de quelle physiopathologie on parle parce que les résultats risquent d'être en fait très différents selon les cas.

La protection des Esquimaux semble concerner un problème de thrombose. On peut parler de l'effet antiagrégant des oméga 3, de l'allongement du temps de saignement qu'ils induisent, concepts assez anciens mais qui indiquent clairement qu'ils ont des conséquences dans le domaine de la thrombose. Parlons des lipides pour rappeler certains aspects qui permettront peut être de mieux interpréter les données épidémiologiques. L'effet majeur des apports en acides gras oméga 3 est une réduction des triglycérides à jeun et post-prandiaux. J'y ajoute la réduction des acides gras libres circulants dont nous aurons à reparler. Vis à vis de certains paramètres les oméga 3 n'ont pas d'effet ou bien un effet variable. C'est le cas du LDL cholestérol, qui, rappelons-le, joue un rôle essentiel dans le développement de l'athérome. L'apport en oméga 3 modifie peu le taux de LDL et certains auteurs signalent même une possible élévation. En revanche, il est manifeste que des modifications du rythme cardiaque, sont en relation avec l'apport en oméga 3 et plusieurs travaux montrent qu'il peut entraîner une réduction de la vulnérabilité cardiaque aux arythmies. Pour certains travaux sur modèles animaux mais aussi des travaux cliniques, il semble que cette réduction de la vulnérabilité

ne soit pas spécifique des oméga 3 à longue chaîne mais puisse concerner aussi l'alphalinoléique (ALA).

Ce résumé des effets biologiques des oméga 3 est évidemment simpliste. D'autres domaines sont également concernés et citons tout de même :

– l'inflammation : ce sujet est de plus en plus souvent abordé dans le domaine de la pathologie ischémique (l'équilibre oméga 3/oméga 6 y est évidemment essentiel) ;

– la fonction endothéliale, la vasodilatation et l'interaction endothélium-leucocytes qui vraisemblablement jouent un rôle dans les phénomènes très initiaux de l'athérosclérose. Après ce petit rappel de grands effets, nous allons essayer de tirer quelques enseignements de l'énorme littérature qui existe sur le plan épidémiologique dans le domaine du rôle des oméga 3 en pathologie cardiovasculaire. Avant de parler des études d'expérimentation chez l'Homme, nous traiterons des études épidémiologiques d'observation. Ne voulant pas faire une liste de tout ce qui a été fait, nous prendrons donc position. Mon impression est qu'un abaissement du « risque cardiovasculaire » est observé chez les sujets consommant plus de poisson ou plus d'oméga 3 à longue chaîne, ou ayant des taux tissulaires plus élevés en oméga 3 à longue chaîne. Cependant, il apparaît rapidement que ces relations sont inconstantes, en particulier selon les populations. En fonction de leurs habitudes culturelles ou alimentaires, les populations semblent répondre de manière différente (sans parler des individus !), en particulier selon la pathologie à laquelle on s'intéresse.

Il est classique de dire que l'on observe plus facilement une relation dans les pays où la consommation de poisson est relativement faible. Ainsi dans les pays comme le Danemark ou dans le Pacifique, où le poisson constitue une part importante de l'apport alimentaire, les résultats ont souvent été négatifs. Il y a des exceptions de taille comme les Pays-Bas ou les États-Unis. Rappelons que les États-Unis ont fait de gros efforts sur le plan de la recherche épidémiologique en matière de nutrition dans les 20 dernières années. Des études faites à Boston notamment, et portant sur des dizaines de milliers de sujets, ont permis de dégager un grand nombre de résultats. La Physician Health Study [2] (étude des professionnels de santé) a cherché à établir une relation entre la consommation de poisson et un certain nombre d'évènements cardiovasculaires classiquement définis. En fait, c'est plutôt une absence de relation qui se dégage des résultats. L'infarctus non fatal recouvre en général des infarctus non compliqués. Par contre dans le cas du décès coronaire, vraisemblablement le cœur s'est arrêté soit parce que l'infarctus était massif soit parce que des phénomènes rythmiques se sont manifestés. Comme il est classique d'ajouter les évènements fatals aux évènements non fatals, l'indicateur obtenu est fort hétérogène. Prenons le cas des études de cohortes bien connues des spécialistes, l'une faite à Boston chez les infirmières [3] l'autre la Cardiovascular Heath Study [4] qui a concerné des personnes plus âgées. Les risques relatifs de décès coronaires varient avec les habitudes de consommation de poisson dans les deux études alors que la tendance est non significative pour l'infarctus non fatal (*tableau 2*). Dans le cas de la Cardiovascular Heath Study la relation n'existe que si la consommation de poisson est restreinte aux seuls poissons « gras » (thon,...).

Tableau 2. Risques relatifs d'événements coronaires selon la consommation de poisson

	Nurses Study		Cardiovascular Health Study		
	DC Coron.	Inf non fatal	DC Coron.	DC arythmique	Inf. non fatal
< 1/semaine	1	1	1	1	1
1/semaine	0,72	0,84	0,87	0,87	0,78
> 1/semaine	0,71	0,83	0,56	0,44	0,78
	p = 0,01	NS	p = 0,002	p = 0,001	NS

L'étude des Seven Countries [5] a joué un grand rôle dans l'histoire de l'épidémiologie cardiovasculaire. A partir de petites cohortes très bien étudiées sur le plan de leur alimentation, les auteurs ont observé que les consommateurs de poissons gras en Finlande, en Italie et aux Pays-Bas ont un risque significativement abaissé de décès coronaire. La Cardiovascular Health Study [6] a réalisé des mesures d'acides gras à partir de cas et de témoins pris dans la cohorte. Les risques relatifs associés à un écart-type de chaque acide gras mesuré dans les phospholipides plasmatiques ont été calculés. On retrouve la séparation entre décès coronaires et infarctus non fatals. Pour la somme EPA+DHA, le risque de décès coronaire est très fortement abaissé et pas celui d'infarctus. Pour l'ALA, il existe aussi un risque de décès abaissé mais à la limite de la signification statistique et aucune relation avec l'infarctus. Deux mots sur les accidents vasculaires cérébraux, qui sont importants bien que ne relevant pas *stricto sensu* de la pathologie cardiovasculaire. Des résultats comparables ont été obtenus dans la cohorte Health Professionals [7] et la cohorte des infirmières [8] : aucune relation n'est observée entre la fréquence de consommation de poisson et l'accident vasculaire hémorragique alors qu'un effet protecteur semble présent dans le cas de l'accident thrombotique.

Que se passe-t-il chez des sujets déjà coronariens ? Des résultats exactement du même type que ceux des études faites dans des populations asymptomatiques ont été observés. Dans une étude de sujets coronariens en Finlande [9], les taux des acides gras mesurés dans les esters de cholestérol ont été répartis en tertiles. Il existe pour les trois acides gras, EPA, ALA et DHA, une réduction significative du risque de décès coronaire avec les tertiles de leur distribution. On trouve le même type de résultat avec l'apport en ALA, qu'avec les oméga 3 à longue chaîne. Un certain nombre d'études cas-témoins concernant l'apport en ALA, et en particulier le taux d'ALA du tissu adipeux, ont été publiées. Les cas par définition ont survécu et les décès coronaires ne sont donc pas inclus dans ces études. L'étude multicentrique EURAMIC [10] n'a pas trouvé de relation claire bien que la tendance était une diminution du risque avec le taux d'ALA du tissu adipeux. Récemment, une étude de même taille environ, conduite au Costa-Rica, trouve une protection tout à fait nette liée à l'augmentation du taux d'ALA [11]. Les résultats des études de prévention secondaire sont compatibles avec ceux de l'épidémiologie d'observation. La plus ancienne est l'étude DART [12], une étude de conseil de consommation de poisson chez des sujets ayant fait un infarctus. Les risques relatifs y sont de 0,73 pour la mortalité totale, mais ce qui est très net c'est la relation avec la mortalité coronaire : 0,68.

L'infarctus non fatal, une fois de plus ne semble pas associé à l'apport supplémentaire de poisson. Ces résultats sont tout à fait dans la ligne de ce que l'observation nous indique. L'étude GISSI [13], bien connue, est une importante étude italienne portant sur 10 000 cas d'infarctus du myocarde, 5 000 avec un apport en huile de poisson (1 g/j), l'autre moitié recevant un placebo. Après un suivi de 3 à 5 ans, on retrouve un risque relatif significatif pour le décès cardio-vasculaire (0,78) mais qui passe à 0,89 lorsqu'on inclut l'infarctus. Pour la première fois le critère de mort subite apparaît dans les résultats et le risque relatif dans le groupe intervention est de 0,74. L'étude lyonnaise de Renaud et de Lorgeril [14], une intervention nutritionnelle avec un suivi de deux ans, montre des bénéfices supérieurs à tout ce qui a été observé par ailleurs et qui semblent concerner également tous les critères cardiovasculaires. Les effets sont néanmoins statistiquement significatifs. L'intervention nutritionnelle était complexe puisque multifactorielle et le rôle propre de la margarine enrichie en ALA dans ces résultats peut être discuté. Il eût été très intéressant de reproduire ces résultats dans un autre essai mais cela semble-t-il n'a pas été réalisé. Des résultats un peu du même type que ceux de Renaud ont été obtenus par Singh [15]. On donne un régime riche en fruits, en légumes et en céréales aux sujets du groupe expérimental dont le taux moyen d'apport en ALA passe de 0,7 à 1,8 g/j. Il est probable qu'avec un régime riche en fruits, légumes et céréales, bien d'autres choses sont modifiées qui font que, là aussi, l'implication causale est difficile à établir. Je ferai une autre remarque sur les témoins : si l'on regarde de près cette étude, les sujets du groupe témoin ont été mis au régime du National Cholestérol Programme Step 1, c'est-à-dire une baisse de l'apport en lipides totaux, une augmentation des poly-insaturés et une diminution des saturés. Bizarrement dans l'étude, l'alimentation des témoins n'a pas bougé alors qu'il y a eu une baisse du cholestérol dans le groupe intervention, ce qui est logique avec des apports en poly-insaturés augmentés, ce qui n'était pas le cas dans l'étude de Lyon. Vraisemblablement en dehors de l'effet oméga 3, on observe ici un peu de l'effet classique obtenu lorsque l'on baisse les saturés et que l'on augmente les poly-insaturés, on peut alors s'attendre à un bénéfice coronaire qui devrait concerner l'infarctus. Or l'infarctus non fatal a été effectivement significativement réduit dans cette étude.

A-t-on des idées sur la relation directe entre les quantités d'oméga 3 consommés ou les taux mesurés chez les individus, et leur degré d'athérome ? Nous avons mesuré les AG des phospholipides des érythrocytes dans la population des volontaires de l'étude EVA à Nantes où l'on a réalisé des mesures non invasives de l'athérome, mesure de l'épaisseur de l'intima-media et détection des plaques d'athérome au niveau de la carotide, et leur évolution durant 4 ans. Aucune relation n'a été trouvée entre ces paramètres et les taux d'AG (résultats non publiés).

Un certain nombre d'essais cliniques ont été réalisés dans le but de rechercher une relation entre la régression ou la progression mesurées par angiographie de l'athérome coronaire, après traitement avec de l'huile de poisson. Ces études conduites dans la période 95-97, concluent à une absence d'effet sur la régression de l'athérome [16]. En revanche, une étude très récente [17] montre que les plaques d'athérome sous traitement par l'huile de poisson pourraient avoir un certain nombre de caractéristiques bénéfiques, et notamment une meilleure stabilité.

S'il était confirmé que les propriétés des plaques d'athérome sont différentes selon l'importance des apports en oméga 3, ceci pourrait contribuer à l'interprétation des observations épidémiologiques puisque l'instabilité des plaques devrait être associée à un risque léthal plus élevé.

L'équipe de Siscovick à Seattle s'est intéressée, dès 1995, à la mort subite et non pas simplement à la maladie coronaire en tant que telle. On sait qu'environ 40 % des décès cardiovasculaires ont lieu très rapidement, avant l'arrivée en soins intensifs à l'hôpital et que cette pathologie par définition échappe à l'activité médicale hospitalière. Il y a vraisemblablement dans la mort rapide inexplicée des facteurs de risques spécifiques par rapport à la pathologie coronaire *stricto sensu*, comme l'infarctus du myocarde. Un registre des cas de mort subite dans la ville de Seattle a été organisé. Y sont mentionnés des renseignements sur ces décès à partir d'un travail complexe d'enquête auprès des familles. L'équipe a réussi ainsi à comparer 330 cas de mort subite, avec des témoins, en interrogeant les proches pour savoir comment vivaient les cas [18]. Elle a pu avoir ainsi une idée de leur apport alimentaire en oméga 3 à longue chaîne. Les résultats sont tout à fait probants : pour des apports moyens allant de 1, 1.9, 5.5 à 13.7 g/mois (quartiles), le risque relatif d'arrêt cardiaque passe de 1 à 0,4 (*tableau 3*). Il y a certainement là une clé permettant de comprendre beaucoup des résultats d'observation précédents.

Tableau 3. Résultats de l'étude cas-témoins de Seattle sur les arrêts cardiaques primaires [18]

Quartiles d'apport Omega 3 longue chaîne	Apport moyen g/mois	Risque relatif
0	0	1
1	1,0	0,9
2	1,9	0,7
3	5,5	0,5
4	13,7	0,4

Alors que les premiers résultats de la Physician Health Study avaient donné des résultats négatifs, une nouvelle analyse de l'étude a été publiée en 1998 [19] réussissant cette fois-ci à étiqueter parmi les décès coronaires ceux pour lesquels les critères habituels de mort subite étaient vérifiés. Les résultats à la limite de la signification statistique vont dans le sens d'un effet bénéfique de la fréquence de consommation de poisson sur le risque de mort subite. En 2002, après avoir pu effectuer un prélèvement sanguin sur 94 cas comparés à 184 témoins [20], les auteurs ont mis en évidence dans la même étude une relation protectrice très significative des taux élevés d'oméga 3 vis à vis de la mort subite.

Un certain nombre de facteurs de risque de la mort subite sont désormais connus et l'étude Prospective Parisienne a largement contribué à leur mise en évidence [21], en particulier :

- les antécédents familiaux de mort subite qui ont une valeur prédictive spécifique de mort subite ;
- la présence de maladie coronaire au sens classique du terme ;
- la présence d'un diabète et particulièrement de modifications biologiques associées au diabète ;

- un taux élevé d'acides gras libres circulants, souvent associé à une élévation de la triglycéridémie ;
- une fréquence cardiaque de repos élevée et une variabilité sinusale diminuée. Or, parmi les effets biologiques de la consommation de poisson (ou d'huile de poisson), on retrouve trois de ces facteurs, puisque la consommation de poisson diminue les taux d'AGL circulants, abaisse la fréquence cardiaque et améliore la variabilité du système autonome. Une forte cohérence de l'ensemble de ces résultats doit être notée.

Conclusion

Un apport augmenté en oméga 3 à longue chaîne et vraisemblablement en ALA est un facteur de protection du décès cardiovasculaire, et plus particulièrement de la mort subite chez les sujets coronariens ou non.

Cette association est compatible en particulier avec une diminution de la vulnérabilité cardiaque aux arythmies résultant d'effets biologiques multiples et complexes.

Les acides gras oméga 3 dans l'étiologie de la maladie coronaire *stricto sensu* apparaissent comme ayant un effet plus limité sur le plan épidémiologique : il n'est pas clair qu'ils interviennent dans l'évolution de la plaque d'athérome. En particulier ces AG ne semblent pas spécifiquement intervenir dans le développement quantitatif des lésions d'athérome des gros troncs artériels. De nouvelles évaluations expérimentales des bénéfices d'une supplémentation en oméga 3 à longue chaîne dans le pronostic des sujets ayant fait un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire ischémique sont nécessaires (en France, l'étude SULFOLOM 3).

Actuellement, il ne semble cependant guère envisageable d'entreprendre un essai de prévention primaire concernant les apports en ALA, essai qui demanderait des moyens considérables.

RÉFÉRENCES

1. DEWAILLY E, BLANCHET C, GINGRAS S *et al.* Cardiovascular disease risk factors and n-3 fatty acid status in the adult population of James Bay Cree. *Am J Clin Nutr* 2002 ; 76 : 85-92.
2. MORRIS MC, MANSON JAE, ROSNER B *et al.* Fish consumption and cardiovascular disease in the Physician's Health Study : a prospective study. *Am J Epidemiol* 1995 ; 142 : 166-75.
3. 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 : 1815-21.
4. MOZAFFARIAN D, LEMAITRE RN, KULLER LH *et al.* Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed. The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003 ; 107 : 1372-7.
5. OOMEN CM, FESKENS EJM, RäsÄNEN L *et al.* Fish consumption and coronary heart disease mortality in Finland, Italy and the Netherlands. *Am J Epidemiol* 2000 ; 151 : 999-1006.
6. LEMAITRE RN, KING IB, MOZAFFARIAN D *et al.* n-3 polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease and non fatal myocardial infarction in older adults : the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr* 2003 ; 77 : 319-25.

7. HE K, RIMM EB, MERCHANT A *et al.* Fish consumption and risk of stroke in men. *JAMA* 2002 ; 288 : 3130-6.
8. 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 : 304-12.
9. ERKKILÄ AT, LEHTO S, PYÖRÄLÄ K *et al.* n-3 fatty acids and 5-yr risks of death and cardiovascular disease events in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 2003 ; 78 : 65-71.
10. GUALLAR E, ARO A, JIMENEZ J *et al.* Omega-3 fatty acids in adipose tissue and risk of myocardial infarction. The Euramic Study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1999 ; 19 : 1111-8.
11. BAYLIN A, KABAGAMBE EK, ASCHERIO A *et al.* Adipose tissue alpha linolenic acid and non fatal acute myocardial infarction in Costa Rica. *Circulation* 2003 ; 107 : 1586-91.
12. 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 ; ii : 757-61.
13. 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 : 447-55.
14. DE LORGERIL M, RENAUD S, MAMELLE N *et al.* Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994 ; 343 : 1454-9.
15. SINGH RB, DUBNOV G, NIAZ MA *et al.* Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study) : a randomized single-blind trial. *Lancet* 2002 ; 360 : 1455-61.
16. VON SCHACKY C, ANGERER P, KOTHNY W *et al.* The effect of dietary omega 3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized double-blind placebo controlled trial. *Ann Int Med* 1999 ; 130 : 554-62.
17. THIES F, GARRY JMC, YAQOOB P *et al.* Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques : a randomized controlled trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 477-85.
18. SISCOVICK DS, RAGHNUNATHAN TE, KING I *et al.* Dietary intake and cell membrane levels of long chain n-3 polyunsaturated fatty acid and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995 ; 274 : 1363-7.
19. ALBERT CM, HENNEKENS CH, O DONNELL J *et al.* Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998 ; 279 : 23-8.
20. ALBERT CM, CAMPOS MPH, 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 : 1113-8.
21. JOUVEN X, DESNOS M, GUEROT C *et al.* Predicting sudden death in the population : the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999 ; 99 : 1978-83. n