



**PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES
COMITÉ DU CODEX SUR L'HYGIÈNE ALIMENTAIRE
Trente-septième session**

Bad Soden am Taunus, Allemagne, 23-27 novembre 2015

**AVANT-PROJET SUR UNE VNR-MNT POUR LES ACIDES GRAS OMÉGA 3 À LONGUE CHAÎNE BASÉS
SUR L'EPA ET LE DHA**

Préparé par le groupe de travail électronique présidé par le Chili et la Fédération de Russie

(à l'étape 3)

Les gouvernements et les organisations internationales intéressées sont invités à émettre des observations à l'étape 3 sur l'avant-projet de VNR-MNT présenté à l'annexe I, et à les envoyer par écrit, conformément à la Procédure pour l'élaboration des normes Codex et textes apparentés (voir *Manuel de procédure de la Commission du Codex Alimentarius*), au : Secrétariat allemand du CCNFSDU, e-mail : ccnfdsu@bmel.bund.de, avec copie au Secrétariat de la Commission du Codex Alimentarius, Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires, FAO, Rome, Italie, e-mail codex@fao.org **avant le 30 octobre 2015**.

Format de présentation des observations : Afin de faciliter la compilation des observations et de préparer un document plus utile, les membres et les observateurs qui ne le font pas encore sont invités à soumettre leurs observations dans le format décrit en annexe au présent document.

1. GÉNÉRALITÉS

Principales questions, importance et calendrier des travaux

1. En juillet 2015, la 38^e session de la Commission du Codex Alimentarius (CAC38) a approuvé de nouveaux travaux sur une valeur nutritionnelle de référence (VNR) pour les acides gras oméga 3 basés sur l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) concernant la population générale, à des fins d'étiquetage en relation avec le risque de maladies non transmissibles (MNT), en vue d'une inclusion au point 3.4.4.2 des *Directives concernant l'étiquetage nutritionnel* (CAC/GL 2-1985), comme l'a proposé la 36^e session du CCNFSDU (CCNFSDU36).

2. Ces travaux représenteront une contribution importante à la mise en œuvre de la Stratégie mondiale de l'OMS sur l'alimentation, l'activité physique et la santé (Stratégie mondiale) (résolution WHA 57.17), comme moyen de réduire le fardeau mondial que représentent les MNT liées au régime alimentaire. Ils correspondent aux objectifs stratégiques suivants du Codex dans le cadre du Plan stratégique 2014-2019 du Codex :

Objectif stratégique 1 : Établir des normes internationales régissant les aliments qui traitent des enjeux actuels et émergents relatifs aux aliments.

Objectif stratégique 2 : Veiller à l'application cohérente des principes de l'analyse des risques et des avis scientifiques.

3. L'établissement d'une VNR-MNT pour l'EPA et le DHA va compléter la VNR-MNT existante pour les niveaux d'apport qui ne doivent pas dépasser 20 g d'acides gras saturés et 2 000 mg pour le sodium, et un niveau d'apport de 3 500 mg à atteindre pour le potassium.

Conduite du groupe de travail électronique

4. À sa 36^e session, le CCNFSDU est convenu de mettre en place un groupe de travail électronique (GT électronique) coprésidé par la Fédération de Russie et le Chili et travaillant en anglais et en espagnol, avec le mandat suivant :

- Évaluer les preuves scientifiques les plus récentes conformément aux Principes généraux.
- Formuler des recommandations pour l'établissement d'une VNR-MNT potentielle pour le total des acides gras oméga 3 DHA et EPA, conformément aux Principes généraux pour l'établissement de VNR-MNT figurant en annexe aux *Directives concernant l'étiquetage nutritionnel* (CAC/GL 2-1985).

5. En février 2015, les pays membres du Codex (MC) et les observateurs (OC) ont été invités à participer à ce groupe de travail électronique. Les trente-trois (33) membres participant au GT électronique sont cités dans la note de bas de page¹. En avril 2015, les coprésidents ont transmis un document de consultation aux membres du GT électronique. Douze MC et six OC ont répondu à la consultation en formulant des observations. En juillet 2015, un deuxième document de consultation a été distribué. Dix MC et quatre OC ont répondu à la deuxième consultation.

6. La Fédération de Russie et le Chili souhaitent exprimer leur gratitude envers les participants au GT électronique qui ont transmis des observations et pris part aux discussions. Ces observations ont été examinées dans le cadre de la préparation de ce rapport et ont soulevé des questions importantes pour discussion au sein du Comité.

PROPOSITION DE VNR-MNT POUR L'EPA ET LE DHA

Application des Principes généraux (PG) pour l'établissement de VNR pour la population générale

3.1 Choix de sources de données appropriées pour établir les VNR

PG 3.1.1

Le PG 3.1.1 stipule : « *Il convient de tenir compte des valeurs de référence pour l'apport journalier pertinentes de la FAO/OMS basées sur de récentes révisions des données scientifiques comme sources primaires pour établir les VNR* ».

7. Le GT électronique était invité à examiner trois consultations mixtes d'experts FAO/OMS :

- Organisation mondiale de la Santé (2003), Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur le régime alimentaire, la nutrition et la prévention des maladies chroniques (Genève, Suisse). Série des rapports techniques n° 916.
- Organisation mondiale de la Santé (2010), Graisses et acides gras dans l'alimentation humaine. Rapport d'une consultation d'experts (Genève, Suisse). Série des rapports techniques n° 91.
- Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur les risques et bénéfices de la consommation de poisson, 25-29 janvier 2010, Rome. Rapport de la FAO sur la pêche et l'aquaculture n° 978. FIPM/R978 (En), ISSN 2070-6987.

Tous les MC et OC ayant répondu ont accepté l'inclusion de ces trois consultations d'experts. (Voir annexe II pour les résumés.)

PG 3.1.2

Le PG 3.1.2 stipule : « *Les valeurs de référence pour l'apport journalier pertinentes reflétant des évaluations indépendantes récentes des données scientifiques émanant d'organismes scientifiques compétents reconnus autres que la FAO/OMS pourraient aussi être prises en compte. La priorité absolue devrait être accordée aux valeurs pour lesquelles les preuves ont été évaluées au moyen d'un examen systématique* ».

8. Aux fins de l'établissement d'une VNR-MNT, un organisme scientifique compétent reconnu (OSCR) autre que la FAO et/ou l'OMS désigne, selon la définition de travail, un organisme soutenu par une ou plusieurs autorités compétentes nationales et/ou régionales, qui fournit sur demande un avis scientifique compétent indépendant et transparent² sur les valeurs de référence pour l'apport journalier par l'intermédiaire d'une évaluation primaire³ des données scientifiques, et pour lesquelles un tel avis est reconnu à travers son utilisation dans l'élaboration de politiques dans un ou plusieurs pays.

9. Le GT électronique était invité à indiquer quels OSCR acceptés répondent à tous les critères de la définition des OSCR. La liste des OSCR acceptés est la suivante :

¹ Pays membres du Codex (MC) : Allemagne, Argentine, Australie, Canada, Chili, Chine, Équateur, États-Unis d'Amérique, Grèce, Irlande, Japon, Luxembourg, Mexique, Nouvelle-Zélande, Norvège, Pays-Bas, Pérou, Russie, Singapour, Suède, Thaïlande, Union européenne.

Observateurs du Codex (OC) : Council for Responsible Nutrition (CRN) USA, Federation of European Speciality Food Ingredients Industries (ELC), Food Drink Europe, Alliance internationale des syndicats de la diététique et des compléments alimentaires (IADSA), Fédération internationale des industries des aliments diététiques (ISDI), Global Organisation for EPA and DHA Omega-3 (GOED), IFFO - The Marine Ingredients Organisation, The Early Nutrition Academy, The International Council of Grocery Manufacturers Association (ICGMA), FEDOIL.

² En mentionnant des avis scientifiques transparents, le Comité pourra avoir accès aux informations prises en compte par un OSCR dans le cadre de l'établissement d'une valeur de référence pour l'apport journalier afin de comprendre comment la valeur en question a été déterminée.

³ L'évaluation primaire implique un examen et une interprétation des données scientifiques afin d'élaborer des valeurs de référence pour l'apport journalier, plutôt que de reprendre l'avis d'un autre OSCR.

- Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA)
- National Institute of Health and Nutrition, Japon
- Conseil nordique des ministres / Comité scientifique norvégien

L'annexe III comprend une synthèse des OSCR désignés proposés et des principaux éléments de leurs travaux concernant l'apport en EPA et en DHA.

Plusieurs MC et OC ont identifié d'autres sources d'information scientifique. Un examen détaillé des méta-analyses publiées depuis 2012 figure aux paragraphes 30 à 39. Malgré l'émergence de preuves convaincantes en faveur du rôle positif des acides gras oméga 3 dans la réduction du risque de maladie cardiovasculaire, les coprésidents proposent de cibler leur attention sur les OSCR déjà acceptés par le CCNFSDU et désignés par le GT électronique.

PG 3.1.3

« Les valeurs de référence pour l'apport journalier devraient refléter les recommandations d'apport pour une population en bonne santé. »

10. Les consultations mixtes d'experts FAO/OMS de 2010 ont mis au jour des preuves convaincantes montrant qu'une consommation modérée de poissons gras fait baisser la mortalité par cardiopathie coronarienne au sein de la population générale. Ces rapports ne font pas de distinction entre la force probante des données pour la prévention primaire et secondaire et il est conclu que la totalité des preuves est convaincante en ce qui concerne l'effet de réduction du risque de l'EPA et du DHA sur les cardiopathies coronariennes. Il est difficile d'établir une distinction entre prévention primaire chez des adultes en bonne santé et prévention primaire au sein des groupes à risque élevé, ainsi que pour les groupes mixtes d'individus éligibles aussi bien à une prévention primaire que secondaire des maladies cardiovasculaires et des cardiopathies coronariennes ; cette distinction dépend de la définition de l'auteur dans chaque étude (Nestel *et al.* 2015). S'agissant de la réduction du risque de cardiopathie coronarienne et de mort subite d'origine cardiaque, il est noté que la pathophysiologie des maladies cardiovasculaires est identique, que ce soit pour une première attaque cardiaque ou une deuxième (Nestel P, *et al.* 2015). En lien avec la prévention primaire et secondaire, un MC note que la VNR-MNT pour le potassium a été approuvée par le CCNFSDU sur la base de son effet positif uniquement chez les individus déjà atteint d'hypertension, et que cette maladie est suffisamment prévalente pour avoir un effet négatif sur la santé publique. Par conséquent, compte tenu de ce précédent, les coprésidents jugent acceptables les preuves de prévention primaire et secondaire dans l'établissement d'une VNR-MNT pour l'EPA et le DHA pour la population générale.

11. Les recommandations d'apport de l'OMS/FAO et des OSCR désignés sont résumées dans le tableau ci-après.

Tableau. Apports alimentaires recommandés par l'OMS/FAO et les OSCR désignés pour les acides gras oméga 3 en relation avec la réduction du risque de survenance de maladie cardiovasculaire

OSCR	Recommandation	Remarque
Organisation mondiale de la Santé (2010), Graisses et acides gras dans l'alimentation humaine, Rapport d'une consultation d'experts (Genève, Suisse). Série des rapports techniques n° 91. http://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/fatsandfattyacids_humannutrition/en/	250 mg/jour d'EPA plus DHA	Pour les hommes adultes et les femmes adultes qui ne sont ni enceintes, ni allaitantes, sur la base de données probantes convaincantes d'une réduction du risque de survenance fatale de cardiopathie coronarienne.
Autorité européenne de sécurité des aliments, 2010 <i>EFSA J</i> 2010 ; 8 (3) : 1461.	250 mg/jour d'EPA plus DHA	Apport adéquat chez les adultes au regard des bénéfices cardiovasculaires, suffisant pour une prévention primaire des maladies cardiovasculaires chez des sujets en bonne santé.
National Institute of Health and Nutrition, Japon / Ministère de la Santé et des Affaires sociales, 2010 Dietary Reference Intakes for Japanese 2010: Fat, J.Nutr.	900 mg/jour d'EPA plus DHA (sans tenir compte de l'apport basal d'ALA)	Pour les adultes de plus de 18 ans, <u>seuil inférieur de l'objectif alimentaire pour la prévention des maladies mortelles</u> sur la base des conclusions selon lesquelles un apport élevé en EPA et DHA réduit l'incidence des maladies coronariennes.

Sci Vitaminol, 59 , S44-S52 , 2013 https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv/59/Supplement/59_S44/article		
Comité scientifique norvégien pour la sécurité alimentaire / Conseil nordique des ministres, 2011 Evaluation of negative and positive health effects of n-3 fatty acids as constituents of food supplements and fortified foods, Opinion of the Steering Committee of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety, 2011 http://www.vkm.no/dav/c7a41adb79.pdf	0,25 g à 0,5 g d'EPA et de DHA par jour fait baisser le risque de mortalité par cardiopathie coronarienne et mort subite d'origine cardiaque	Les preuves montrent qu'il est possible d'obtenir des effets positifs sur la santé au sein de la population norvégienne avec l'apport d'EPA et de DHA, y compris issu de compléments alimentaires, sans aucun risque notable d'effets négatifs ou adverses pour la santé.

PG 3.2.2.1

Le PG 3.2.2.1 stipule que les critères suivants devraient être pris en compte pour la sélection des éléments nutritifs pour l'établissement des VNR-MNT :

« des preuves scientifiques pertinentes convaincantes⁴/généralement acceptées⁵ ou le niveau de preuves équivalent selon la classification GRADE⁶ pour la relation entre un élément nutritif et le risque de maladie non transmissible, qui incluent des biomarqueurs validés pour le risque de maladie, pour au moins un segment majeur de la population (par exemple les adultes).

l'importance en matière de santé publique de la relation ou des relations entre les éléments nutritifs et le risque de maladies non transmissibles au sein des pays membres du Codex. »

12. Le GT électronique a été invité à préciser si le premier critère du PG 3.2.2.1 était rempli pour les AGPI à longue chaîne EPA + DHA.

13. Le mandat visé dans le document de projet pour les nouveaux travaux indique que des données scientifiques solides permettent de déduire un bénéfice de prévention primaire pour les acides gras oméga 3 basés sur l'EPA et le DHA en lien avec la santé cardiovasculaire pour la population générale. Le premier document de consultation demandait au GT électronique d'examiner les bénéfices suivants : réduction primaire du risque de décès par cardiopathie coronarienne et de mort subite d'origine cardiaque, et autres bénéfices cardiovasculaires. Tous les participants admettent qu'il faudrait uniquement se concentrer sur les bénéfices cardiovasculaires de la combinaison EPA + DHA pour la population générale. Cependant, plusieurs MC observent que les termes « bénéfices cardiovasculaires » sont trop vagues et, sur la base des rapports de la FAO/OMS de 2010 et de l'avis scientifique de l'EFSA de 2010, la conclusion suivante est proposée pour ces nouveaux travaux :

« RÉDUCTION DU RISQUE DE MORTALITÉ PAR CARDIOPATHIE CORONARIENNE / SURVENANCE FATALE DE CARDIOPATHIE CORONARIENNE »

14. Les membres du GT électronique étaient invités à examiner si toutes les preuves disponibles sont convaincantes / généralement acceptées pour le bénéfice décrit en caractères gras au paragraphe 14. Les coprésidents ont également demandé aux membres du GT électronique d'envoyer toute information ou preuve supplémentaire s'ajoutant à celles déjà fournies dans le document de consultation. Les sources jugées pertinentes par le GT électronique pour ces travaux sont indiquées dans la dernière section du rapport.

15. Lors de la première consultation, 11 MC et 6 OC ont conclu que la totalité des données scientifiques disponibles et leur force probante sont convaincantes et généralement acceptées. Ces évaluations sont principalement fondées sur les conclusions des consultations d'experts FAO/OMS de 2008 et surtout de

⁴ Au moment de l'élaboration de ces principes directeurs, la définition et les critères afférents aux « preuves convaincantes » provenaient du rapport de la FAO/OMS intitulé « Régime alimentaire, nutrition et prévention des maladies chroniques » (Série des rapports techniques de l'OMS n° 96, OMS, 2003).

⁵ Dans les Principes généraux, les termes preuves convaincantes/généralement acceptées sont considérés comme étant synonymes.

⁶ Comité d'évaluation des directives de l'OMS, Manuel OMS d'élaboration des directives. Genève : OMS, 2012.

2010, ainsi que sur l'avis scientifique de 2010 de l'EFSA et les Apports de référence journaliers pour les Japonais de 2010.

16. Il ressort de la majorité des réponses aux deux documents de consultation provenant des MC et des OC un consensus général selon lequel la totalité des preuves sont convaincantes ou généralement acceptées. Cependant, cinq MC estiment que les preuves sont insuffisantes pour répondre au critère énoncé dans le Principe général 3.2.2.1.

17. Trois MC laissent entendre que les preuves actuellement disponibles issues d'études de cohorte prospective sont largement fondées sur la consommation de poisson, et non sur la combinaison EPA + DHA à elle seule. En l'espèce, une directive en faveur de la consommation de poissons riches en AGPI oméga 3 telle que visée par l'OMS/FAO en 2010 va dans le sens des preuves. L'extrapolation de ces preuves vers l'EPA + le DHA exclusivement a été jugée non cohérente avec les preuves disponibles.

18. Les coprésidents souhaitent faire remarquer que la consultation mixte d'experts FAO/OMS a constaté que la consommation de poisson fait baisser la mortalité par cardiopathie coronarienne dans la population générale. La conclusion indique qu'une consommation modérée de poissons gras (une ou deux portions par semaine) apporterait un maximum de bénéfices (deux portions apportent environ 250 mg d'EPA + DHA, mais les risques sont diminués avec n'importe quel niveau de consommation de poisson évalué (jusqu'à sept portions de 100 g par semaine)).

19. Les apports alimentaires de poisson et de poisson gras ne sont pas suffisants pour obtenir les quantités d'EPA + DHA requises pour les effets bénéfiques. À l'échelle mondiale, les apports en AGPI à longue chaîne oméga 3 sont généralement faibles. Il existe une abondance de preuves montrant que les gens devraient consommer des poissons gras au moins deux fois par semaine pour atteindre des quantités adéquates d'EPA + DHA pour les bénéfices entraînant une réduction du risque de mortalité par cardiopathie coronarienne. Le rapport australien de 2006 du NHMRC sur les VNR observe qu'il y a eu une augmentation exponentielle des publications concernant les bénéfices pour la santé des AGPI oméga 3, en particulier les oméga 3 à longue chaîne EPA, DPA et DHA, et les preuves les plus solides concernent la réduction du risque de maladie cardiovasculaire avec l'EPA et le DHA. Le rapport note également qu'il est de plus en plus courant d'évoquer les résultats d'études épidémiologiques sur les estimations d'apports en EPA et DHA ou sur les niveaux d'EPA et de DHA plasmatique ou érythrocytaire dans chaque catégorie de population. Le rapport du NHMRC de 2006 inclut des références confirmant les observations selon lesquelles il existe une relation inverse entre la mort subite et les niveaux d'EPA et de DHA dans le sang associés à la consommation de poisson au moins une fois par semaine (90-160 mg EPA + DHA/jour). Il comporte également une référence indiquant que la consommation de poisson enrayer la mortalité cardiovasculaire dans des quintiles d'une population vieillissante en bonne santé consommant au moins 267 mg/jour d'EPA + DHA, alors qu'une consommation de poisson pauvre en EPA + DHA n'offre aucun bénéfice. Le rapport du NHMRC conclut que, compte tenu des preuves et des apports modérés actuellement consommés en Australie et en Nouvelle-Zélande, il serait prudent d'encourager une consommation accrue d'acides gras LC n-3 (DHA, EPA et DPA).

20. Un MC observe que l'avis scientifique de l'EFSA (EFSA 2010) conclut que les preuves sont insuffisantes pour calculer un apport de référence pour la population pour l'EPA + DHA, et un apport adéquat (AI) a donc été déterminé. Les coprésidents ont jugé approprié d'inclure le paragraphe complet extrait du rapport, qui confirme que l'EFSA reconnaît les bénéfices cardiovasculaires de l'EPA + DHA, en ayant établi une quantité de 250 mg/jour, ce qui semble suffisant pour la prévention primaire des cardiopathies coronariennes chez les sujets en bonne santé.

21. Le paragraphe complet de l'avis scientifique de l'EFSA (EFSA Journal 2010 ; 8(3):1461) est formulé comme suit :

Le corps humain est capable de synthétiser l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) de l'acide alpha-linolénique. Les études d'intervention ont démontré des effets bénéfiques des acides gras polyinsaturés à longue chaîne préformés n-3 sur les facteurs de risque cardiovasculaire reconnus, comme la réduction des concentrations de triglycérides dans le plasma, l'agrégation plaquettaire et la tension artérielle. Ces effets sont observés avec des apports de 1 g par jour, bien au-dessus des niveaux associés à une diminution du risque de maladie cardiovasculaire dans les études épidémiologiques. Concernant les maladies cardiovasculaires, des études épidémiologiques prospectives et des études d'intervention alimentaire indiquent que la consommation de poissons gras ou de compléments alimentaires en acides gras polyinsaturés à longue chaîne n-3 (équivalent à une fourchette comprise entre 250 et 500 mg d'acide eicosapentaénoïque + acide docosahexaénoïque par jour) fait baisser le risque de mortalité par cardiopathie coronarienne et de mort subite d'origine cardiaque. Un apport de 250 mg par jour d'acide eicosapentaénoïque + acide docosahexaénoïque semble suffisant pour la prévention primaire chez les sujets en bonne santé. Par conséquent, et compte tenu de l'insuffisance des données disponibles pour calculer un besoin moyen, le groupe propose de définir un apport adéquat de 250 mg pour l'acide

eicosapentaénoïque + acide docosahexaénoïque pour les adultes sur la base de considérations cardiovasculaires.

22. Les coprésidents souhaitent également renvoyer à l'avis scientifique de l'EFSA sur les principes de calcul et d'application des valeurs nutritionnelles de référence (EFSA 2010, 1458), qui définit l'apport adéquat (AI) comme étant le niveau d'apport journalier moyen (médian) basé sur des approximations ou des estimations observées ou déterminées de façon expérimentale de l'apport nutritionnel, par un groupe (ou des groupes) de personnes en bonne santé apparente, et qui est supposé être adéquat. L'AI est différent du besoin moyen (BM), ce dernier étant un niveau d'apport estimé pour répondre aux besoins physiologiques ou aux exigences métaboliques chez la moitié des individus en bonne santé. Dans le contexte de la discussion sur la VNR, l'AI basé sur des considérations cardiovasculaires est étroitement lié à la VNR-MNT, alors que la valeur du BM est clairement davantage en rapport avec la VNR-B.

23. Un MC note que ces dernières années, des essais d'intervention avec des AGPI à longue chaîne oméga 3 ont lancé une tendance allant vers l'absence d'effet au regard de la prévention secondaire des cardiopathies coronariennes. Ces résultats sont troublants au regard des preuves épidémiologiques établies et convaincantes des bénéfices et des recherches menées sur les voies mécanistiques cardiovasculaires, sans oublier les études antérieures (Burr *et al.* 1989 ; GISSI-Prevenzione 1999 ; Yokoyama *et al.* 2007 ; GISSI-HF 2008).

24. Actuellement, la question clé est de savoir si la consommation indiquée d'AGPI à longue chaîne oméga 3 provenant du poisson, ou des habitudes alimentaires riches en AGPI à longue chaîne oméga 3 (mesurés via les AGPI à longue chaîne présents dans le plasma ou les globules rouges) sont associées à une baisse de l'incidence d'événements liés à des cardiopathies coronariennes dans la prévention primaire. Nestel *et al.* (août 2015) ont examiné les preuves publiées depuis 2007 et conclu que l'apport alimentaire en poisson était généralement cohérent avec une protection contre les maladies cardiaques et les AVC. Un apport supérieur en poisson est associé à des taux plus faibles d'incidents cardiaques, en plus d'une baisse des morts subites d'origine cardiaque, des AVC et des infarctus du myocarde. S'agissant de la supplémentation en AGPI à longue chaîne oméga 3, ni effet bénéfique, ni effet négatif n'a été démontré en matière de prévention primaire ou secondaire des cardiopathies coronariennes.

25. Plusieurs grandes études antérieures portant sur le poisson ou les huiles de poisson pour limiter les incidents liés à des cardiopathies coronariennes ont donné des résultats positifs. Il s'agit notamment d'une étude DART, une étude JELIS et de deux études GISSI. C'est sur la base des études DART et GISSI-Prevenzione que la plupart des recommandations de la fin des années 1990 et du début des années 2000 ont été définies pour l'utilisation de l'EPA + DHA dans la prévention secondaire. Toutefois, au moins six essais publiés entre 2010 et 2014 n'ont pas établi de bénéfice pour l'EPA + DHA chez les patients ayant une cardiopathie coronarienne connue ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. Il n'est pas surprenant que ces conclusions aient été reprises dans plusieurs études systématiques, compte tenu de l'inclusion des études neutres les plus récentes.

26. Comme le font eux-mêmes remarquer les auteurs des études, l'absence d'effet de l'EPA + DHA sur les individus atteints de maladies cardiaques (prévention secondaire) est probablement due à une combinaison entre la faiblesse des doses administrées, un suivi à court terme, un historique d'apport élevé en AGPI à longue chaîne n-3 et différents ratios n6:n3, le recours fréquent à la pharmacothérapie moderne, des populations de patients à risque relativement faible et/ou des petites tailles d'échantillons. Ces différences dans la conception des études, les caractéristiques de population, les types et les quantités d'AGPI à longue chaîne oméga 3 expliquent une partie des incohérences dans les conclusions des recherches. Les auteurs notent également que les effets bénéfiques de l'EPA + DHA pourraient être masqués par des traitements médicamenteux en cours efficaces susceptibles de neutraliser ou de dissimuler les bénéfices additionnels d'une supplémentation en EPA + DHA. Les chercheurs ont de plus en plus de mal à recruter des individus ayant un faible apport de référence en n-3 issus de sources marines et à maintenir un faible apport en n-3 issus de sources marines au sein du groupe de contrôle. Les contradictions dans les conclusions des recherches peuvent parfaitement s'expliquer par le fait que les participants à l'essai ont été recrutés sans tenir compte de leur statut de référence d'EPA + DHA, indicateur important du risque d'incidents cardiovasculaires (Schacky, 2015). Le chevauchement des niveaux d'EPA + DHA entre bras contrôle et expérimental a des implications importantes pour les comparaisons statistiques finales. Les pièges relatifs à la conception, l'exécution et l'analyse statistique des essais randomisés contrôlés pour les études sur les huiles de poisson et les défauts des méta-analyses consécutives ont été mis en lumière dans plusieurs publications scientifiques, notamment celles de James *et al.* (2014), DiNicolantonio *et al.* (2012), von Schacky (2015), Harris (2013) et Hu and Manson (2012).

27. Les coprésidents souhaitent également mettre en avant l'effet dose-réponse observé dans plusieurs études. Plus précisément, le graphique du risque relatif de décès par cardiopathie coronarienne par rapport à l'apport en EPA + DHA démontre une dose-réponse à partir d'un apport très faible allant jusqu'à

250 mg/jour d'EPA + DHA, puis une légère baisse qui se poursuit avec des apports plus élevés. La variation relative du risque de mortalité par cardiopathie coronarienne et de mort subite d'origine cardiaque avec la consommation d'AGPI à longue chaîne oméga 3 est maximale lorsque le comparateur a consommé peu ou pas de n-3 (Mozaffarian D et Rimm EB (2006) *JAMA* **296**, 1885-1889).

28. Une autre difficulté dans l'interprétation des résultats réside dans le fait que la plupart des études utilisent des résultats mixtes (infarctus du myocarde fatal et non fatal, mort subite, mortalité due à une défaillance cardiaque, accident vasculaire non fatal et fatal, intervention percutanée et pontage aorto-coronarien). Leur emploi augmente fortement le risque de conclusions nulles et de l'absence de détection d'effet sur la mesure de résultat primaire, qui est le principal objectif d'un essai clinique randomisé.

29. Sur la suggestion de plusieurs MC, les coprésidents ont passé en revue les méta-analyses des essais cliniques randomisés qui examinent la relation entre la supplémentation en AGPI et le risque de mort cardiaque.

30. Plusieurs méta-analyses ont été publiées ces 5 dernières années, portant sur les acides gras n-3 et différentes conséquences de maladies cardiovasculaires. Certaines font état d'un bénéfice global, certaines d'un bénéfice mitigé et d'autres indiquent l'absence de bénéfice. Les coprésidents soulignent qu'aucun organisme scientifique représenté par les auteurs des méta-analyses recensées dans la recherche bibliographique n'a été désigné en tant qu'OSCR et que leurs avis scientifiques doivent être pris avec prudence.

31. L'annexe IV résume cinq grandes méta-analyses réalisées au cours des trois dernières années et leurs paramètres d'étude de l'effet de l'EPA/DHA sur le risque de mortalité cardiaque et liée aux maladies cardiovasculaires. Le tableau montre que les cinq analyses couvrent principalement la même liste d'essais cliniques randomisés que les travaux de Chowdhury et al. (Chowdhury, 2014), couvrant également deux essais cliniques randomisés très récents menés en 2012 et 2013. Le nombre total de patients est de l'ordre de 10 000. La plus grande couverture est fournie par des méta-analyses de Chowdhury et al. et Rizos et al. (plus de 60 000 patients) (Rizos 2012) et la plus petite par l'étude de Kwak (environ 17 000 patients) (Kwak 2012).

32. Le nombre d'études cliniques couvert est compris entre 11 et 14. Dans notre évaluation du risque de partialité, nous avons pris en compte uniquement les informations fournies par les auteurs des méta-analyses. Le pourcentage d'essais cliniques randomisés dont il est indiqué qu'ils ne donnent pas de risques significatifs est le plus élevé dans l'analyse de Trikalinos et al. (58 %) et le plus faible dans les travaux de Kwak et al. (28 %).

33. Nous souhaitons tout d'abord souligner les limites des analyses. Les preuves accumulées dans les essais cliniques randomisés analysés se cantonnent généralement à la prévention secondaire avec des études sur des populations en bonne santé largement exclues dans toutes les analyses. Seuls quatre essais cliniques randomisés sur les 23 cités portent sur la prévention primaire et une seule étude indique des résultats distincts pour la population en bonne santé. En outre, dans les toutes les méta-analyses, les auteurs font observer que les patients étudiés dans les essais cliniques randomisés étaient susceptibles d'être sous traitement médicamenteux intensif. Un essai clinique randomisé (Kromhout et al. 2010, 4 837 patients) porte uniquement sur des patients ayant eu un infarctus du myocarde et recevant un traitement de pointe contre l'hypertension et la thrombose et modifiant les lipides au moment de l'essai. Les auteurs d'un autre essai (Rauch et al. 2010, 3 851 patients) signalent que 85 % des patients recevaient cinq médicaments différents par jour. Malheureusement, ces traitements intensifs n'ont pas été pris en compte dans les références des essais cliniques randomisés, empêchant l'acceptation des résultats pour la population générale.

34. La conception de l'essai clinique randomisé présentait quelques défauts. Les trois essais les plus importants de la liste étaient des études ouvertes, avec un fort risque de partialité dû à l'absence de tests en double aveugle aussi bien pour les participants que pour le personnel. Un autre point faible concerne le caractère indirect, par exemple des patients différents de ceux présentant un intérêt. L'un des plus importants essais cliniques randomisés de la méta-analyse de Rizos et al. qui a contribué à 30 % des données, l'étude ORIGIN, couvre exclusivement des patients souffrant de diabète, de troubles de la glycémie à jeun ou d'intolérance au glucose, rendant ainsi quasi impossible l'utilisation des résultats de l'essai dans le contexte de la VNR-MNT.

35. L'annexe V résume les profils probants GRADE pour les cinq méta-analyses considérées dans l'aspect des incidents cardiaques et décès par maladie cardiovasculaire construit avec l'outil de développement de directive GRADEpro⁷, à l'aide de la série de directives GRADE dans l'évaluation de la qualité publiées par le

⁷ <http://www.guidelinedevelopment.org>

groupe de travail GRADE⁸ (Guyatt 2011). L'annexe illustre également les conclusions quantitatives pour chaque analyse, par exemple un effet relatif de l'EPA et du DHA sur les maladies cardiovasculaires et la mortalité cardiaque. L'évaluation a été interprétée conformément au Manuel OMS d'élaboration des directives (OMS 2014).

36. Notre approche la plus prudente dans l'évaluation donne un niveau de qualité FAIBLE pour les méta-analyses de Rizos et al. et de Kwak et al., en les classant comme peu fiables sur l'estimation de l'effet : l'effet réel peut être très différent de l'estimation de l'effet. Plus précisément, le risque de partialité et le caractère indirect des méta-analyses de Rizos et al. nuisent à la conclusion publiée concernant la prévention secondaire chez les patients cardiaques, ainsi formulée : « *Nous concluons qu'il n'y a pas lieu de justifier l'usage de n-3 comme intervention structurelle dans le cadre de la pratique clinique quotidienne ou les directives en faveur d'une administration d'AGPI n-3 alimentaires* ». Une conclusion plus précise reflétant la conception et les résultats de l'étude aurait été formulée ainsi : « *Chez les patients âgés en moyenne de 63 ans, avec une large variété de types de maladies cardiovasculaires, une grande partie d'entre eux souffrant de diabète, et placés sous traitement médicamenteux intensif, l'administration d'environ 1 g d'EPA + DHA pendant deux ans environ n'a pas fait baisser de manière significative le risque de problèmes cliniques majeurs* ».

37. Les analyses de Trikalinos et al. (Trikalinos 2012) et Chowdhury et al. ont obtenu une note MOYENNE. Leur fiabilité concernant l'estimation de l'effet est modérée. La note ÉLEVÉE a été attribuée aux travaux de Delgado-Lista et al. (Delgado-Lista 2012), permettant d'affirmer avec une fiabilité élevée que l'effet réel est proche de l'estimation de l'effet.

38. Les notes sont globalement cohérentes avec l'évaluation de la qualité GRADE réalisée dans le cadre du rapport EVIPnet sur les preuves des bénéfices pour la santé de l'EPA et du DHA (EVIPnet 2015).

39. Les coprésidents ont consacré davantage de temps et d'attention à l'étude des conclusions des méta-analyses. Deux sur cinq (Rizos et al. 2012 et Chowdhury et al. 2014) ne font état d'aucun effet statistiquement significatif de la supplémentation en EPA + DHA, que ce soit sur la mortalité cardiovasculaire ou d'autres troubles cardiovasculaires majeurs. Dans l'analyse de Kwak et al. qui établit des preuves insuffisantes d'un effet préventif secondaire des suppléments en acides gras oméga 3, les auteurs indiquent clairement dans le même temps que « la supplémentation en acides gras oméga-3 a réduit de manière significative la mortalité cardiovasculaire (RR 0,91 ; 95 % CI) ». Même après exclusion d'un essai clinique randomisé douteux, l'analyse donne encore une valeur statistiquement significative de RR de 0,92 (95 % CI).

40. Deux autres analyses de Trikalinos et al. 2012 et Delgado-Lista et al. 2012 concluent que les acides gras oméga 3 sont efficaces pour prévenir les incidents cardiovasculaires, y compris la mortalité cardiaque. La première analyse établit également que l'apport moyen d'EPA et de DHA jusqu'à 200 mg par jour est associé à une baisse du risque d'incident cardiaque, d'incident cardiovasculaire ou de mort subite d'origine cardiaque.

41. Les coprésidents souhaitent souligner que, comme indiqué à l'annexe V, les cinq méta-analyses estiment de manière indépendante le risque relatif (RR) de l'apport en EPA + DHA dans la réduction du risque d'issues fatales de maladies cardiovasculaires dans une plage de RR comprise entre 0,89 et 0,92 (CI 95 %), soit une moyenne de 0,91 ou 9 % de baisse absolue du taux de mortalité par maladie cardiovasculaire. Même si les différentes études parviennent à des conclusions différentes, la constance de ces résultats quantitatifs sur les cinq analyses est frappante et ne devrait pas être ignorée. Malgré les défauts des méta-analyses décrits ci-dessus, les coprésidents recommandent de tenir compte des résultats quantitatifs des analyses en tant que preuves solides justifiant la proposition d'établir une VNR-MNT pour l'EPA et le DHA dans la réduction des risques de mortalité et d'issues fatales pour les cardiopathies coronariennes.

42. Les études systématiques et les méta-analyses jouent un rôle essentiel dans l'avancée de la recherche scientifique et pour éclairer les politiques. Dans la mesure où elles synthétisent des données agrégées, elles sont considérées par certaines comme la forme la plus fiable des preuves disponibles. Globalement, une méta-analyse ne peut être qu'aussi bonne que les études qu'elle réunit. C'est un outil utile pour résumer un ensemble de preuves étendu, mais il est important de reconnaître ses limites, d'accorder une attention adéquate aux sources d'hétérogénéité ou de partialité et de considérer ses conclusions dans le contexte d'autres documents scientifiques pertinents (Satija A, 2015).

43. Par conséquent, les résultats des méta-analyses doivent être considérés avec prudence. Globalement, les AGPI à longue chaîne oméga-3 comptent parmi les éléments nutritifs les plus étudiés pour leurs bénéfices cardiovasculaires potentiels. Il existe peu d'autres facteurs nutritionnels ayant une telle force et

⁸ http://www.gradeworkinggroup.org/publications/jce_series.htm

constance probante ainsi que la plausibilité biologique de réduction du risque de mortalité et d'issues fatales par cardiopathie coronarienne. Une discussion approfondie au sein du CCNFSDU est justifiée, y compris avec la conclusion de la FAO/OMS de 2010 selon laquelle les preuves sont convaincantes, afin de clarifier davantage la relation entre l'EPA + DHA et la mortalité par cardiopathie coronarienne.

44. Nous souhaitons clore cette section sur les preuves fournies par les méta-analyses en indiquant qu'aucune des méta-analyses examinées n'a apporté de preuve du contraire ni démontré d'irrégularité dans l'effet, comme l'ont suggéré plusieurs MC. Au contraire, les méta-analyses sont plutôt constantes et arrivent au même résultat quantitatif. Ce comité doit encore déterminer si la réduction de 9 % du taux de mortalité cardiaque détecté dans les méta-analyses représente une différence significative à considérer comme un effet positif de l'apport en EPA et en DHA.

45. Les coprésidents souhaitent noter que les défauts des différents essais cliniques randomisés d'intervention avec du poisson ou des huiles de poisson ont un impact inévitable sur les conclusions des méta-analyses réalisées ces dernières années. Les résultats neutres des essais d'intervention plus récents forment un contraste net avec les résultats constants des études épidémiologiques, les études sur les animaux et les mécanismes d'action plausibles proposés. L'équipe de Walter Willett de la Harvard School of Public Health a mis en avant le rôle de l'épidémiologie nutritionnelle pour déduire la causalité et le caractère approprié ainsi que les limites des essais cliniques randomisés dans la détermination des relations entre alimentation et maladie. Des preuves issues de plusieurs types d'études, en particulier des études de cohorte prospective sur des paramètres cliniques durs et des essais d'intervention de résultats intermédiaires, peuvent être utilisées en totalité pour déduire la causalité et éclairer la politique nutritionnelle. Des études d'observation bien conduites ont joué un rôle majeur dans la formulation des politiques. La recherche est un processus évolutif et le consensus est souvent difficile à atteindre. Un article de la revue de l'American Society for Nutrition (Satija A 2015) aide à clarifier des malentendus courants en matière d'épidémiologie nutritionnelle et remet en question le paradigme d'essai des médicaments dans la recherche nutritionnelle pour les issues de maladies qui peuvent prendre des années voire des décennies pour apparaître au sein de la population générale.

46. Concernant le deuxième critère pour le PG 3.2.2.1, le GT électronique était invité à indiquer s'il était d'accord pour dire que l'apport en EPA + DHA présentait une importance suffisante en matière de santé publique dans les pays membres du Codex.

47. La majorité des MC (à l'exception des cinq qui ont conclu que les preuves n'étaient pas convaincantes) et tous les OC conviennent que des bénéfices importants pour la santé publique en général sont possibles pour la population générale avec une consommation accrue d'EPA + DHA et que la totalité des données scientifiques disponibles examinées justifie l'établissement d'une VNR-MNT à des fins d'étiquetage. De nombreux participants notent que les évaluations de l'apport alimentaire et les mesures qui en découlent du statut nutritionnel d'EPA et de DHA indiquent une déconnexion totale entre ce qui est vraiment consommé et les recommandations actuelles.

48. Des références et des exemples de preuves d'un bénéfice pour la santé publique sont fournis par plusieurs participants et incluent : l'Union européenne, où les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès, représentant 40 % des décès, et où les apports en EPA + DHA sont souvent faibles et bien inférieurs aux niveaux recommandés, ainsi que des travaux intitulés « The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle and metabolic risk factors » de Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D *et al. PLoS Med* (2009) 6: e 1000058. Bien que ces dernières données soient spécifiques aux États-Unis, il est estimé qu'il n'y a aucune raison de penser que le nombre de décès ne serait pas similaire dans les autres pays avec de faibles apports en EPA + DHA. En Russie, les maladies cardiovasculaires restent la première cause de mortalité, avec l'un des taux les plus élevés au monde.

49. Le PG 3.2.2.2 stipule : « Des valeurs de référence quantitatives pour l'apport journalier évaluées par des pairs devraient être disponibles afin de déterminer une VNR-MNT applicable à la population générale ».

50. Sur la base des recommandations des OSCR, la majorité des MC (à l'exception des cinq qui ont conclu que les preuves n'étaient pas convaincantes) et tous les OC sont favorables à l'établissement d'une VNR-MNT unique harmonisée à l'échelle internationale pour l'EPA + DHA pour la population générale, à savoir les individus de plus de 36 mois pour la réduction primaire des décès par cardiopathie coronarienne et des issues fatales de cardiopathies coronariennes, selon une quantité comprise entre 250 et 500 mg/jour.

51. Le PG 3.2.2.3 stipule : « Les valeurs de référence pour l'apport journalier provenant de la FAO/OMS ou d'organismes scientifiques compétents reconnus qui peuvent être prises en compte pour les VNR-MNT incluent des données exprimées en valeur absolue ou sous forme de pourcentage de l'apport énergétique ».

52. Les membres du GT électronique favorables aux nouveaux travaux pour l'établissement d'une VNR-MNT pour l'EPA + DHA indiquent qu'une quantité absolue doit être exprimée en mg/jour.

53. Le PG 3.2.2.4 stipule : « *Pour une application pratique dans l'étiquetage nutritionnel, une VNR-MNT unique pour la population générale devrait être établie pour chaque élément nutritif qui respecte les principes et les critères de cette annexe* ».

54. Le PG 3.2.2.5 stipule : « *Une VNR-MNT pour la population générale devrait être déterminée à partir de la valeur de référence pour l'apport journalier pour la population générale ou les adultes, ou si elle est donnée par sexe, la moyenne des hommes et des femmes* ».

55. La plupart des membres du GT électronique sont favorables aux valeurs pour la population générale fournies par la consultation d'experts de la FAO/OMS de 2010 et les OSCR.

56. Le PG 3.3, intitulé Prise en compte des valeurs de référence pour l'apport journalier pour les niveaux supérieurs, stipule : « *L'établissement de VNR pour la population générale devrait prendre en compte les valeurs de référence pour l'apport journalier pour les niveaux supérieurs établies par la FAO/OMS ou d'autres organismes compétents reconnus, le cas échéant (par exemple le niveau d'apport supérieur ou la fourchette de distribution acceptable des macronutriments)* ».

57. Récemment, l'EFSA (2012) a conclu que des apports allant jusqu'à 5 g/jour d'EPA et de DHA combinés ne semblaient pas accroître le risque de complications hémorragiques et d'épisodes d'hémorragies spontanées, ni affecter l'homéostasie du glucose, la fonction immunitaire ou la peroxydation des lipides, à condition de garantir la stabilité oxydative de l'EPA et du DHA.

58. Dans Dietary Reference Intakes for Japanese 2010: Fat (O, Ezaki 2013), il est conclu que le seuil supérieur de l'objectif alimentaire pour la prévention des maladies liées au style de vie pour l'EPA et le DHA sous forme d'apport à des niveaux journaliers typiques n'a pas pour résultat une occurrence accrue d'effets négatifs cliniquement significatifs.

59. L'essai GISSI Prevenzione en 1999, l'étude JELIS (Yokoyama *et al.*, 2007) et l'étude GISSI-HF Investigators (2008) n'indiquent aucun effet négatif cliniquement pertinent sur plus de 35 000 individus. Il y a dix ans, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a déterminé que des apports d'EPA et de DHA allant jusqu'à 3 g/jour sont sûrs pour la population générale. En 2011, le Comité scientifique norvégien pour la sécurité alimentaire a mené une étude d'innocuité de l'EPA et du DHA et n'a constaté aucun effet négatif sur le temps de saignement à des niveaux de l'ordre de 6,9 g/jour (Froyland *et al.*, 2011).

60. Autres considérations : un MC a proposé que les nouveaux travaux sur les acides gras oméga 3 incluent l'acide alpha-linolénique (ALA) ainsi que l'EPA + DHA et qu'une évaluation de la force probante relative des données soit entreprise. Il est utile de noter que l'ALA demeure en dehors du mandat de ces travaux, tel qu'il est visé au paragraphe 5 du présent document. De ce fait, aucun acide gras à part l'EPA + DHA ne devrait être évoqué dans le présent document.

61. Un MC suggère que les éventuelles VNR-MNT établies se conforment aux Principes généraux 3.2.1.2 et 3.2.1.3 relatifs à la population générale à partir de l'âge de 4 ans, à l'exception des femmes enceintes et allaitantes.

62. Autres considérations : les mécanismes potentiels qui pourraient contribuer aux effets de l'EPA + DHA sur la réduction du risque de maladie cardiovasculaire. Les études sur les marqueurs de risque et les mécanismes sous-jacents potentiels vont au-delà du champ d'application de ces nouveaux travaux. Cependant, les mécanismes biologiquement plausibles suivants pourraient expliquer les principaux bénéfices présentés sur les maladies cardiovasculaires : réduction des arythmies cardiaques, baisse des triglycérides plasmatiques, potentiel anti-athérosclérotique, réduction de la tension artérielle diastolique et systolique, réduction de la rigidité artérielle, effets sur l'agrégation plaquettaire et l'hémostase et effets sur la fonction endothéliale et l'inflammation.

3. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

63. Sur la base de la totalité des données scientifiques disponibles et de la force des preuves, ainsi que des recommandations des consultations d'experts de la FAO/OMS et d'autres OSCR désignés, la majorité des membres du GT électronique estime qu'il existe des preuves cohérentes et convaincantes / généralement acceptées en faveur de la relation bénéfique entre les acides gras oméga 3 à longue chaîne EPA + DHA dans l'alimentation et la réduction du risque de mortalité par cardiopathie coronarienne / issues fatales de cardiopathies coronariennes. Dans les pays où la consommation de poisson est généralement faible (par exemple inférieure à une à deux portions par semaine de poisson gras), la majorité de la population générale n'atteint pas les apports recommandés d'au moins 250 mg d'EPA + DHA par jour.

64. Il est recommandé que le CCNFSDU envisage l'inclusion d'une VNR-MNT harmonisée pour l'EPA + DHA de 250 mg/jour au point 3.4.4.2 VNR-MNT des *Directives concernant l'étiquetage nutritionnel* (CAC/GL 2-1985), selon la présentation visée à l'annexe I.

65. Les membres sont invités à examiner les données scientifiques correspondantes et les conclusions et à émettre un jugement scientifique sur l'avant-projet de VNR-MNT pour l'EPA et le DHA.

Annexe I

**AVANT-PROJET DE VNR-MNT POUR L'EPA ET LE DHA À INCLURE AU POINT 3.4.4.2 DES
DIRECTIVES CONCERNANT L'ÉTIQUETAGE NUTRITIONNEL (CAC/GL 2-1985)**

(L'avant-projet de VNR-MNT pour l'EPA et le DHA pour observations à l'étape 3 est présenté en **caractères gras et soulignés**)

3.4.4.2	VNR-MNT	
	<u>Niveaux d'apport à ne pas dépasser</u>	
	Acides gras saturés	20 g ^{8,9}
	Sodium	2 000 mg ¹⁰
	 <u>Niveaux d'apport à atteindre</u>	
	Potassium	3 500 mg ¹⁰
	<u>Acide eicosapentaénoïque (EPA)</u>	<u>250 mg¹¹</u>
	<u>et acide docosahexaénoïque (DHA)</u>	

⁸ Cette valeur se base sur l'apport énergétique de référence de 8 370 kilojoules/2 000 kilocalories.

⁹ La sélection de cet élément nutritif pour l'établissement d'une VNR s'est basée sur des « preuves convaincantes » de relation avec les risques de MNT, telles que figurant dans le rapport *Régime alimentaire, nutrition et prévention des maladies chroniques*. Série des rapports techniques de l'OMS, n° 916. OMS, 2003.

¹⁰ La sélection de ces éléments nutritifs pour l'établissement d'une VNR s'est basée sur des « preuves de qualité élevée » de relation avec un biomarqueur de risque de MNT chez les adultes, telles qu'elles figurent dans les Directives correspondantes de l'OMS de 2012 sur les apports en sodium et en potassium chez l'adulte et l'enfant.

¹¹ **L'établissement d'une VNR s'est basé sur des preuves convaincantes / généralement acceptées de relation avec les risques de MNT, telles que figurant dans le rapport Régime alimentaire, nutrition et prévention des maladies chroniques, Série des rapports techniques de l'OMS n° 916, OMS, 2003, et dans les consultations d'experts de la FAO/OMS, Série des rapports techniques de l'OMS n° 91 et 978, OMS, 2010.**

ANNEXE II

Consultations d'experts de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture et de l'Organisation mondiale de la Santé (FAO/OMS)**1. Organisation mondiale de la Santé (2003), Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur le régime alimentaire, la nutrition et la prévention des maladies chroniques (2002 : Genève, Suisse), Série des rapports techniques de l'OMS n° 916.**

Ce rapport de l'OMS émet des recommandations pour la prévention des maladies cardiovasculaires, qui sont le principal contributeur au fardeau mondial des maladies non transmissibles. Plusieurs points majeurs ressortent de la consultation d'experts, en lien avec le régime alimentaire, l'activité physique et la maladie, notamment, par exemple a) l'effet de décalage dans le temps des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires, qui signifie que les taux de mortalité actuels sont le résultat d'une exposition antérieure sur le long terme aux facteurs de risque comportementaux tels qu'une alimentation inappropriée et une activité physique insuffisante, et b) l'apport d'une synthèse de la force probante des données sur les facteurs liés au style de vie et le risque de développer des maladies cardiovasculaires.

Le rapport conclut qu'il existe des associations convaincantes en faveur de la baisse du risque de maladie cardiovasculaire, notamment la consommation de fruits et de légumes, de poisson et d'huiles de poisson (EPA et DHA), d'aliments riches en acide linoléique et en potassium, ainsi qu'une activité physique et une consommation d'alcool faible à modérée. S'agissant de la relation entre lipides et maladies cardiovasculaires, en particulier les cardiopathies coronariennes, le rapport indique que des études approfondies ont été menées, avec des associations solides et cohérentes issues d'un large corpus de preuves résultant d'expérimentations sur les animaux, ainsi que d'études d'observation, d'essais cliniques et d'études métaboliques menés sur diverses populations humaines.

Concernant les acides gras importants sur le plan nutritionnel, le rapport indique que les oméga 3 (AGPI) les plus importants sont l'EPA et le DHA présents dans les poissons gras. Le texte stipule : « *Les effets biologiques des AGPI oméga 3 sont très divers, impliquant les lipides et les lipoprotéines, la tension artérielle, la fonction cardiaque, la conformité artérielle, la fonction endothéliale, la réactivité vasculaire et l'électrophysiologie cardiaque, ainsi que les potentiels effets anti-agrégation plaquettaire et anti-inflammatoire. Les AGPI oméga 3 à très longue chaîne (EPA + DHA) entraînent une forte diminution des triglycérides sériques, mais augmentent le cholestérol LDL sérique. Par conséquent, leur effet sur les maladies cardiovasculaires est probablement induit par d'autres voies que le cholestérol sérique* ». Le même texte indique : « *La plupart des preuves épidémiologiques en lien avec les AGPI oméga 3 proviennent des études sur la consommation de poisson dans les populations ou d'interventions impliquant des régimes alimentaires riches en poisson dans le cadre d'essais cliniques* ».

Compte tenu de ces observations, le bénéfice de l'EPA + DHA alimentaire est jugé probable pour la prévention secondaire, c'est-à-dire pour les personnes ayant des antécédents de cardiopathie coronarienne.

2. Organisation mondiale de la Santé (2010), Graisses et acides gras dans l'alimentation humaine, Rapport d'une consultation d'experts (Genève, Suisse). Série des rapports techniques de l'OMS n° 91

http://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/fatsandfattyacids_humannutrition/en/

Cette consultation d'experts admet que les différents acides gras peuvent avoir des propriétés biologiques et des effets sur la santé uniques et qu'aux fins de l'étiquetage nutritionnel, il serait nécessaire de définir entièrement ces acides gras et leurs quantités.

Pour l'EPA et le DHA combinés, la fourchette de distribution acceptable des macronutriments se situe entre 0,250 et 2 g/jour. L'apport de 2 g/jour correspond à la prévention secondaire des cardiopathies coronariennes. Les experts sont convenus des critères d'appréciation des niveaux et de la force probante requis pour conclure que les acides gras ont une influence sur des aspects majeurs en termes de santé et de maladie (à savoir convaincant, probable, possible, insuffisant). Selon leurs conclusions, il existe des preuves « convaincantes » de réduction du risque d'issues fatales de cardiopathies coronariennes pour l'EPA et le DHA et un niveau de preuve « possible » de réduction du risque de survenance de cardiopathie coronarienne et d'accident vasculaire. Pour les hommes adultes et les femmes adultes hors femmes enceintes et allaitantes, la recommandation est de 0,250 g/jour d'EPA + DHA, avec des preuves insuffisantes pour définir un apport minimal spécifique pour l'EPA ou le DHA seul ; les deux doivent être consommés.

3. Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur les risques et bénéfices de la consommation de poisson, 25-29 janvier 2010, Rome. Rapport de la FAO sur la pêche et l'aquaculture n° 978. FIPM/R978 (En), ISSN 2070-6987.

Il ressort de cette consultation d'experts des preuves jugées convaincantes que la consommation de poisson fait baisser la mortalité par cardiopathie coronarienne au sein de la population générale. Le rapport recommande que les États membres insistent sur les bénéfices de la consommation de poisson sur la réduction de la mortalité par cardiopathie coronarienne (et les risques de mortalité par cardiopathie coronarienne associés à l'absence de consommation de poisson) pour la population adulte générale. Les conclusions indiquent également qu'une consommation modérée de poissons gras (une ou deux portions de 100 g par semaine) apporterait un maximum de bénéfices (deux portions apportent environ 250 mg d'EPA + DHA, mais les risques sont diminués avec n'importe quel niveau de consommation de poisson évalué (jusqu'à sept portions de 100 g par semaine)), sauf en présence de teneurs très élevées en dioxine.

En outre, cette consultation d'experts ne fait pas de distinction entre la force probante des données pour la prévention primaire et secondaire et il est conclu que la totalité des preuves est convaincante en ce qui concerne l'effet de réduction du risque de l'EPA et du DHA sur les cardiopathies coronariennes, comme indiqué dans le document ; sur la base d'un grand nombre d'études de cohorte prospective, il apparaît clairement qu'il existe des preuves cohérentes et convaincantes d'un effet bénéfique de l'EPA et du DHA dans la prévention primaire des maladies cardiovasculaires.

ANNEXE III

OSCR désignés par le GT électronique

OSCR désigné	Autorité européenne de sécurité des aliments	National Institute of Health and Nutrition – Japon (NIHN)	Comité scientifique norvégien pour la sécurité alimentaire / Conseil nordique des ministres
1) Soutenu par un ou plusieurs gouvernements ou autorités compétentes nationales ou régionales.	États membres de l'UE et Commission européenne	Ministère japonais de la Santé, du Travail et du Bien-être	Norvège, Danemark, Islande, Suède et Finlande
2) Fournit sur demande un avis scientifique compétent, indépendant et transparent par l'intermédiaire d'une évaluation primaire des données scientifiques.	Le Groupe de l'EFSA sur les produits diététiques, la nutrition et les allergies a établi des valeurs nutritionnelles de référence pour l'apport en glucides, fibres alimentaires, lipides et eau. L'avis de l'EFSA sur les apports en éléments nutritifs fournit une base probante importante pour étayer les politiques nutritionnelles, la fixation d'objectifs de santé publique en lien avec l'alimentation et l'élaboration d'informations et de programmes pédagogiques à destination des consommateurs sur une alimentation saine. Les avis publiés ont été adoptés par le groupe après consultation des États membres, de la communauté scientifique et d'autres parties prenantes. La consultation assure que l'EFSA a bénéficié de la plus grande diversité de points de vue pour finaliser les travaux et fournir aux décideurs de l'UE les avis les plus actuels, clairs et complets.	Afin d'obtenir des preuves approfondies pour les « apports nutritionnels de référence (DRI) pour les Japonais », révisés tous les 5 ans, par le Ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être, et de promouvoir une application plus efficace, le NIHN travaille sur les trois activités suivantes : 1. Recherches sur la nutrition destinées à générer des données probantes pour les DRI pour les Japonais et études pratiques sur leur application. 2. Collecte des données de base requises pour établir les DRI pour les Japonais et gestion des bases de données pour la prochaine révision. 3. Diffusion des DRI pour les Japonais à l'échelle nationale et internationale et promotion de leur application.	L'avis scientifique du VKM fournit des recherches bibliographiques étendues, notamment des études sur les huiles de poisson et les esters éthyliques marins ainsi que des études sur les huiles végétales. Bien que les mécanismes d'action ne soient pas entièrement compris et qu'il existe moins de preuves pour la prévention primaire que pour la prévention secondaire, les conclusions suggèrent qu'une consommation accrue d'acides gras n-3 issus de compléments à base de poisson ou d'huile de poisson réduit les taux de mortalité toutes causes par maladie cardiovasculaire, décès d'origine cardiaque et mort subite, et potentiellement les accidents vasculaires cérébraux, et qu'un apport suffisant en EPA et DHA est important pour rester en bonne santé. Le VKM indique également que la dose optimale n'est pas connue et que la quantité peut varier dans différentes populations en fonction des apports alimentaires d'origine basale d'acides gras n-3 et n-6.
3) Est l'un des organismes dont l'avis sur les DIRV est	Oui, par le biais des valeurs nutritionnelles de référence pour la population européenne.	Oui, par le biais des valeurs nutritionnelles de référence pour la population japonaise.	Oui, par le biais des recommandations alimentaires données par les autorités norvégiennes, danoises, finlandaises,

reconnu à travers son utilisation dans l'élaboration de politiques dans un ou plusieurs pays.			islandaises et suédoises sur la base des Recommandations du Comité.
Publications des OSCR	Autorité européenne de sécurité des aliments. Scientific opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans-fatty acids and cholesterol. <i>EFSA J</i> 2010;8(3): 1461.	Dietary Reference Intakes for Japanese 2010: Fat, <i>J.Nutr. Sci Vitaminol</i> , 59 , S44-S52 , 2013 https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv/59/Supplement/59_S44/_article	Conseil nordique des ministres (2013). Nordic Nutrition Recommendations 2012 - Part 1 (5th ed). Nord 2013:009. [en ligne] Disponible sur http://www.norden.org/en/publications/publikationer/nord-2013-009 [consulté le 11 octobre 2013]
Recommandation	250 mg pour l'EPA + DHA chez les adultes au regard de la santé cardiovasculaire.	Objectif alimentaire – 900 mg/jour en relation avec le risque de maladie cardiovasculaire.	Au moins 1 % d'apport énergétique, 222 mg/jour sur la base d'une alimentation de 2 000 kcal.

ANNEXE IV

Résumé des 23 essais cliniques randomisés étudiés dans les méta-analyses sur l'effet estimé de l'EPA et du DHA sur la survenance de maladies cardiovasculaires, y compris mortalité cardiaque et par maladie cardiovasculaire

#	Année	Essai clinique randomisé	Nombre d'individus	Risque de partialité			Méta-analyses				
				Pas de participants / personnel en aveugle	Caractère indirect	Perte sur le suivi supérieure à 20 %	Chowdhury 2014	Rizos 2012	Kwak 2012	Delgado-Lista 2012	Trikalinos 2012
1	2007	Yokoyama (JELIS) et al.	18645	OUI			*	*		*	*
2	2008	Tavazzi (GISSI-HF) et al.	6975				*	*	*	*	*
3	2010	Einvik et al.	563							*	*
4	2012	ORIGIN	12563		OUI		*	*			
5	1995	Sacks et al.	59			OUI	*	*	*	*	*
6	1998	Leng et al.	120			OUI		*	*		
7	1999	Marchioli (GISSI) et al.	11334							*	
8	1999	Von Schasky et al.	223			OUI	*	*	*	*	
9	2001	Nilsen et al.	300				*	*	*	*	*
10	2009	Garbagnati et al.	72			OUI			*		
11	2010	Kromhout et al.	4837			OUI	*	*	*		*

12	2010	Rauch (OMEGA) et al.	3851	OUI			*	*	*	*	*
13	2005	Leaf et al.	402				*	*	*	*	*
14	2005	Raitt et al.	200				*	*	*	*	*
15	2006	Brouwer et al.	546				*	*		*	*
16	1997	Singh et al.	240		OUI				*		*
17	1999	Johansen et al.	500								*
18	2001	Durrington et al.	59								*
19	2002	Marchioli (GISSI-P) et al.	11323	OUI			*	*			*
20	2003	Burr et al.	3114								*
21	1994	Leaf et al.	551							*	
22	2012	Mozaffarian et al. (OPERA)	1516				*				
23	2013	Roncaglioni MC et al. (RPS)	12505				*				
Nombre total d'essais cliniques randomisés couverts							14	13	11	13	14
Pourcentage d'études avec zéro risque de partialité							50	39	28	54	58

Le risque de partialité est estimé selon les indications des auteurs des méta-analyses. Le risque dû à la perte d'aveugle a été évalué dans Chowdhury et al. et Rizos et al. Perte sur le suivi signalée par Kwak et al.

ANNEXE V

Tableau de niveau de preuve pour les méta-analyses sélectionnées

Comparaison entre placebo et supplémentation en EPA/DHA pour la baisse de risque de MORTALITÉ PAR CARDIOPATHIE CORONARIENNE / SURVENANCE FATALE DE CARDIOPATHIE CORONARIENNE

Évaluation de la qualité							Nombre de patients		Effet	Qualité
Nombre d'études	Concept de l'étude	Risque de partialité	Incohérence	Caractère indirect	Imprécision	Autres considérations	Supplémentation en EPA/DHA	Placebo	Relatif (95 % CI)	
Association entre supplémentation en acides gras oméga-3 et risque de survenue de troubles cardiovasculaires majeurs, Ritzos et al., 2012										
13	Essais randomisés	sérieux ¹	mineur	sérieux ²	mineur	aucun	1658/28097 (5,9 %)	1822/28070 (6,5 %)	RR 0,91 (0,85 à 0,98)	⊕⊕○○ FAIBLE ^{1 2}
Efficacité des suppléments en acides gras oméga-3 (EPA et DHA) dans la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires, Kwak et al., 2012 (suivi en moyenne sur 1,2 an)										
11	Essais randomisés	sérieux ^{3 4}	mineur	mineur	sérieux ⁵	aucun	-/6984	-/6990	RR 0,91 (0,84 à 0,99)	⊕⊕○○ FAIBLE ^{3 4 5}
Effets de l'EPA et du DHA sur la mortalité dans divers contextes : étude systématique et méta-analyse des essais randomisés et des cohortes prospectives, Trikalinos et al., 2012										
14	Essais randomisés	sérieux ^{1 6}	mineur	mineur	mineur	aucun	S/O	S/O	RR 0,89 (0,83 à 0,96)	⊕⊕⊕○ MOYEN ^{1 6}
Acides gras oméga-3 à longue chaîne et maladies cardiovasculaires : étude systématique Delgado-Lista et al., 2012										
13	Essais randomisés	mineur	mineur	mineur	mineur	aucun	1108/23409 (4,7 %)	1198/23328 (5,1 %)	RR 0,91 (0,83 à 0,99)	⊕⊕⊕⊕ ÉLEVÉ
Acides gras alimentaires, circulants et complémentaires et risque coronarien, Chowdhury et al., 2014										

Évaluation de la qualité							Nombre de patients		Effet	Qualité
Nombre d'études	Concept de l'étude	Risque de partialité	Incohérence	Caractère indirect	Imprécision	Autres considérations	Supplémentation en EPA/DHA	Placebo	Relatif (95 % CI)	
17	Essais randomisés	sérieux ¹	mineur	mineur	mineur	aucun	2426/38303 (6,3 %)	2548/38277 (6,7 %)	RR 0,94 (0,86 à 1,03)	⊕⊕⊕○ MOYEN ¹

RR – Risque relatif

1. Trois essais cliniques randomisés sur un poids total des données des méta-analyses de 61 % présentent un risque de partialité élevé en raison de l'absence d'aveugle.
2. L'étude ORIGIN 2012 représente 29 % du poids des données des méta-analyses alors qu'elle ne porte que sur des patients atteints de diabète, de troubles de la glycémie à jeun ou d'intolérance au glucose.
3. La perte de suivi est supérieure à 20 % dans 5 essais cliniques randomisés représentant 40 % du poids des données des méta-analyses.
4. Petite taille d'échantillon de 59 à 500 participants.
5. Les essais cliniques randomisés présentent des intervalles de confiance atteignant un RR inférieur à 0,75, ce qui nuit à la conclusion principale de l'analyse.

RÉFÉRENCES UTILISÉES ET CITÉES PAR LE GT ÉLECTRONIQUE

1. Arkesteijn L, Eilander A, Zock P. Health and well-being science review: EPA + DHA for prevention of coronary heart disease. Available at <http://www.conferencedocs.com/SysFiles/UHW%20EPA%20+%20DHA%20for%20prevention%20of%20Coronary%20Heart%20Disease%20%282013-2%29.pdf>
2. Biesalski HK, Erdamn JW, Hathcock J, Ellwood K, Beatty S, Johnson E, Marchioli R *et al.* Nutrient reference values for bioactives: new approaches needed? A conference report. *Eur J Nutr* 2013; DOI 10.1007/s00394-013-0503-0.
3. Brenna JT, Salem N, Jr., Sinclair AJ, Cunnane SC. alpha-Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009;80:85-91.
4. Brenna JT. Efficiency of conversion of alpha-linolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:127-32.
5. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RN, Sweetnam PM *et al.* Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989;334:757-761.
6. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L *et al.* Association of dietary, circulating and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160(6):398-407.
7. Codex Alimentarius Commission. General Principles for Establishing NRVs Annex to the Codex Guidelines on Nutrition Labelling. 2013; CAC/GL2-1985.
8. Codex Committee on Nutrition and Foods for Special Dietary Uses. Draft revised and additional nutrient reference values for vitamins, minerals. Electronic Working Group, first consultation paper; February 2014.
9. Cohen JT, Bellinger DC, Connor WE *et al.* 2005. A quantitative risk-benefit analysis of changes in population fish consumption. *Am J Prev Med* 2005; 29(4): 325–334.
10. Complementary Healthcare Council of Australia. Fish oils for the secondary prevention of coronary heart disease. Deloitte Access Economics, February 2012.
11. Council for Responsible Nutrition USA, Frost & Sullivan. Smart Prevention—Health Care Cost Savings Resulting from the Targeted Use of Dietary Supplements: an Economic Case for Promoting Increased Intake of Key Dietary Supplements as a Means to Combat Unsustainable Health Care Cost Growth in the United States. 2013; available at: www.crnusa.org/CRNfoundation/HCCS/
12. Deckelbaum RJ, Calder PC. Dietary n-3 and n-6 fatty acids: are there “bad” polyunsaturated fatty acids? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:123–124.
13. Deckelbaum RJ, Calder PC. From where will all the omega-3 fatty acids come? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18:111-112.
14. DiNicolantonio JJ, O’Keefe JH, Lavie C.J. The big ones that got away: omega-3 meta-analysis flawed by excluding the biggest fish oils trials. *Arch Intern Med* 2012;172(18):1427.
15. Javier Delgado-Lista, Pablo Perez-Martinez, Jose Lopez-Miranda and Francisco Perez-Jimenez, Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a systematic review, *British Journal of Nutrition* (2012), 107, S201–S213
16. Elmadfa I, Kornsteiner M. Dietary fat intake—a global perspective. *Ann Nutr Metab* 2009;54 Suppl 1:8-14.
17. Engell RE, Sanman E, Lim SS, Mozaffarian D. Seafood omega-3 intake and risk of coronary heart disease death: an updated meta-analysis with implications for attributable burden. *Lancet* 2013;381: S45.
18. European Food Safety Authority. Scientific opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, transfatty acids and cholesterol. *EFSA J* 2010;8(3): 1461.

19. European Food Safety Authority. Scientific opinion on health benefits of seafood (fish and shellfish) consumption in relation to health risks associated with exposure to methylmercury. *EFSA J* 2014;12(7): 3761. Available at <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/3761.pdf>
20. European Food Safety Authority. Scientific opinion on the Tolerable Upper Intake level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA J* 2012;10(7): 2815.
21. EFSA Scientific Opinion on principles for deriving and applying Dietary Reference Values, *EFSA J*, 2010; 8(3): 1458. Available at http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/1458.pdf
22. EVIPnet, the WHO, Evidence brief of benefits of fatty acids EPA and DHA to determine a recommended intake reference value, on request by Ministry of Health, Chile, 2015
23. Fleming JA AND Kris-Etherton PM. The evidence for α -linolenic acid and cardiovascular disease benefits: comparisons with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid. *Adv Nutr* 2014;5:863S-876S.
24. Flock MR, Harris WS, Kris-Etherton PM Long-chain omega-3 fatty acids: time to establish a dietary reference intake. *Nutr Rev* 2013;71:692–707.
25. Foran SE, Flood JG, Lewandrowski KB (2003) Measurement of mercury levels in concentrated over-the-counter fish oil preparations: is fish oil healthier than fish? *Arch Path Lab Med* 2003;127:1603–1605.
26. Froyland L, Bentsen H, Graff IE et al. Evaluation of negative and positive health effects of n-3 fatty acids as constituents of food constituents of food supplements and fortified foods. Oslo: Steering Committee of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety; 2011.
27. Garbagnati F, Cairella G, De Martino A, et al. Is antioxidant and n-3 supplementation. Results from the Nutristroke Trial. *Cerebrovasc Dis*.2009;27(4):375-383.
28. GISSI-HF Investigators, Tavazzi AP, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG *et al.* Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223-1230.
29. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISS-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-455.
30. Global Organisation for EPA and DHA Global recommendations for EPA and DHA intake (revised 16th April 2014), personal communication; 2014.
31. Grieger JA, McLeod C, Chan L, Miller MD Theoretical dietary modelling of Australian seafood species to meet long-chain omega 3 fatty acid dietary recommendations. *Food Nutr Res* 2013;57. doi: 10.3402/fnr.v57i0.20737.
32. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ. GRADE guidelines 4: rating the quality of evidence - risk of bias. *J Clin Epidemiol*. 2011 Aug 12
33. Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, Devreux P, Montori VM, Freyschuss B, Vist G, Jaeschke R, Williams JW Jr, Murad MH, Sinclair D, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Whittington C, Thorlund K, Andrews J, Schünemann HJ. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011 Aug 12
34. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, Alonso-Coello P, Falck-Ytter Y, Jaeschke R, Vist G, Akl EA, Post PN, Norris S, Meerpohl J, Shukla VK, Nasser M, Schünemann HJ; The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence - indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2011 Aug 1
35. Harris WS. Are n-3 fatty acids still cardioprotective? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16:141-149.
36. Harris WS, Mozaffarian D, Lefevre M et al. Towards establishing dietary reference intakes for eicosapentaenoic acid and docosahexanoic acids. *J Nutr* 2009;139:804S–819S.
37. He K, Song Y, Daviglus ML et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004;109:2705-11.

38. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV *et al.* *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD003177.
39. Hu FB, Manson JE. Omega-3 fatty acids and secondary prevention of cardiovascular disease—is it just a fish tale? *Arch Intern Med* 2012;172(9):694-696.
40. Hughner RS, Maher JK, Childs NM. Review of food policy and consumer issues of mercury in fish. *J Am Coll Nutr* 2008;27:185–194.
41. James MJ, Sullivan TR, Metcalf RG, Cleland LG. Pitfalls in the use of randomised controlled trials for fish oil studies with cardiac patients. *Br J Nutr* 2014;112(5):812-820.
42. Konig A, Bouzan C, Cohen JT *et al.* A quantitative analysis of fish consumption and coronary heart disease mortality. *Am J Prev Med* 2005;29:335-46.
43. Kris-Etherton PM, Grieger JA, Etherton TD Dietary reference intakes for DHA and EPA. *Prostag Leukotr Essent Fatty Acids* 2009; 81:99–104.
44. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG; Korean Meta-analysis Study Group. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012 May 14;172(9):686-94.
45. Leon H, Shibata MC, Sivakumaran S, Dorgan M, Chatterley T, Tsuyuki RT. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ* 2008;337:a2931.
46. Lim SS, Vos T, Flaxman AD *et al.* A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-60.
47. Lupton JR, Atkinson SA, Chang N, Fraga CG, Levy J, Messina M, Richardson DP, van Ommen B, Yang Y, Griffiths JC, Hathcock J. *Eur J Nutr* 2014; DOI 10.1007/s00394-014-0666-3
48. Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol* 2009;32:365-72.
49. Mentz A, de KL, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659-69.
50. Miller PE, Van Elswick M, Alexander DD. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 2014;27(7):885-96.
51. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;7:e10000252.
52. Mozaraffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants and human health: evaluating the risks and benefits. *JAMA* 2006;296:1885–1899.
53. Musa-Veloso K, Binns MA, Kocenas A, Chung C, Rice H, Oppedal-Olsen, Lloyd H, Lemke S. Impact of low *v.* Moderate intakes of long-chain *n*-3 fatty acids on risk of coronary heart disease. *Br J Nutr* 2011;106:1129-41.
54. Musa-Veloso K, Binns MA, Kocenas AC, Poon T, Elliot JA, Rice H, Oppedal-Olsen H, Lloyd H, Lemke S. Longchain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid dose-dependently reduce fasting serum triglycerides. *Nutr Rev.* 2010 Mar;68(3):155-67.
55. Nestel P, Clifton P, Colquhoun D, Noakes M, Mori TA, Sullivan D, Thomas B. Indications for omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid in the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Heart Lung Circ* 2015;24(8):769-779.
56. Osamu EZAKI, Yoshihiro MIYAKE, Shinichi SATO, Hiroyasu ISO, Dietary Reference Intakes for Japanese 2010: Fat, *J.Nutr. Sci Vitaminol*, **59**, **S44-S52**, **2013**
57. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012 Sep 12;308(10):1024-33.
58. Sala-Vila A, Harris WS, Cofán M *et al.* Determinants of the omega-3 index in a Mediterranean population at increased risk for CHD. *Brit J Nutr* 2011;106: 425–431.

59. Satija A, Yu E, Willett WC, Hu FB. Understanding nutritional epidemiology and its role in policy. *Adv Nutr* 2015;6:5-18.
60. Skeaff CM, Miller J. Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomised controlled trials. *Ann Nutr Metab* 2009;55:173-201.
61. Thomas A, Trikalinos, Jounghee Lee, Denish Moorthy, Joseph Lau, Alice H. Lichtenstein, Mei Chung, Volume 4: Effects of Eicosapentanoic Acid and Docosahexanoic Acid on Mortality Across Diverse Settings: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials and Prospective Cohorts, Nutritional Research Series, Technical Review 17, 2012
62. U.S. Food and Drug Administration and Environmental Protection Agency. Fish: what pregnant women and parents should know. June 2014. Available at <http://www.fda.gov/Food/FoodborneIllnessContaminants/Metals/ucm393070.htm>
63. von Schacky C. Omega-3 intake and cardiovascular health. *Nutrients* 2014;6(2):799–814.
64. Von Schacky C. Omega-3 fatty acids in cardiovascular disease—an uphill battle. *Prostag Leukotr Essent Fatty Acids* 2015;92:41-47.
65. Wennberg M, Strömberg U, Bergdahl IA et al. Myocardial infarction in relation to mercury and fatty acids from fish: a risk-benefit analysis based on pooled Finnish and Swedish data in man. *Am J Clin Nutr* 2012;96(4):706–713.
66. Whelton SP, He J, Whelton PK, Muntner P. Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2004;93:1119-23.
67. WHO Handbook for Guideline Development, World Health Organization, 2014
68. World Health Organisation (2010) Fats and fatty acids in human nutrition Report of an expert consultation, (Geneva, Switzerland). Technical Report Series 91. Available at http://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/fatsandfattyacids_humannutrition/en/
69. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y et al. Japan EPA lipid intervention study (JELIS). *Lancet* 2007;369:1090-1098.
70. Zhao YT, Chen Q, Sun YX et al. Prevention of sudden cardiac death with omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med* 2009;41:301-10.

CONSEILS GÉNÉRAUX SUR LA PRÉSENTATION DES OBSERVATIONS

Afin de faciliter la compilation et la préparation des documents d'observations, les membres et les observateurs qui ne le font pas encore sont priés de soumettre leurs observations sous les intitulés suivants :

- (i) Observations d'ordre général
- (ii) Observations particulières

Les observations particulières devraient comprendre une référence à la section pertinente et/ou au paragraphe du document auquel les observations renvoient.

En cas de propositions de modification de paragraphes spécifiques, les membres et observateurs sont priés de fournir leurs propositions de modification accompagnées d'une explication. Les nouveaux libellés doivent être présentés **soulignés/en gras** et les parties à biffer ~~rayées~~.

Pour faciliter le travail des secrétariats qui compilent les observations, les membres et observateurs sont priés de s'abstenir d'utiliser des caractères ou un surlignage en couleur, car les documents sont imprimés en noir et blanc, et de ne pas utiliser la fonction de suivi des modifications, car celles-ci peuvent être perdues quand des observations sont copiées et collées dans un document consolidé.

Afin de diminuer le volume de travail de traduction et d'économiser du papier, les membres et observateurs sont priés de ne pas reproduire le document en entier, mais seulement les parties du texte pour lesquelles le changement et/ou l'amendement est proposé.