



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

Maisons-Alfort, le 14 juin 2010

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif aux bénéfices / risques liés à la consommation de poissons

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 21 avril 2008 par la Direction Générale de la Santé d'une demande d'avis relatif aux bénéfices/risques liés à la consommation de poissons.

2. CONTEXTE

Le Programme National Nutrition Santé (PNNS) recommande la consommation de poissons au moins deux fois par semaine. En 2006, l'étude CALIPSO (Afssa 2006a) a évalué les apports en acides gras polyinsaturés à longue chaîne n-3 et l'exposition en contaminants physico-chimiques chez les personnes fortement consommatrices de produits de la mer et a confirmé ces recommandations.

Cependant, des recommandations adaptées concernant la consommation de poissons prédateurs sauvages susceptibles de contenir des quantités non négligeables de méthylmercure (MeHg) ont aussi été proposées par l'Afssa pour les femmes enceintes ou allaitantes et pour les enfants de moins de 30 mois en raison de la sensibilité particulière du système nerveux central à l'action toxique du MeHg pendant la période de développement (Afssa 2002, Afssa 2006b, Afssa 2009a). Par ailleurs, en ce qui concerne la contamination des poissons par les polychlorobiphényles (PCB), l'Afssa a préconisé pour les femmes en âge de procréer et les enfants de moins de 3 ans de favoriser une consommation diversifiée en évitant à titre de précaution la consommation exclusive de poissons gras provenant de zones de pêche contaminées par les PCB (Afssa 2007).

Un groupe de travail « Apports nutritionnels liés à la consommation des poissons, mollusques et crustacés ; risques sanitaires pour l'homme » a établi un rapport (en cours de finalisation) qui apporte également de nouvelles données susceptibles d'alimenter les réflexions quant à l'analyse des bénéfices et des risques liés à la consommation de produits de la mer.

Au regard de l'ensemble de ces travaux, il est demandé à l'Afssa d'évaluer le rapport bénéfices/risques en lien avec la consommation de poissons et de formuler, si nécessaire, de nouvelles recommandations de consommation pour les catégories de population les plus sensibles et le cas échéant pour la population générale.

3. METHODE D'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée sur la base :

- d'une analyse par les unités « Evaluation des Risques Physico-chimiques », « Evaluation de la Nutrition et des Risques Nutritionnels » et « Appréciation Quantitative du Risque Physico-Chimique » des informations disponibles sur :

- i) les risques chimiques et les bénéfices nutritionnels en lien avec la consommation de poissons et
- ii) les données d'exposition alimentaire spécifiques à la population française,

- puis d'une expertise collective réalisées par le Comité d'Experts Spécialisé « Nutrition humaine » réuni le 29 janvier 2010 et le Comité d'Experts Spécialisé « Résidus et contaminants chimiques et physiques » réuni les 26 octobre 2009 et 13 janvier 2010.

4. NIVEAUX DE CONSOMMATION DE POISSONS EN FRANCE

Selon les données de l'enquête INCA2 (Afssa 2009b),

- les femmes sont plus nombreuses que les hommes (82 % vs 77 %) à consommer du poisson. Les niveaux de consommation moyens (\pm écart-type) sont de $26,6 \pm 27,8$ g/j chez les hommes et de $26,5 \pm 22,4$ g/j chez les femmes, soit un peu moins de 2 portions par semaine¹. Les poissons font partie des aliments davantage consommés par les sujets âgés, plus spécifiquement associés au repas du midi. La consommation de poissons se fait de manière préférentielle à domicile ($73,8 \pm 1,1$ % vs $26,2 \pm 1,1$ % hors domicile). Le niveau moyen de consommation de poissons augmente avec le niveau d'éducation du consommateur (primaire $21,4 \pm 1,7$ g/j ; collège $23,7 \pm 0,9$ g/j ; lycée $30,9 \pm 1,3$ g/j ; supérieur $29,5 \pm 1,0$ g/j).
- chez les enfants, les niveaux de consommation moyens sont de $19,3 \pm 19,0$ g/j chez les garçons et de $17,2 \pm 16,2$ g/j chez les filles, soit un peu moins de 2 portions par semaine¹. Comme chez les adultes, cette consommation se fait de manière préférentielle à domicile ($64,6 \pm 1,4$ % vs $35,4 \pm 1,4$ % hors domicile).
- de manière globale, on observe une stagnation des consommations de poissons depuis 1998 (Volatier 1999, Afssa 2009b).

Les données de l'enquête ENNS 2006 indiquent qu'environ 30 % des adultes ou des enfants consomment au moins deux fois par semaine des produits de la pêche, et ce de façon comparable dans les deux sexes (InVS 2007).

5. METHODOLOGIES D'EVALUATION DU RAPPORT BENEFICES-RISQUES

Les aliments sont les vecteurs de nutriments essentiels et nécessaires à notre métabolisme mais peuvent aussi être vecteurs de contaminants chimiques. Pour préserver la santé des consommateurs, un équilibre doit donc être maintenu entre les bénéfices et les risques en lien avec la consommation de certaines catégories d'aliments. Pour cela, il convient d'une part, d'éviter l'apparition de déséquilibres nutritionnels et d'autre part, de limiter l'exposition des populations à certains contaminants chimiques, en particulier pendant la période critique de la gestation.

Le plus souvent encore, on évalue séparément :

1. le bénéfice nutritionnel qui se définit comme une augmentation de l'amplitude d'un effet positif sur la santé humaine et/ou comme une diminution d'un effet délétère pour la santé humaine,

¹ D'après les données INCA2, la portion moyenne est d'environ 100 g pour les adultes et d'environ 75 g pour les enfants.

2. le risque toxicologique qui se définit par la probabilité de survenue d'un effet néfaste pour la santé humaine.

Ce cloisonnement des évaluations est lié à des méthodologies d'approches et d'analyses spécifiques aux deux disciplines que sont la nutrition et la toxicologie, ou encore à la difficulté de disposer des données scientifiques valides concernant les bénéfices, les risques et les niveaux d'exposition pour les aliments et les contaminants concernés.

Plusieurs méthodologies d'approche simultanée des risques et des bénéfices liées à l'exposition à un ou plusieurs facteurs (environnementaux, alimentaires...) ont néanmoins été développées au niveau des populations (DALY et QALY²). Ces analyses utilisent des modèles qui impliquent de connaître à la fois :

- les teneurs en composants bénéfiques et délétères
- les indicateurs d'effet (mortalité, maladie).

Ces approches sont particulièrement complexes à appliquer dans le cas de l'analyse des facteurs alimentaires, en raison :

- de l'incertitude des relations existant entre les apports nutritionnels, les expositions alimentaires et les effets sanitaires,
- de la coexistence de plusieurs nutriments protecteurs et de la grande variabilité des teneurs en contaminants physico-chimiques potentiellement présents dans les aliments,
- de l'insuffisance de connaissances relatives à l'interaction de ces composés entre eux,
- de la difficulté scientifique et sociétale à traduire les effets observés en termes d'années de vie gagnées ou perdues.

Les approches les plus simples et les plus communément utilisées pour appréhender le rapport bénéfice/risque en alimentation humaine sont celles s'appuyant sur l'utilisation de valeurs repères que sont :

- les apports nutritionnels conseillés (ANC), pour ce qui concerne le bénéfice lié aux différents nutriments considérés (cf. chapitre 6.2.2 ci-après),
- les valeurs toxicologiques de référence (VTR), pour ce qui concerne le risque lié aux différents dangers considérés (annexe1).

Deux types d'approche par étape sont mises en œuvre évaluant le risque puis le bénéfice ou évaluant le bénéfice puis le risque.

La première consiste à : i) estimer au regard des données de contamination des aliments, le niveau de consommation « sans risque » pour les différentes catégories de la population³ et ii) à comparer l'apport alimentaire pour le ou les nutriments considérés à l'ANC.

La seconde consiste à : i) estimer au regard des données de composition des aliments, le niveau de consommation permettant de couvrir les ANC et ii) à comparer l'exposition alimentaire à la ou aux VTR pour le ou les dangers considérés.

L'estimation du rapport bénéfices/risques peut être réalisée à l'aide de plusieurs approches statistiques dont certaines permettent de considérer la variabilité des données de consommation et de contamination. Le risque est alors exprimé en probabilité de dépasser la VTR par la consommation d'aliments permettant de couvrir les ANC.

Ce type d'approche a notamment été utilisé par Sioen *et al.* pour évaluer le rapport bénéfice/risque lié respectivement aux apports en AGPI-LC n-3 et en dioxines et PCB-Dioxin Like (DL) dans les poissons (Sioen *et al.* 2007; Sioen *et al.* 2008a; Sioen *et al.* 2008b).

² DALY (*Disability-Adjusted-Life Year*) : Approche fondée sur la mise au point d'un indicateur combinant la mortalité et la morbidité au niveau des populations, exprimé en années de vie ajustées sur l'incapacité. QALY (*Quality-Adjusted-Life-Years*) : approche fondée sur la mise au point d'un indicateur combinant les années de vie passée en parfaite santé aux années vécues dans un état de santé donné (arbitrage entre durée et qualité de vie).

³ Il s'agit du niveau de consommation n'induisant pas de dépassement de la VTR établie le plus souvent sur la base des données expérimentales chez l'animal

Ces approches restent néanmoins théoriques et le dépassement d'une VTR ne correspond pas systématiquement à l'apparition d'effets délétères chez l'homme compte tenu notamment des facteurs de sécurité appliqués à partir des observations faites sur les modèles animaux.

La prise en compte des données disponibles chez l'homme doit donc être privilégiée lorsqu'elles existent notamment pour ce qui concerne la détermination du seuil d'imprégnation critique (c'est à dire le niveau d'imprégnation corporelle en dessous duquel aucun effet délétère n'est observé chez l'Homme).

6. LES BENEFICES EN LIEN AVEC LA CONSOMMATION DE POISSONS

Ce chapitre résume les données actuellement disponibles sur les effets bénéfiques de la consommation de poissons sur la santé humaine. Pour une information plus complète, on se référera à des synthèses bibliographiques, réalisées dans le cadre d'autres travaux de portée générale de l'Afssa (Afssa 2010a, Afssa 2010b, Afssa 2010c).

6.1. Composition nutritionnelle des poissons

Hormis leur haute valeur protéique, les poissons constituent une source privilégiée en acides gras polyinsaturés à longue chaîne de la famille des oméga 3 (AGPI-LC n-3) et une source intéressante de vitamines liposolubles (A, D, E) et hydrosolubles (B₆, B₁₂), et de minéraux et oligo-éléments.

Au sein d'une même espèce, la teneur en protéines de la chair de poisson varie peu, celle-ci ne subissant pas de modifications liées à l'âge, à l'alimentation des animaux ou à la saison de capture.

Les lipides et acides gras sont les nutriments pour lesquels les teneurs varient le plus fortement entre espèces de poissons, selon les saisons, le cycle de reproduction et l'alimentation des animaux : par exemple, pour la sardine, la teneur en lipides du muscle varie de 1,2 à 18,4 g pour 100 g au cours de l'année (Bandarra *et al.* 1997). Les espèces de poissons les plus consommées en France sont : le thon « albacore », le lieu d'Alaska, le lieu noir, le merlu, le cabillaud (morue) et le tilapia pour les espèces dites maigres (teneur en lipides de la chair inférieure à 2 g/100 g) ; parmi les espèces dites grasses, on peut citer le saumon, le hareng et la sardine. Le thon blanc (germon), le thon rouge et la truite ont des teneurs en lipides intermédiaires (Sainclivier 1983). Les poissons sont des sources préférentielles d'AGPI-LC n-3, et de manière notable d'acide eicosapentaénoïque (EPA) et d'acide docosahexaénoïque (DHA).

De manière générale, plus la chair des poissons est grasse, plus elle renferme de l'EPA et du DHA, la proportion respective de ces deux acides gras variant selon les espèces, mais avec une teneur en DHA généralement supérieure à celle en EPA. La teneur en AGPI, n-3 ou n-6, de la chair de poisson est sous la dépendance quasi exclusive de l'alimentation, à savoir la chaîne trophique aquatique (algues, phytoplancton et zooplancton) pour les poissons sauvages, et les constituants de l'aliment (huiles essentiellement) pour les poissons d'élevage (Corraze and Kaushik 1999).

Les teneurs en vitamines A, D et E sont proportionnelles au contenu en lipides dans la chair. Par exemple, le thon, dont le muscle rouge est particulièrement développé, ou le hareng, dont la chair est grasse, contiennent des quantités appréciables de vitamines A et D. Chez les poissons d'élevage, la teneur en vitamine E du muscle s'accroît avec la teneur en vitamine E de l'aliment (addition pour ses propriétés antioxydantes, notamment vis-à-vis des AGPI-LC) et la concentration en malondialdéhydes (produits issus de la peroxydation lipidique) est d'autant plus faible que la chair est riche en vitamine E (Frigg *et al.* 1990).

La chair de poisson est riche en vitamine B₁₂. Parmi les aliments d'origine animale, le poisson est l'aliment le plus riche en vitamine B₆. Les autres vitamines du groupe B sont présentes, mais en quantités plus basses.

Les principaux minéraux et oligo-éléments caractéristiques des poissons sont le potassium, le phosphore, le sélénium, l'iode, le fer et le zinc. Le contenu en ces divers éléments est le reflet de la composition de leur alimentation.

6.2. Consommation de poissons et bénéfices nutritionnels

6.2.1 Consommation de poissons et santé humaine

La majorité des travaux permettant d'analyser l'impact de la consommation de poissons sur la santé humaine a porté essentiellement sur les AGPI-LC n-3 (EPA et DHA) considérés comme les composés d'intérêt majeur de la chair de poisson.

Une synthèse de ces travaux est présentée en annexe 2. Elle montre le rôle important des AGPI-LC n-3 EPA et DHA, et plus généralement de la consommation de poissons, sur la santé humaine. Ces effets bénéfiques concernent à la fois le développement et le fonctionnement cérébral mais également la réduction du risque de certaines pathologies. Si certains de ces effets bénéfiques sont aujourd'hui clairement démontrés (cardiovasculaires), d'autres sont sous-tendus par de nombreux arguments épidémiologiques d'observation ou issus d'études animales (maladies neurodégénératives, cancers, dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et nécessitent une confirmation par des études prospectives ou d'intervention chez l'homme.

6.2.2. Apports nutritionnels conseillés d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne n-3

Sur la base des données bibliographiques relatives aux besoins nutritionnels et aux conséquences d'un déséquilibre d'apport de ces acides gras dans les mécanismes pathologiques, l'Afssa propose les apports nutritionnels conseillés suivants pour les différentes tranches d'âge (Afssa 2010a).

Tableau 1 : Apports nutritionnels conseillés en DHA et EPA pour la population française

| Tranches d'âge | DHA (mg) | EPA+DHA (mg) |
|-------------------------------|----------|----------------|
| Enfants en bas âge 1-3 ans | 70 | - ^a |
| Enfants 3-9 ans | 125 | 250 |
| Adolescents 10-18 ans | 250 | 500 |
| Adultes, incluant sujets âgés | 250 | 500 |
| Femmes enceintes | 250 | 500 |
| Femmes allaitantes | 250 | 500 |

^a Il n'existe pas de données scientifiques permettant de définir des besoins pour l'EPA dans cette tranche d'âge

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) sont des valeurs de référence moyennes établies par nutriment et catégorie de population afin de permettre la couverture des besoins nutritionnels moyens.

Pour les AG indispensables et « conditionnellement indispensables »⁴ comme le DHA, les besoins physiologiques correspondent à l'apport nécessaire :

- pour éviter tout déficit alimentaire en ces AG et assurer un bon fonctionnement de l'ensemble de l'organisme, notamment le développement et fonctionnement cérébral ; il s'agit des *besoins physiologiques minimaux* ;
- et pour assurer des rôles préventifs sur le plan physio-pathologique : syndrome métabolique, diabète, obésité, maladies cardiovasculaires, cancers (notamment sein et côlon) et autres pathologies telles que la DMLA ; il s'agit des *besoins physiologiques optimaux* (prévention primaire) (Afssa 2010a).

⁴ Parmi les AGPI, certains sont dits précurseurs « indispensables » (acides linoléique, C18 : 2 n-6 et alpha-linolénique, C18 :3 n-3) car ils sont indispensables pour la croissance et les fonctions physiologiques et non synthétisables par l'homme. Les dérivés de ces précurseurs indispensables sont dits « conditionnellement indispensables » puisque l'homme et l'animal peuvent les synthétiser (à condition de disposer des AG précurseurs indispensables). Les autres AG (autres polyinsaturés, monoinsaturés et saturés) sont des nutriments synthétisables *de novo* par l'organisme.

L'établissement des besoins physiologiques résulte de plusieurs approches : modèles cellulaires et animaux, approches physiologiques chez l'homme, enquêtes alimentaires, approches cliniques et épidémiologiques. Le poids relatif de chacune de ces approches est variable d'un nutriment à l'autre et selon le contexte scientifique et nutritionnel (Martin et al. 2001).

7. LES RISQUES CHIMIQUES EN LIEN AVEC LA CONSOMMATION DE POISSONS

Les poissons sont depuis de nombreuses années considérés comme des contributeurs potentiels de substances toxiques (Afssa 2006a, Afssa 2010c).

Au regard :

- des habitudes alimentaires de la population française métropolitaine ;
- des données de contamination des produits de la mer disponibles au niveau français et européen ;
- et des données toxicologiques disponibles ;

il apparaît que les poissons constituent entre autres des vecteurs d'apport non négligeables en arsenic (As), méthylmercure (MeHg), PCB, dioxines/furanes (PCDD/F) et les poly-bromo-diphényle éthers (PBDE) (Annexe 3).

7.1 Arsenic et poly-bromo-diphényle éthers

Selon les données toxicologiques et les données de contamination disponibles sur les poissons pêchés et consommés en France et en Europe (Afssa 2006a, Afssa 2009c, EFSA 2009), l'impact sanitaire des contaminations observées avec l'arsenic n'est pas considéré à ce jour comme préoccupant puisque les poissons contribuent faiblement à l'exposition en dérivés inorganique de l'arsenic (Asi) qui sont démontrés comme les plus toxiques.

Concernant les PBDE, les poissons et les produits de la mer ont été identifiés comme les vecteurs majoritaires de l'apport alimentaire (entre 30 et 60 % de l'exposition totale). Cependant, l'insuffisance de données de contamination des autres vecteurs alimentaires pouvant également contribuer à l'exposition alimentaire (viandes, volailles, lait, etc.) ainsi que l'absence de valeur toxicologique de référence ne permet pas à ce jour de réaliser une évaluation précise du risque (Afssa 2006c). La contribution des poissons et produits de la mer à l'exposition française totale est toutefois du même ordre de grandeur que celle rapportée dans les autres pays européens et se situe en deçà des doses pouvant être estimées comme sans effet à partir des données de toxicité disponibles chez l'animal, pondérées par précaution d'un facteur de protection de 100 (Afssa 2010c).

7.2 Méthylmercure

Les poissons apparaissent, en revanche, comme les premiers contributeurs de l'exposition au méthylmercure (MeHg).

En raison de l'importante vulnérabilité du système nerveux central à l'action toxique du MeHg pendant le développement du fœtus et de l'abaissement de la VTR (Dose Hebdomadaire Tolérable Provisoire) de 3,3 µg de MeHg/kg p.c./semaine à 1,6 µg/kg p.c./semaine proposé par le Joint Expert FAO/WHO Committee on Food Additives (JECFA) en 2003, l'Afssa a proposé dans son avis du 16 mars 2004 des recommandations spécifiques de consommation de poissons pour les enfants en bas âge et pour les femmes enceintes et allaitantes (Afssa 2004). Ces recommandations visaient à favoriser une consommation diversifiée des différentes espèces de poissons en évitant, à titre de précaution, une consommation exclusive de poissons prédateurs sauvages⁵ qui présentent des niveaux plus élevés de MeHg. Il était notamment

⁵ Poisson prédateur (règlement CE n°1881/2006) : Baudroies ou lottes (*Lophius species*), loup de l'Atlantique (*Anarhichas lupus*), bonite (*Sarda sarda*), anguille et civelle (*Anguilla species*), empereur, hoplostète orange ou hoplostète de Méditerranée (*Hoplostethus species*), grenadier (*Coryphaenoides rupestris*), flétan de l'Atlantique (*Hippoglossus hippoglossus*), marlin (*Makaira species*), cardine (*Lepidorhombus species*), mullet (*Mullus species*), brochet (*Esox lucius*), palomète (*Orcynopsis unicolor*), capelan de Méditerranée (*Tricopterus minutus*), pailona commun (*Centroscymne coelelepis*), raies (*Raja species*), grande sébaste (*Sebastes marinus*, *S. mentella*, *S. viviparus*), volier de l'Atlantique

recommandé, respectivement aux enfants de 0-30 mois et aux femmes enceintes ou allaitantes, de ne pas consommer plus de 60 g ou 150 g de poissons prédateurs sauvages par semaine et d'éviter à titre de précaution, la consommation d'espadons, marlins, sikis (Afssa 2006b).

Au regard des données de contamination en MeHg provenant de 91 analyses réalisées en 2007 sur les lamproies et les sélaciens, l'Afssa a étendu la liste des espèces de poissons à éviter pour ces catégories de la population aux requins et lamproies (Afssa 2009a).

Par ailleurs, il avait été indiqué que certaines catégories particulières de la population française, notamment la population amérindienne de Guyane, peuvent se trouver dans des situations d'exposition au MeHg, à des niveaux beaucoup plus élevés que la population métropolitaine en raison notamment de l'existence de pollutions d'origine anthropique importantes (orpaillage par exemple) et d'un régime alimentaire essentiellement composé de poissons.

7.3 Dioxines et PCB

Concernant les dioxines (PCDD/F) et PCB (PCB-DL et PCB-NDL), en France comme dans d'autres pays d'Europe, les niveaux d'exposition alimentaires sont susceptibles, indépendamment de la consommation de poissons, de dépasser les VTR fixées respectivement à 70 pg TEQ_{OMS}/kg p.c./mois⁶ pour les dioxines et PCB-DL par le JECFA en 2001 et 20 ng/kg p.c./ pour l'ensemble des congénères de PCB par l'OMS en 2003.

Bien que les poissons ne constituent pas les vecteurs alimentaires prédominants de l'exposition aux dioxines, ils contribuent en revanche fortement à l'exposition alimentaire aux PCB (38% du total) notamment chez les enfants⁷ (Afssa 2005, Annexe 4).

En raison des différents effets toxiques des PCB (PCB-DL et PCB-NDL) rapportés à la fois chez l'animal et chez l'homme et notamment de leurs effets reconnus sur le développement cérébral et moteur de l'enfant exposé *in utero*, une attention particulière mérite d'être portée aux niveaux de contamination en PCB des poissons et principalement des poissons issus des zones à fortes activités industrielles actuelles ou historiques⁸.

A ce jour, les limites réglementaires établies au niveau européen pour les espèces de poissons commercialisées (Règlement (CE) n°1881/2006) concernent uniquement la somme PCB-DL+PCDD/F (TEQ global) et ont pour principal objectif d'éliminer du marché les poissons les plus contaminés. Des discussions sont toutefois en cours, au niveau européen, pour proposer des limites réglementaires dans les aliments pour les PCB-NDL.

Depuis 2006, plusieurs restrictions de pêche et recommandations de non consommation des espèces de poissons les plus accumulatrices de PCB (anguilles, poissons gras, espèces fortement bio accumulatrices) ont d'ores et déjà mises en place, sur la base de la réglementation en vigueur, notamment dans les secteurs du Rhône, de la Somme, de la Seine, de la Garonne...

Un inventaire national des sites à risques (mesures de PCB dans les sédiments et les poissons) a également été mis en œuvre début 2008 dans le cadre du plan national d'action sur les PCB.

8. BÉNÉFICES/RISQUES EN LIEN AVEC LA CONSOMMATION DE POISSONS

La définition de recommandations de consommation de poissons doit tenir compte à la fois de la nécessité de couvrir les besoins en nutriments bénéfiques tout en assurant des conditions de sécurité alimentaire pour le consommateur. Dans le cadre de cet avis, seuls les risques chimiques susceptibles d'induire des effets à long terme sur la santé (et non les risques microbiologiques ou accidentels) ont été considérés.

(*Istiophorus platypterus*), sabre argent (*Lepidopus caudatus*), sabre noir (*Aphanopus carbo*), dorade, pageot (*Pagellus species*), requins (toutes espèces), escolier noir ou stromaté (*Lepidocybium flavobrunneum*), rouvet (*Ruvettus pretiosus*), escolier serpent (*Gempylus serpens*), esturgeon (*Acipenser species*), espadon (*Xiphias gladius*), thon (*Thunnus species*, *Euthynnus species*, *Katsuwonus pelamis*)

⁶ TEQ : Equivalent Toxique. Les équivalents toxiques de tous les constituants du mélange sont additionnés et définissent le TEQ global

⁷ Le dépassement des VTR (exprimées par kg de poids corporel) par les enfants les plus jeunes est également à mettre en relation avec leur faible poids corporel comparé à leur consommation alimentaire.

⁸ Pour plus d'information se référer aux précédents avis de l'Afssa sur les PCB disponibles sur le site www.afssa.fr

Par ailleurs, l'évaluation du bénéfice/risque a été réalisée sur la base des données disponibles lors de la rédaction de l'avis pour les nutriments et les contaminants dont le niveau d'exposition est majoritairement lié à la consommation de poissons soit : i) l'EPA et le DHA pour ce qui concerne les bénéfices nutritionnels et ii) le méthylmercure et les dioxines et PCB pour ce qui concerne les risques physico-chimiques.

8.1 Estimation des niveaux d'apports en acides gras polyinsaturés à longue chaîne n-3 et des niveaux d'exposition en méthylmercure, dioxines et PCB de la population française selon le nombre de poissons consommés.

- *Méthodologie*

Les apports moyens en EPA et DHA, ainsi que l'exposition au méthylmercure, aux dioxines et aux PCB ont été estimés pour la population générale (Annexe 5) à partir des données de consommation françaises de l'enquête INCA2 (2005-2007). Cette enquête, représentative de la population française, a relevé les consommations alimentaires de 4079 individus (2624 adultes âgés de 18 à 79 ans, et 1455 enfants de 3 à 17 ans).

Les niveaux présentés correspondent aux apports et expositions liés à la consommation de l'ensemble des poissons et produits aquatiques, y compris lorsqu'ils sont utilisés en tant qu'ingrédient. Les autres aliments n'ont pas été considérés pour le calcul des apports en EPA et DHA ni pour l'exposition au méthylmercure, car ils représentent des sources d'apport minoritaires. En revanche, pour l'exposition aux dioxines et PCB, il a été tenu compte de la consommation des viandes, œufs et produits laitiers, qui constituent d'autres sources d'apport non négligeables.

Pour le calcul des apports en EPA et DHA, les données de consommation ont été croisées avec les données de composition issues de la table de composition nutritionnelle du Ciqual (Afssa 2008). Les produits transformés à base de poissons (mousse ou terrine de poissons, tarama, etc.) n'ont pas été pris en compte dans cette évaluation, du fait de la composition très variable des mélanges de poissons utilisés.

Pour les calculs d'exposition aux contaminants, les données de consommation ont été croisées i) pour les produits de la mer, avec les données de contamination de l'étude Calipso (Afssa 2006a) et ii) pour les autres produits animaux, avec les données des plans de surveillance de la DGAI (2004-2006).

Plusieurs fréquences de consommation hebdomadaire de poissons (parts de poissons consommés) tels qu'observés dans l'enquête INCA2 ont été étudiées⁹ :

- 1 poisson
- 2 poissons dont 1 gras
- 2 poissons gras
- 3 poissons dont 1 gras
- 3 poissons dont 2 gras

La portion considérée pour les calculs correspond à la portion moyenne consommée par les français, dans l'étude INCA2, soit 100 g pour les adultes et les enfants de plus de 10 ans et 75 g pour les enfants de 3 à 10 ans.

La teneur en matière grasse retenue pour différencier les poissons « gras » des « non gras » (dits « maigres ») a été fixée à 2 %.

- *Estimation des expositions en Dioxines, PCB et Méthylmercure*

L'estimation des niveaux d'exposition et d'apports en MeHg, dioxines et PCB (annexe 5) montre que :

⁹ Le saumon consommé en tant qu'ingrédient dans une tarte n'est pas comptabilisé comme part de poisson

- l'exposition au MeHg de la population française métropolitaine (enfants ou adultes), est inférieure à la VTR, excepté chez certaines catégories d'enfants forts consommateurs de poissons (95^{ème} percentile) (Afssa 2004) ;
 - l'exposition moyenne aux dioxines et PCB des enfants de 3 à 10 ans est supérieure à la VTR et cela indépendamment du niveau de consommation de poissons ;
 - la consommation de 3 portions de poissons par semaine conduit à un dépassement des VTR fixées pour les dioxines et les PCB dans presque toutes les catégories d'âges de la population ;
 - le niveau d'exposition aux PCB augmente avec le nombre de poissons consommés et *a fortiori* avec le nombre d'espèces grasses consommées en raison notamment des différences importantes de contamination qui peuvent être observées entre les poissons gras et les poissons maigres.
- **Estimation des apports en acides gras polyinsaturés à longue chaîne n-3**

Comme attendu, l'apport en EPA et DHA augmente essentiellement avec la fréquence de consommation de poissons et *a fortiori* avec la fréquence de consommation de poissons gras. La couverture des besoins moyens en EPA+DHA (250 mg/jour pour les enfants de 3-9 ans et 500 mg/j pour les enfants de 10 ans et plus et les adultes) varie de 48 à 68 % et 61 à 98 % pour une fréquence hebdomadaire de consommation de poissons de respectivement 2 et 3 portions.

Néanmoins, les données disponibles montrent que les aliments autres que les poissons et notamment les œufs et les produits d'origine animale contribuent également, à environ 15-20% de l'apport total en EPA et DHA en raison de leur niveau élevé de consommation dans les pays occidentaux (Astorg *et al.* 2004; Howe *et al.* 2006; Sioen *et al.* 2006).

- **Conclusions**

Ces données d'exposition montrent que la consommation de deux poissons ou plus par semaine, dont un ou deux gras, peut contribuer, pour certaines catégories de la population, au dépassement des VTR définies pour les PCB et les dioxines.

Le nombre de poissons consommés ainsi que la seule teneur en matière grasse des poissons (poissons « gras » vs « maigres ») ne constituent donc pas des indicateurs suffisants pour établir des recommandations de consommation de poissons nécessaires pour couvrir les besoins en EPA et DHA tout en limitant l'exposition aux contaminants.

8.2 Prise en considération de la nature en acides gras des espèces de poissons consommés dans l'estimation du bénéfice risque.

Compte tenu de l'intérêt nutritionnel du poisson dans l'alimentation, il est apparu nécessaire de considérer au delà des seules teneurs en matière grasse, la nature des acides gras du poisson. En effet, pour une même teneur lipidique les poissons peuvent présenter des teneurs en EPA et DHA très différentes. A titre d'exemple, avec une teneur en lipides totaux équivalente et de l'ordre de 4 g/100 g, la roussette et le maquereau présentent des teneurs en EPA et DHA respectivement de 0,1-0,2 mg/100 g et 2-4,5 g/100g.

Le tableau 2 ci-dessous présente la catégorisation des poissons en fonction de leurs teneurs en EPA et DHA.

Tableau 2 : Catégorisation des différentes espèces de poissons en fonction de leurs teneurs en EPA et DHA

| Teneurs en lipides totaux | Teneur en oméga 3 EPA et DHA *** | Espèces de poissons |
|---------------------------|----------------------------------|---|
| Poissons gras (>2 %) | Forte teneur (3 g/100 g) | Saumon*, Sardine*, Maquereau*, Hareng*, Truite fumée** |
| | Teneur moyenne (1,4 g/100 g) | Rouget, Anchois, Pilchard Bar ou Loup, Truite, Dorade, Turbot, Eperlan, Brochet, Flétan, |
| Poissons maigres (<2 %) | Faible teneur (0,3 g/100g) | Thon (consERVE), Colin ou lieu noir, Cabillaud, Merlan, Sole, Julienne, Raie, Merlu, Baudroie ou Lotte, Carrelet ou Plie, Limande |

* tout type de conservation (frais, surgelé, fumé, conserve...)

** la truite fumée est une espèce différente de la truite de rivière « classique »

*** Les teneurs présentées sont des estimations établies sur la base des données recueillies par le CIQUAL, incluant des données issues de l'étude CALIPSO et du projet NUTRAQUA, mais également des données de la littérature internationale. Une variabilité naturelle est attendue autour de ces estimations. En effet, la taille des poissons, la période du cycle de reproduction, le lieu de prélèvement, l'emplacement du prélèvement sur le filet (ventral ou dorsal, antérieur ou postérieur) ou encore les conditions d'élevage pour les produits d'aquaculture, peuvent influencer à des degrés variables la composition nutritionnelle des produits aquatiques.

En se référant aux données relatives :

- à la composition en EPA et DHA de la base de composition nutritionnelle du Ciqual,
- aux résultats de contamination rapportés dans l'étude Calipso et aux plans de surveillance ;
- aux tailles des portions moyennes de consommation de poissons rapportées dans l'enquête INCA2 ;
- au dépassement des VTR fixées pour les dioxines et les PCB dans presque toutes les catégories de la population, pour une consommation de poissons supérieure ou égale à deux portions par semaine dont un ou deux poissons gras ;
- et en considérant que 15-20 % de l'apport alimentaire en EPA et DHA provient d'autres aliments que les poissons, notamment les produits animaux terrestres ;

une approche de type consommation « sans risque » a été mise en œuvre. A partir de cette analyse, une liste d'espèces de poissons dont la consommation permet à la fois de couvrir les besoins en EPA et DHA tout en limitant le risque de dépassement des VTR fixées pour les dioxines et PCB et pour le MeHg, a pu être définie (Tableau 3).

Au regard de cette analyse, il apparaît que (Tableau 2 et 3):

- les poissons riches en AGPI-LC n-3 (à moyenne et forte teneur en EPA et DHA) appartiennent à la catégorie des poissons dits gras ;
- la consommation de 1 à 2 portions/semaine de certaines de ces espèces, permet à la fois de couvrir les besoins en EPA et DHA tout en limitant le risque de dépassement des VTR ;
- la consommation de plus de deux poissons riches en AGPI-LC n-3 (à moyenne et forte teneur en EPA et DHA) par semaine conduit à un dépassement des VTR fixées pour les dioxines et PCB dans presque toutes les catégories d'âges de populations ;
- la seule consommation d'espèces de poissons maigres (à faible teneur en EPA et DHA) ne permet pas de couvrir les besoins en AGPI-LC n-3, quelle que soit la catégorie de population considérée (annexe 5).

Tableau 3 : Scénarios de consommation de poissons permettant de couvrir les besoins nutritionnels en EPA et DHA, tout en limitant l'exposition aux dioxines et les PCB

| Scénarios de consommation de poissons | | Catégories de la population | |
|---------------------------------------|---------------------|---|--|
| | | Adultes et enfants de plus de 10 ans, femmes en âge de procréer, enceintes ou allaitantes | Enfants de 3 à 10 ans |
| Option 1 | 1 portion/sem | Saumon*, Sardine*, Maquereau*, Hareng*, Truite fumée** | Saumon*, Sardine*, Maquereau*, Hareng*, Truite fumée**, Rouget, Anchois, Pilchard |
| Option 2 | 2 portions/sem | Rouget, Anchois, Pilchard | Bar ou Loup, Truite, Dorade, Turbot, Eperlan, Brochet, Flétan |
| Option 3 | 1 portion/sem | Saumon*, Sardine*, Maquereau*, Hareng*, Truite fumée** | Saumon*, Sardine*, Maquereau*, Hareng*, Truite fumée**, Rouget, Anchois, Pilchard |
| | Et 1 portion/sem | Bar ou Loup, Truite, Dorade, Turbot, Eperlan, Brochet, Flétan, Rouget, Anchois, Pilchard, Thon (consERVE), Colin ou lieu noir, Cabillaud, Merlan, Sole, Julienne, Raie, Merlu, Baudroie ou Lotte, Carrelet ou Plie, Limande | Bar ou Loup, Truite, Dorade, Turbot, Eperlan, Brochet, Flétan, Thon (consERVE), Colin ou lieu noir, Cabillaud, Merlan, Sole, Julienne, Raie, Merlu, Baudroie ou Lotte, Carrelet ou Plie, Limande |

*tout type de conservation (frais, surgelé, fumé, conserve...)

**la truite fumée est une espèce différente de la truite de rivière « classique »

Par ailleurs, l'analyse des différents scénarios de consommation de poissons montre que les options 1 et 2 (tableau 3), même si elles assurent une couverture suffisante des besoins nutritionnels en EPA et DHA sont difficilement conciliables avec une diversification alimentaire suffisante et les préférences individuelles (certaines espèces telles que anchois, rouget et pilchard, sont peu consommées par la population française).

En revanche l'option 3, permet à la fois : i) de couvrir les besoins en EPA+DHA, ii) de limiter le risque de surexposition aux contaminants et iii) d'assurer une diversité de consommation suffisante des différentes espèces de poissons. Elle apparaît donc comme la plus pertinente pour formuler des recommandations de consommation de poissons pour la population française.

Par ailleurs, le respect de ces recommandations de consommation de poissons conduirait à une amélioration des apports alimentaires moyens en vitamine D (c'est-à-dire du statut vitaminique D) puisqu'il permettrait d'assurer un apport moyen de l'ordre de 2,3 µg/jour pour les enfants et 3,30 µg/jour pour les adultes soit une augmentation de respectivement 36 et 27 % des apports alimentaires actuellement estimés pour ces deux catégories de la population française.

Pour rappel, environ les 2/3 des apports en vitamine D sont assurés par l'exposition solaire cutanée, et les poissons gras constituent la première source alimentaire (soit 30 % des apports alimentaires avec une teneur environ 10 fois supérieure à celle des autres aliments, y compris les aliments enrichis pour des fins de santé publique).

8.3 Résultats des différentes approches d'évaluation du rapport bénéfices risques lié à la consommation de poissons

Qu'ils soient issus de calculs théoriques d'exposition ou de données épidémiologiques, les résultats rapportés dans la littérature internationale sont en cohérence avec les résultats

rapportés dans cet avis et identifient le MeHg ainsi que les dioxines et PCB comme les contaminants alimentaires les plus critiques vis-à-vis de la consommation de poissons. Pour ce qui est du MeHg, à l'exception des femmes enceintes et des jeunes enfants, pour lesquels la consommation de certaines espèces de poissons prédateurs est déconseillée, le bénéfice lié à la consommation de poissons apparaît globalement supérieur aux risques encourus (Ginsberg and Toal 2008; Hibbeln *et al.* 2007; Oken *et al.* 2008; Verger *et al.* 2008, FAO/WHO 2010).

En revanche, le risque de surexposition de la population aux PCB par la consommation de poissons est avéré en raison de la contamination importante de certaines espèces « bioaccumulatrices » et de la contribution non négligeable d'autres vecteurs alimentaires (viandes et produits laitiers) (Sioen *et al.* 2008a; Verger *et al.* 2008).

Compte tenu du bénéfice nutritionnel et surtout cardiovasculaire lié à la consommation de poissons, plusieurs recommandations spécifiques de consommation ont donc été émises au niveau international.

L'ensemble de ces recommandations vise généralement à limiter la consommation hebdomadaire de poissons à 2 portions par semaine et à privilégier la consommation de certaines espèces riches en AGPI-LC n-3 (Issfal 2007), tout en limitant la consommation des espèces de poissons provenant des zones les plus contaminées en PCB ou pouvant présenter des niveaux élevés de MeHg (Domingo *et al.* 2007, FAO/WHO 2010).

9. CONCLUSIONS

Considérant d'une part :

- que les poissons constituent une source privilégiée d'acides gras à longue chaîne n-3 (AGPI-LC n-3), de vitamines liposolubles (A, D, E) et hydrosolubles (B₆, B₁₂) et de minéraux et oligo-éléments (potassium, phosphore, sélénium, iode, fer et zinc) ;
- que l'effet des AGPI-LC n-3, notamment EPA et DHA, et plus généralement de la consommation de poissons, sur la santé humaine est aujourd'hui bien établi pour ce qui concerne la réduction du risque cardiovasculaire, le développement et le fonctionnement cérébral ;
- qu'il existe des différences importantes de teneurs en lipides et AGPI-LC n-3 entre les espèces de poissons et selon la saison, la période de reproduction ou l'alimentation des poissons.

Considérant d'autre part :

- que les poissons sont considérés comme des contributeurs majeurs à l'exposition alimentaire aux dioxines, aux PCB et au MeHg ;
- que de forts niveaux de contamination en PCB ont été observés dans certaines espèces de poissons dites bioaccumulatrices ;
- que le système nerveux central est particulièrement vulnérable à l'action toxique des contaminants chimiques et notamment du MeHg et des PCB pendant la période périnatale ;
- qu'il existe un risque de surexposition aux dioxines, aux PCB et au MeHg élevé chez les enfants ;
- qu'il existe des différences importantes de niveaux de contamination entre les différentes espèces de poissons et selon leur origine ;

L'Afssa recommande donc à l'ensemble de la population dans le cadre d'une alimentation diversifiée, la consommation de 2 portions de poissons par semaine, dont une à forte teneur en EPA et DHA, en variant les espèces et les lieux d'approvisionnement (sauvage, élevage, lieux de pêche etc...). Cette consommation permet une couverture optimale des besoins en nutriments tout en limitant le risque de surexposition aux contaminants chimiques.

Pour ce qui concerne les femmes en âge de procréer, enceintes ou allaitantes ainsi que les enfants de moins de 3 ans, les fillettes, et les adolescentes, il convient d'éviter, à titre de précaution, la consommation de poissons dits bioaccumulateurs de PCB, notamment anguille, barbeau, brème, carpe et silure.

Pour ce qui concerne les femmes enceintes ou allaitantes et les enfants de moins de 3 ans, il convient, de limiter la consommation de poissons prédateurs sauvages et d'éviter, à titre de précaution, celle d'espadon, marlin, siki, requin et lamproie en raison du risque lié au MeHg.

Pour aider le consommateur dans ses choix, l'Afssa rendra disponibles sur son site internet la liste des poissons et leurs caractéristiques, ainsi que des options de consommation qui permettront d'approcher au mieux ces recommandations en fonction des habitudes alimentaires et des préférences de chaque consommateur.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

ANNEXE 1**Les Valeurs Toxicologiques de Référence**

Les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) sont des valeurs permettant d'établir une relation entre une exposition à une substance chimique et un effet sanitaire chez l'Homme. Elles sont spécifiques d'une substance, d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique), d'une voie d'exposition (inhalation, voie orale, contact cutané) et d'une population. Par ailleurs, leur construction diffère en fonction de l'hypothèse formulée ou des données acquises sur les mécanismes d'action toxique de la substance.

Ainsi, le plus souvent, quand une substance est connue comme ayant une action directe sur le matériel génétique humain (l'ADN), on considère que les effets indésirables que peut engendrer une exposition à cette substance peuvent se produire même pour la plus petite dose reçue, et que la probabilité de survenue de cet effet croît avec la dose. On parle de « VTR sans seuil d'effet » ou « sans seuil de toxicité ».

Si une substance n'a pas d'action directe sur le matériel génétique humain, on considère que l'effet indésirable survient au-delà d'une certaine dose reçue et c'est la gravité de l'effet qui croît avec la dose plutôt que la probabilité de survenue. On parle de « VTR à seuil d'effet » ou « à seuil de toxicité ».

Les « VTR à seuil d'effet » s'expriment généralement comme des doses ou concentrations journalières admissibles ou tolérables (DJA, DJT, ADI, TDI, CAA, TCA), ou des doses ou concentrations de référence (RfD ou RfC).

Les « VTR sans seuil d'effet » s'expriment généralement comme des excès de risque unitaire (ERU, DWUR, IUR, SF, CR, etc.).

L'élaboration de ces VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes d'experts. En pratique, la construction de la VTR comprend les quatre étapes suivantes :

- le choix de l'effet critique ;
- le choix d'une étude de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose – réponse (ou dose – effet) ;
- le choix ou construction d'une dose critique à partir des doses expérimentales et/ou des données épidémiologiques ;
- l'application de facteurs de sécurité à la dose critique pour tenir compte de la variabilité et des incertitudes.

ANNEXE 2**Consommation de poissons et bénéfices nutritionnels**

Cette synthèse a été réalisée sur la base du rapport de l'Afssa sur la réactualisation des apports nutritionnels conseillés en acides gras (Avis de l'Afssa du 1^{er} mars 2010).

Consommation de poissons et développement cérébral et visuel

Les travaux concernent spécifiquement les effets des AGPI-LC EPA et DHA sur le développement du système nerveux chez le fœtus (alimentation maternelle pendant la grossesse) et chez le jeune enfant (allaitement).

L'incorporation des AGPI-LC n-3, et spécifiquement de DHA, dans les membranes cérébrales (cerveau, rétine) est essentielle dans le développement anatomo-fonctionnel du système nerveux central du fœtus et du nouveau-né. En effet, le DHA est impliqué dans de multiples fonctions cellulaires faisant intervenir notamment les médiateurs lipidiques type docosanoïdes. Cet AGPI s'incorpore massivement dans le cerveau entre le 3^{ème} trimestre de grossesse et les 2 premières années de la vie et suit le développement neuronal (Cetin and Koletzko 2008; Clandinin *et al.* 1980a; b; Koletzko *et al.* 2008; Martinez and Mougan 1998).

Les études cliniques menées chez la femme enceinte démontrent clairement que la supplémentation du régime maternel avec du DHA augmente la concentration plasmatique relative chez la mère mais également chez le nouveau-né (Al *et al.* 2000; Connor *et al.* 1996; Dunstan *et al.* 2004; Innis and Friesen 2008; Krauss-Etschmann *et al.* 2007). Les données issues d'études de corrélation indiquent de manière constante une relation directe entre le statut sanguin en DHA de la mère ou du nourrisson à la naissance et le développement visuel (électrorétinogramme, acuité visuelle) et cognitif (habitué) chez l'enfant au cours des 2 premières années (Colombo *et al.* 2004). Cependant, s'il est démontré qu'un apport complémentaire est justifié en cas de déficit, ces études ne permettent pas de conclure quant aux bénéfices neurofonctionnels d'une supplémentation systématique en AGPI-LC chez le fœtus et à plus long terme chez le nouveau-né.

L'apport alimentaire de DHA pendant la grossesse permet également 1) la constitution des réserves de la mère, nécessaires pour le transfert de cet AG dans les lipides du lait maternel (Dunstan *et al.* 2007) et vers le fœtus lors d'une grossesse éventuelle ultérieure (Al *et al.* 2000) et 2) la constitution des réserves corporelles du nouveau-né, qui permettent de couvrir, en partie, les besoins au cours des premiers mois de la vie.

Ainsi, les apports de DHA via l'alimentation maternelle pendant la grossesse et la phase d'allaitement, et au cours des premières années de vie constituent un paramètre clé pour le développement et la maturation au niveau cérébral du nouveau-né et du jeune enfant.

Consommation de poissons et maladies cardiovasculaires

Les données disponibles concernent des études épidémiologiques d'observation et des essais cliniques avec des suppléments (huile de poissons en général) visant à évaluer les effets de la consommation d'AGPI-LC n-3, EPA et DHA, sur les facteurs de risque cardiovasculaires ou sur la survenue d'évènements cardiovasculaires.

Plusieurs méta-analyses des études épidémiologiques d'observation mettent en évidence des associations inverses entre la consommation de poissons ou le contenu tissulaire d'AGPI-LC n-3, et la survenue d'évènements cardiovasculaires (accidents vasculaires cérébraux, cardiopathies ischémiques, mort subite) (He *et al.* 2004a; He *et al.* 2004b; Wang *et al.* 2006). Ces associations semblent plus marquées pour les évènements coronaires fatals.

Les essais d'intervention utilisant des suppléments confirment les résultats des études d'observation en montrant une diminution des évènements coronaires fatals chez les patients coronariens consommant du poisson ou recevant des suppléments d'EPA et DHA.

La consommation d'huile de poisson ou de suppléments d'EPA et DHA a globalement des effets favorables ou neutres sur les principaux facteurs de risque cardiovasculaires (baisse des triglycérides plasmatiques, augmentation du HDL-cholestérol, stabilité du cholestérol total, baisse de la pression artérielle systolique et diastolique) (Balk *et al.* 2006; Dickinson *et al.* 2006; Geleijnse *et al.* 2002). Les effets observés dépendent de la quantité d'acides gras ingérée.

Un essai de prévention secondaire chez des patients ayant fait un infarctus a montré une diminution des événements cardiovasculaires fatals chez les sujets ayant bénéficié de conseils diététiques pour augmenter leur consommation de poissons jusqu'à 2 fois par semaine comparativement au groupe témoin (Burr *et al.* 1989).

Les essais de prévention secondaire ou réalisés chez des sujets à haut risque cardiovasculaire (hypercholestérolémiques) avec des suppléments d'AGPI-LC n-3 (Etudes GISSI, DART II, JELIS) ont montré une diminution des événements coronariens, notamment fatals, chez des patients présentant ou non des antécédents d'infarctus du myocarde (Burr *et al.* 2003; Marchioli 1999; Marchioli *et al.* 2002; Yokoyama and Origasa 2003; Yokoyama *et al.* 2007). Ces résultats sont assez homogènes entre les études pour suggérer que l'EPA et le DHA diminuent les complications fatales des infarctus du myocarde (Mozaffarian and Rimm 2006).

Les études ont montré que l'huile de poisson et les AGPI-LC n-3 EPA et DHA ont un impact avéré sur la fréquence cardiaque, marqueur de risque de la mort subite (Mozaffarian *et al.* 2005). En revanche, les patients présentant des antécédents de troubles du rythme ventriculaire, notamment sur des cœurs non ischémiques, ne semblent pas tirer profit du traitement par ces acides gras pour prévenir les récives (Brouwer *et al.* 2006; Geelen *et al.* 2005; Geelen *et al.* 2004; Jenkins *et al.* 2008; Raitt *et al.* 2005).

Les AGPI-LC n-3 n'apportent aucun bénéfice pour la prévention des rechutes de défaillance cardiaque (Tavazzi *et al.* 2008).

Sur la base de ces données, Mozaffarian et Rimm ont proposé une modélisation de la relation entre la consommation de poissons et/ou d'EPA-DHA et le bénéfice cardiovasculaire (Mozaffarian and Rimm 2006), celle-ci dépendant des paramètres évalués (notamment diminution des morts subites, diminution de la mortalité cardiovasculaire, baisse de la triglycéridémie). Au final, un apport journalier de 500 mg d'EPA et DHA (soit 0,2-0,225 % de l'AET du sujet adulte) semble justifié pour la population générale dans une perspective de prévention cardiovasculaire.

L'ensemble de ces conclusions a été obtenu dans le cadre d'études portant sur les sujets adultes. Malgré l'absence à ce jour de données spécifiques issues d'essais d'intervention ou de suivis prospectifs similaires chez les enfants, il est raisonnable de penser que la consommation d'AGPI-LC n-3 DHA et EPA (donc de poisson) pendant l'enfance et l'adolescence est susceptible de conduire aux mêmes effets bénéfiques au niveau cardiovasculaire que ceux attendus chez le sujet adulte. Cette hypothèse est soutenue par le fait que des lésions d'athérosclérose peuvent survenir au cours de l'enfance et de l'adolescence (Berenson *et al.* 1998; McGill *et al.* 2000) et que leur progression et leur sévérité sont liées non seulement à l'existence de facteurs de risque cardiovasculaires mais également à leur persistance au cours du temps (McGill *et al.* 2000; Stary 2000).

Par ailleurs, des données ont montré une diminution du risque cardiovasculaire chez des enfants issus d'une famille à risque et supplémentés en AGPI-LC n-3, EPA et DHA (Engler *et al.* 2004).

Consommation de poissons et développement d'autres pathologies : cancers, maladies métaboliques, affections neuro-dégénératives liées au vieillissement

➤ **Cancers**

Cancer de la prostate

La conclusion du rapport de l'Afssa sur les relations entre les acides gras et les cancers (Afssa 2003) indiquait que : « la consommation de poissons ou celle d'AGPI n-3 à longue chaîne (EPA, DHA) n'est pas associée, dans la majorité des études, au risque de cancer de la prostate, bien que quelques études suggèrent un effet protecteur ». Dans les études récentes (Chavarro *et al.* 2007; Hedelin *et al.* 2007), il persiste une certaine hétérogénéité, cependant le nombre d'études montrant une réduction de risque est maintenant supérieur à celui relevé en 2003, ce qui renforce la suggestion d'un effet favorable probable de la consommation de poissons dans les cancers de la prostate.

Cancer colo-rectal

Dans le rapport de l'Afssa (2003), les tableaux des données épidémiologiques montraient une diminution du risque dans environ la moitié des études portant sur la relation entre la consommation de poissons et les cancers colo-rectaux, tandis que les autres ne montraient pas d'effet ; deux études chinoises montraient une augmentation de risque. Plusieurs études récentes basées sur un questionnaire alimentaire et une méta-analyse sur la consommation de poissons suggèrent la possibilité d'un effet protecteur du poisson et des AGPI-LC n-3 vis-à-vis de l'apparition du cancer colo-rectal (Geelen *et al.* 2007; Kimura *et al.* 2007; Norat *et al.* 2005; Theodoratou *et al.* 2007). Ces résultats sont à confirmer par d'autres études, notamment prospectives.

Cancer du sein

Dans le rapport Afssa 2003, il n'a pas été possible d'émettre un avis sur le niveau de preuve entre la consommation de poissons et le cancer du sein, malgré un nombre considérable d'études (17 cas-témoins et 4 cohortes). En effet, seulement 1/3 d'entre elles montraient une réduction de risque.

Depuis ce rapport, trois études portant sur la relation entre la consommation de poissons et le cancer du sein ont été publiées (Engeset *et al.* 2006; Hirose *et al.* 2003; Stripp *et al.* 2003). Seule l'étude japonaise (Hirose *et al.* 2003) a montré une réduction du risque pour une forte consommation de poisson. Ainsi ces nouvelles études n'apportent pas d'éléments permettant d'avancer vers une conclusion claire.

Autres cancers

En ce qui concerne les cancers féminins autres que le cancer du sein, une étude avec 709 cas et 2 888 témoins a porté sur la relation entre la consommation de poissons, mollusques et crustacés et le cancer de l'endomètre (Terry *et al.* 2002). Dans cette étude, on a distingué la consommation de poissons gras de celle des autres poissons. Seuls les premiers étaient associés à une réduction de risque, pour une consommation de deux portions par semaine, comparée à une portion toutes les cinq semaines (0,2 portion hebdomadaire).

Deux études japonaises récentes ont considéré la relation entre la consommation de poissons et le cancer du poumon (Takezaki *et al.* 2001a; Takezaki *et al.* 2001b; Takezaki *et al.* 2003). Les deux études montrent une réduction de risque associée à une augmentation de la consommation de poissons ou de fruits de mer, mais pas avec du poisson sec ou salé.

D'autres études incriminent de façon plus spécifique la consommation de poisson saumuré : la consommation de sauce de poisson fermenté une fois par semaine augmente significativement le risque de carcinome œsophagien (cellules squameuses) (Li and Yu 2003). On retrouve l'augmentation de risque liée à la consommation de poisson salé dans les cas de carcinome naso-pharyngé en Chine (Zou *et al.* 2000). On peut suspecter une contamination induisant la présence de nitrosamines comme cela a été démontré pour d'autres produits ainsi transformés (Poirier *et al.* 1987).

Ainsi, la majorité des études épidémiologiques récentes suggère une réduction probable de risque de cancer colo-rectal et de cancer de la prostate associée à la consommation de poissons. Pour le cancer du sein, les résultats sont contradictoires et pour les autres cancers, ils sont insuffisants. L'observation d'une réduction du risque est appuyée par une hypothèse sur le mécanisme d'action, démontrée expérimentalement dans des modèles animaux et qui repose sur l'effet apoptotique des AGPI-LC n-3, induisant une inhibition de la prolifération. Cependant, on ne peut éliminer un facteur de confusion possible, selon lequel la consommation de poissons n'aurait pas d'effet spécifique mais serait l'indicateur d'un profil nutritionnel globalement favorable.

➤ **Maladies métaboliques**

Plusieurs études ont évalué les effets de la consommation de poissons ou d'AGPI-LC n-3 sur les facteurs de risque cardiovasculaires chez les diabétiques avec des résultats similaires à ceux des sujets non diabétiques (Friedberg *et al.* 1998; Hartweg *et al.* 2007a; Hartweg *et al.* 2007b; Montori *et al.* 2000). Il apparaît que les AGPI-LC n-3 n'affectent pas l'équilibre glycémique chez ces patients comme cela a pu être évoqué par le passé.

S'il n'existe pas d'essai clinique en double aveugle de prévention du syndrome métabolique avec les AGPI-LC n-3, leurs effets favorables sur les facteurs de risque cardiovasculaires, notamment triglycéridémie et pression artérielle (Benito *et al.* 2006), laissent augurer d'une amélioration des caractéristiques cliniques des patients. D'autres travaux préliminaires ont montré que la consommation d'AGPI-LC n-3 améliore la stéatose hépatique qui accompagne le syndrome métabolique (Capanni *et al.* 2006) (Zivkovic *et al.* 2007).

➤ **Maladies neurodégénératives et santé mentale**

Les travaux sur les relations entre les AGPI-LC n-3 et la physiologie cérébrale ont porté d'une part sur le rôle de ces AG dans le fonctionnement cérébral et d'autre part sur leur implication dans les dysfonctionnements et pathologies du système nerveux central (maladies neurodégénératives de type Alzheimer, maladies psychiatriques de type schizophrénie, dépression, autisme, troubles de l'attention chez l'enfant).

Chez l'animal, la déficience alimentaire profonde en AGPI n-3 induit des troubles comportementaux (altération des capacités d'adaptation et d'apprentissage, augmentation de l'anxiété et de la sensibilité au stress, déficit de la latéralité des tests comportementaux) (Bourre *et al.* 1989; Fedorova and Salem 2006; Frances *et al.* 1995; Jensen *et al.* 1996; Takeuchi *et al.* 2003; Vancassel *et al.* 2005; Yamamoto *et al.* 1991) en lien avec une altération de certains circuits de neurotransmission dopaminergiques et sérotoninergiques (Chalon 2006; Chalon *et al.* 1998). Par ailleurs, les résultats d'études de réversibilité et de supplémentation permettent de confirmer le rôle primordial de ces acides gras dans le fonctionnement cérébral (Bourre *et al.* 1990; Moriguchi *et al.* 2001; Moriguchi and Salem 2003). L'hypothèse que le déficit en AGPI-LC n-3 chez l'homme puisse constituer un facteur de vulnérabilité à la survenue de maladies neurologiques et psychiatriques est ainsi posée.

Chez l'homme, les taux sériques bas de DHA et des taux élevés d'AGPI n-6 chez les sujets âgés semblent associés au risque de détérioration cognitive, suggérant l'effet néfaste d'apports alimentaires faibles en DHA sur l'évolution des fonctions cognitives (Conquer *et al.* 2000; Dullemeijer *et al.* 2007). De plus, divers éléments suggèrent une possible association entre des apports alimentaires élevés en AGPI-LC n-3 et une réduction du risque de déclin cognitif (Barberger-Gateau *et al.* 2002; Kalmijn 2004; van Gelder *et al.* 2007). Toutefois, les données issues d'études de supplémentation chez l'homme manquent aujourd'hui pour confirmer l'effet préventif des AGPI-LC n-3 dans les troubles cognitifs (Barberger-Gateau *et al.* 2005; Barberger-Gateau *et al.* 2007; Freund-Levi *et al.* 2008).

Les données disponibles fournissent un faisceau d'arguments en faveur du rôle des AGPI-LC n-3 dans l'étiologie des troubles mentaux, et de l'utilité d'apports suffisants pour leur prévention et le maintien de la santé mentale, même si d'autres études sont nécessaires pour confirmer et préciser des effets bénéfiques, préventifs potentiels.

Par exemple, de nombreuses études épidémiologiques d'observation suggèrent que la consommation de poissons (environ 2 fois par semaine) ou que des apports d'AGPI-LC n-3 $\geq 0,1$ % de l'apport énergétique sont associés à une moindre prévalence de la dépression dans la population (Appleton *et al.* 2007; Silvers and Scott 2002; Tanskanen *et al.* 2001).

➤ **Dégénérescence maculaire liée à l'âge**

Des études écologiques dans les pays où la consommation de poissons est élevée fournissent des données quant à l'implication des AGPI-LC n-3 dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge : 1) au Japon, il existe une moindre prévalence de la DMLA jusqu'à récemment ; 2) en Islande, les formes exsudatives avec drüsen (dépôts lipidiques à la face interne de la membrane de Bruch adjacente à l'épithélium pigmentaire) sont rares et les formes atrophiques fréquentes (Jonasson *et al.* 2005; Jonasson *et al.* 2003; Jonasson *et al.* 1987). Selon les données de physiopathologie, les drüsen sont la résultante des premières étapes de la maladie, dans lesquelles les lipides sont impliqués.

Une méta-analyse de 9 études épidémiologiques montre qu'un apport élevé en AGPI-LC n-3 est associé à une réduction de 30 % du risque de DMLA tardive et que la consommation de poissons au moins 2 fois/semaine est associée à la fois à une réduction du risque de DMLA précoce et tardive (Chong *et al.* 2006).

Au total les données épidémiologiques (transversales, cas-témoins, prospectives) suggèrent un effet favorable d'un apport élevé en AGPI-LC n-3 et de poisson, qui pourrait disparaître lorsque

l'apport en acide linoléique est élevé. Les résultats de ces études sont confortés par les données mécanistiques. Toutefois, des études d'intervention sont nécessaires pour conclure quant à l'existence d'une relation de cause à effet donc d'un rôle protecteur des AGPI-LC n-3.

ANNEXE 3**Consommation de poissons et risques sanitaires*****Méthylmercure (MeHg)***

Le mercure (Hg) est un élément naturellement présent dans le sol et les roches, ainsi que dans les lacs, les cours d'eau et les océans. L'écorce terrestre, qui rejette environ 2 700 à 6 000 tonnes de mercure par an dans l'atmosphère, représente la principale source de ce métal dans l'environnement. Au mercure provenant de ces sources naturelles s'ajoute le mercure rejeté dans l'environnement par les activités humaines, notamment la transformation des pâtes à papier, l'exploitation minière et la combustion des déchets et des combustibles fossiles.

Parmi les différentes formes physico-chimiques du mercure, le méthylmercure (MeHg) est la forme la plus toxique, facilement absorbée et difficilement excrétée par les organismes vivants. La biométhylation du mercure inorganique en MeHg est mise en évidence dans les sédiments ainsi que chez les organismes marins (poissons, coquillages...). La réaction de méthylation du mercure peut se dérouler dans le compartiment marin, plus particulièrement dans la zone anaérobie des sédiments. Le MeHg ainsi produit est ensuite concentré par le phytoplancton et le zooplancton puis bioaccumulé dans les organismes aquatiques, plus particulièrement dans les poissons carnivores.

La source d'exposition majeure au MeHg pour l'homme est la consommation de poissons chez lesquels le mercure est essentiellement sous forme de MeHg. Les teneurs de la chair des poissons en MeHg varient selon l'espèce, l'âge et la taille des poissons, de 0,001 à 3,7 mg/kg de poids frais en France métropolitaine.

PBDE (PolyBromoDiphénylEthers)

Les PBDE appartiennent à la famille des retardateurs de flamme bromés (RFB) qui constituent des produits chimiques incorporés dans les matières plastiques d'appareils électriques (ordinateurs, télévisions) et de circuits électroniques en vue de leur conférer des propriétés ignifuges. Ils sont également présents dans des mousses et des matériaux de capitonnage (domestiques et industriels), les intérieurs de voitures et d'avions ainsi que dans certains textiles. Les études toxicologiques disponibles n'ont pas permis de déterminer, à ce jour, de dose toxicologique expérimentale de référence qui puisse servir de fondement à la fixation d'une VTR.

Dioxines et PCB (PolyChloroBiphényles)

Le terme de "dioxines" est un nom générique qui désigne deux grandes catégories de composés, les polychlorodibenzodioxines (PCDD) et les polychlorodibenzofuranes (PCDF). Les dioxines regroupent 75 molécules différentes (congénères). Les dioxines ne sont pas produites intentionnellement mais sont émises au cours de processus thermiques, accidentels (incendies) ou non (incinération de déchets industriels d'ordures ménagères, de bois ou de carburants fossiles), au cours de processus chimiques (traitement de la pâte à papier d'origine végétale, impuretés de l'herbicide 2,4,5-T) et par les transports motorisés, la combustion mal maîtrisée de charbon, fioul, bois, etc.

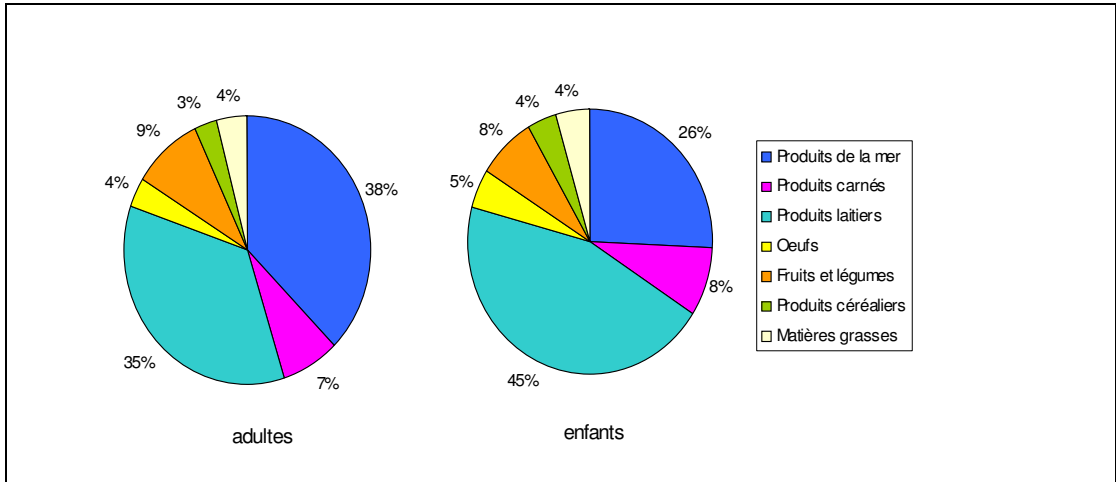
Les « PCB » (polychlorobiphényles) sont des composés aromatiques chlorés qui regroupent 209 composés ou congénères théoriquement possibles. Ils sont uniquement d'origine anthropique et les premiers mélanges techniques ont été synthétisés et commercialisés pour la première fois en 1929 par la société MONSANTO. Jusqu'à l'interdiction de mise sur le marché en 1987, les PCB ont été largement utilisés en raison de leurs propriétés thermiques d'isolant électrique et d'inflammabilité (fluide caloporteur, isolation électrique et refroidissement des transformateurs et des condensateurs électriques) et comme additifs stabilisants ou ignifugeants dans l'encre, la peinture et les matières plastiques.

Des quantités importantes de PCB ont donc été rejetées dans l'environnement par le passé et des quantités importantes se retrouvent encore aujourd'hui dans les sols et les sédiments terrestres et marins en raison de leur importante rémanence.

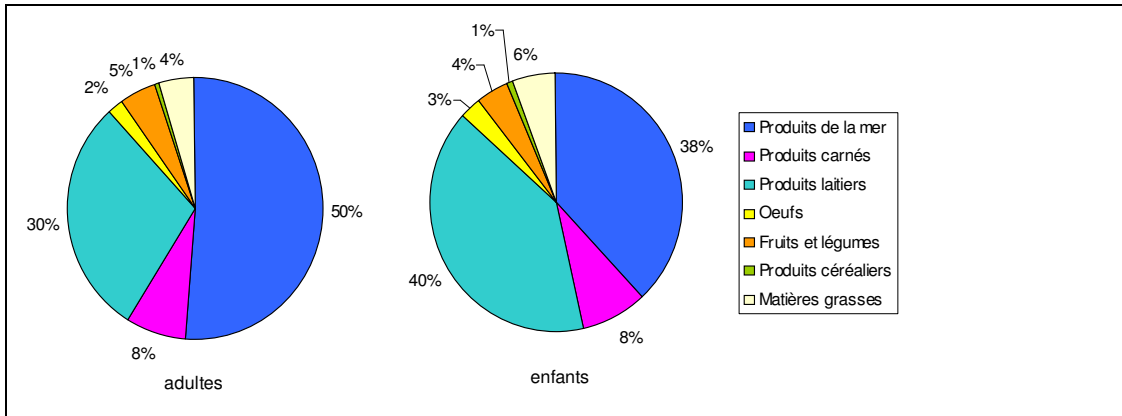
ANNEXE 4

Contribution relative des différentes classes d'aliments à l'exposition totale aux PCDD/F, PCB-DL et PCB-NDL (avis et rapport Afssa, 2005, 2007)

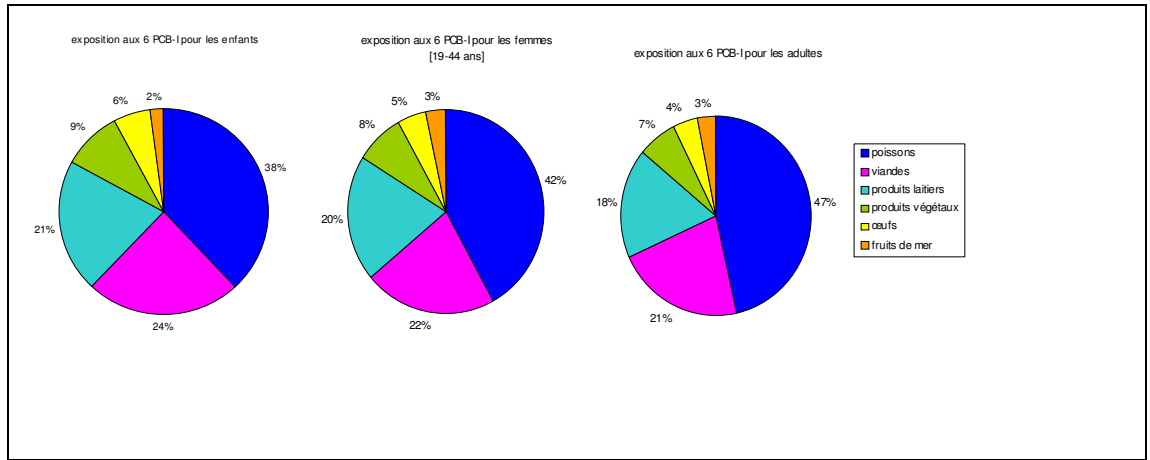
Contribution relative des différentes classes d'aliments à l'exposition totale aux PCDD/F pour les adultes et pour les enfants



Contribution relative des différentes classes d'aliments à l'exposition totale aux PCD-DL pour les adultes et pour les enfants



Contribution relative des différentes classes d'aliments à l'exposition totale aux 6 PCB-NDL (PCB 28, 52, 101, 131, 153 et 180) pour les enfants, les femmes en âge de procréer (19-44 ans) et pour les adultes



ANNEXE 5

Exposition moyenne de la population française aux dioxines, PCB et méthylmercure (MeHg), et apports moyens en EPA+DHA, selon les tranches d'âge et le nombre de poissons consommés

| Catégorie de population | Scénario | n | Total | | MeHg | EPA+DHA |
|-------------------------|-------------------|-----|---------------------------------------|-----------------------|-------|---------|
| | | | Dioxines+PCB -DL pg TEQ/kg pc/j | PCB-NDL ng/kg pc/j | | |
| [3-10 ans] | 0 poisson | 89 | 2,68 | 10,86 | 0,014 | 21,8 |
| [3-10 ans] | 1 poisson | 184 | 3,32 | 14,54 | 0,083 | 91,6 |
| [3-10 ans] | 2 poissons 1 gras | 39 | 3,99 | 18,09 | 0,154 | 134,6 |
| [3-10 ans] | 2 poissons 2 gras | 91 | 4,11 | 19,12 | 0,103 | 189,0 |
| [3-10 ans] | 3 poissons 1 gras | 14 | 3,11 | 14,85 | 0,192 | 155,9 |
| [3-10 ans] | 3 poissons 2 gras | 19 | 4,11 | 18,86 | 0,148 | 207,0 |
| [11-14 ans] | 0 poisson | 107 | 1,44 | 6,40 | 0,005 | 20,7 |
| [11-14 ans] | 1 poisson | 127 | 1,95 | 9,56 | 0,040 | 125,5 |
| [11-14 ans] | 2 poissons 1 gras | 33 | 2,11 | 10,78 | 0,079 | 176,8 |
| [11-14 ans] | 2 poissons 2 gras | 63 | 2,28 | 11,56 | 0,051 | 297,3 |
| [11-14 ans] | 3 poissons 1 gras | 12 | 2,26 | 9,82 | 0,117 | 162,9 |
| [11-14 ans] | 3 poissons 2 gras | 13 | 2,51 | 13,09 | 0,093 | 335,6 |
| [15-17 ans] | 0 poisson | 127 | 1,32 | 5,70 | 0,005 | 15,3 |
| [15-17 ans] | 1 poisson | 135 | 1,52 | 7,34 | 0,033 | 129,5 |
| [15-17 ans] | 2 poissons 1 gras | 16 | 1,63 | 7,85 | 0,068 | 245,0 |
| [15-17 ans] | 2 poissons 2 gras | 48 | 1,49 | 7,86 | 0,046 | 252,7 |
| [15-17 ans] | 3 poissons 1 gras | 4 | 1,74 | 9,79 | 0,115 | 125,0 |
| [15-17 ans] | 3 poissons 2 gras | 9 | 2,30 | 12,86 | 0,076 | 470,9 |
| [18-64 ans] | 0 poisson | 337 | 1,32 | 5,77 | 0,008 | 38,5 |
| [18-64 ans] | 1 poisson | 444 | 1,58 | 7,44 | 0,034 | 168,1 |
| [18-64 ans] | 2 poissons 1 gras | 126 | 1,71 | 8,57 | 0,066 | 259,5 |
| [18-64 ans] | 2 poissons 2 gras | 171 | 1,86 | 9,57 | 0,049 | 352,6 |
| [18-64 ans] | 3 poissons 1 gras | 34 | 1,74 | 8,03 | 0,088 | 346,4 |
| [18-64 ans] | 3 poissons 2 gras | 72 | 2,01 | 10,40 | 0,087 | 495,7 |
| [65 ans et +] | 0 poisson | 38 | 1,17 | 4,74 | 0,003 | 31,3 |
| [65 ans et +] | 1 poisson | 70 | 1,44 | 6,62 | 0,027 | 184,2 |
| [65 ans et +] | 2 poissons 1 gras | 29 | 1,83 | 8,36 | 0,070 | 235,3 |
| [65 ans et +] | 2 poissons 2 gras | 27 | 2,11 | 10,68 | 0,066 | 479,2 |
| [65 ans et +] | 3 poissons 1 gras | 13 | 1,59 | 7,70 | 0,079 | 245,7 |
| [65 ans et +] | 3 poissons 2 gras | 16 | 2,17 | 11,15 | 0,067 | 532,1 |

Ces niveaux d'exposition sont à mettre en regard des VTR fixées respectivement pour le méthylmercure (1,6 µg/kg p.c./sem), le total Dioxines+PCB-DL (2,3 pg TEQ_{OMS}/kg p.c/j) et les PCB-NDL (10 ng/kg pc/j) ainsi que des ANC définis pour les acides gras EPA+DHA.

MOTS-CLES

BENEFICES, RISQUES, POISSONS, EPA, DHA, VITAMINE D, PCB, DIOXINES, MERCURE, RECOMMANDATIONS

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Afssa (2002) Avis du 21 octobre 2002 relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition au mercure des femmes enceintes et allaitantes et des jeunes enfants. www.afssa.fr

Afssa (2003) Rapport Acides gras alimentaires et cancers : état des connaissances et perspectives. www.afssa.fr

Afssa (2004) Avis du 16 mars 2004. relatif à la réévaluation des risques sanitaires du méthylmercure liés à la consommation des produits de la pêche au regard de la nouvelle dose hebdomadaire tolérable provisoire (DHTP). www.afssa.fr

Afssa (2005) Dioxines, furanes et PCB de type dioxines : Evaluation de l'exposition de la population française. Novembre 2005. www.afssa.fr

Afssa (2006a) CALIPSO, Etude des Consommations ALimentaires de produits de la mer et Imprégnation aux éléments traces, PolluantS et Oméga 3. www.afssa.fr

Afssa (2006b) Avis du 6 juillet 2006 relatif à la consommation des poissons prédateurs pélagiques, en particulier l'espadon, à la Réunion vis-à-vis du risque sanitaire lié au méthylmercure. www.afssa.fr

Afssa (2006c) Avis du 24 Juillet 2006 relatif à l'évaluation des risques liés à la présence de retardateurs de flamme bromés dans les aliments. www.afssa.fr

Afssa (2007) Avis du 23 octobre 2007 relatif à l'établissement de teneurs maximales pertinentes en polychlorobiphényles qui ne sont pas de type dioxine (PCB « non dioxin-like », PCB-NDL) dans divers aliments. www.afssa.fr

Afssa (2008) Composition en EPA, DHA, vitamine D et iode des produits aquatiques et aliments contenant des produits aquatiques, Banque Ciqual de composition nutritionnelle des aliments, consultation du 12 septembre 2008

Afssa (2009a) Avis du 17 avril 2009 relatif à l'interprétation des résultats d'analyses du plan de surveillance des contaminants chimiques 2007, notamment la recherche de mercure dans les lamproies et les différentes espèces de Sélaciens. www.afssa.fr

Afssa (2009b) Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 2 (INCA2). www.afssa.fr

Afssa (2009c) : Avis du 17 avril 2009 relatif à la teneur maximale en arsenic inorganique recommandée pour les algues laminaires et aux modalités de consommation de ces algues compte tenu de leur teneur élevée en iode. www.afssa.fr

Afssa (2010a) Avis du 1^{er} mars 2010 relatif à l'actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. www.afssa.fr

Afssa (2010b) Rapport « Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras » (En cours de finalisation)

Afssa (2010c) Rapport « Bénéfices nutritionnels et risques sanitaires pour l'homme liés à la consommation des poissons, mollusques et crustacés » (En cours de finalisation)

Al MD, Van Houwelingen AC, Hornstra G (2000) Long-chain polyunsaturated fatty acids, pregnancy, and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* **71**, 285S-291S.

- Appleton KM, Woodside JV, *et al.* (2007) Depressed mood and dietary fish intake: Direct relationship or indirect relationship as a result of diet and lifestyle? *J Affect. Disord.* **104**, 217-223.
- Astorg P, Arnault N, Czernichow S, Noisette N, Galan P, Hercberg S (2004) Dietary intakes and food sources of n-6 and n-3 PUFA in French adult men and women. *Lipids* **39**, 527-535.
- Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J (2006) Effects of omega-3 fatty acids on coronary restenosis, intima-media thickness, and exercise tolerance: a systematic review. *Atherosclerosis* **184**, 237-246.
- Bandarra NM, Batista I, Nunes ML, Empis JM, Christie WW (1997) Seasonal changes in lipid composition of sardine (*Sardina pilchardus*). *Journal of Food Science* **62**, 40-42.
- Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Peres K, Dartigues JF, Renaud S (2002) Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ* **325**, 932-933.
- Barberger-Gateau P, Jutand MA, Letenneur L, Larrieu S, Tavernier B, Berr C (2005) Correlates of regular fish consumption in French elderly community dwellers: data from the Three-City study. *Eur J Clin Nutr* **59**, 817-825.
- Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, Alperovitch A (2007) Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology* **69**, 1921-1930.
- Benito P, Caballero J, Moreno J, Gutierrez-Alcantara C, Munoz C, Rojo G, Garcia S, Soriguer FC (2006) Effects of milk enriched with omega-3 fatty acid, oleic acid and folic acid in patients with metabolic syndrome. *Clin Nutr* **25**, 581-587.
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA (1998) Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* **338**, 1650-1656.
- Bourre JM, Francois M, Youyou A, Dumont O, Piciotti M, Pascal G, Durand G (1989) The effects of dietary alpha-linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. *J Nutr* **119**, 1880-1892.
- Bourre JM, Bonneil M, Dumont O, Piciotti M, Calaf R, Portugal H, Nalbone G, Lafont H (1990) Effect of increasing amounts of dietary fish oil on brain and liver fatty composition. *Biochim Biophys Acta* **1043**, 149-152.
- Brouwer IA, Zock PL, *et al.* (2006) Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA* **295**, 2613-2619.
- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM (1989) Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* **2**, 757-761.
- Burr M, Ashfield-Watt PA, *et al.* (2003) Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* **57**, 193-200
- Capanni M, Calella F, *et al.* (2006) Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* **23**, 1143-1151.
- Cetin I, Koletzko B (2008) Long-chain omega-3 fatty acid supply in pregnancy and lactation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **11**, 297-302.

- Chalon S, Delion-Vancassel S, Belzung C, Guilloteau D, Leguisquet AM, Besnard JC, Durand G (1998) Dietary fish oil affects monoaminergic neurotransmission and behavior in rats. *J Nutr* **128**, 2512-2519.
- Chalon S (2006) Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **75**, 259-269.
- Chavarro JE, Stampfer MJ, Li H, Campos H, Kurth T, Ma J (2007) A prospective study of polyunsaturated fatty acid levels in blood and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **16**, 1364-1370.
- Chong E, Fau - Robman LD, *et al.* (2006) Fat consumption and its association with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* **127**, 674-680.
- Clandinin MT, Chappell JE, Leong S, Heim T, Swyer PR, Chance GW (1980a) Extruterine fatty acid accretion in infant brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev* **4**, 131-138.
- Clandinin MT, Chappell JE, Leong S, Heim T, Swyer PR, Chance GW (1980b) Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev* **4**, 121-129.
- Colombo J, Kannass KN, Shaddy DJ, Kundurthi S, Maikranz JM, Anderson CJ, Blaga OM, Carlson SE (2004) Maternal DHA and the development of attention in infancy and toddlerhood. *Child Dev* **75**, 1254-1267.
- Connor WE, Lowensohn R, Hatcher L (1996) Increased docosahexaenoic acid levels in human newborn infants by administration of sardines and fish oil during pregnancy. *Lipids* **31 Suppl**, S183-187.
- Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, Bettger WJ, Fisher RH (2000) Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids* **35**, 1305-1312.
- Corraze G, Kaushik S (1999) Les lipides des poissons marins et d'eau douce. *OCL* **6**, 111-115.
- Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, Williams B, Ford GA (2006) Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* **24**, 215-233.
- Domingo JL, Bocio A, Falco G, Llobet JM (2007) Benefits and risks of fish consumption Part I. A quantitative analysis of the intake of omega-3 fatty acids and chemical contaminants. *Toxicology* **230**, 219-226.
- Dullemeijer C, Durga J, Brouwer I, van de Rest O, Kok F, Brummer R-J, van Boxtel M, Verhoef P (2007) n-3 fatty acid proportions in plasma and cognitive performance in older adults. *Am J Clin Nutr* **86**, 1479-1485.
- Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Holt PG, Calder PC, Taylor AL, Prescott SL (2004) Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on maternal and fetal erythrocyte fatty acid composition. *Eur J Clin Nutr* **58**, 429-437.
- Dunstan JA, Breckler L, *et al.* (2007) Supplementation with vitamins C, E, beta-carotene and selenium has no effect on anti-oxidant status and immune responses in allergic adults: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* **37**, 180-187.
- EFSA (2009), Scientific Opinion on Arsenic in Food, European Food Safety Authority, EFSA Journal 2009; 7:1351
- Engeset D, Alsaker E, *et al.* (2006) Fish consumption and breast cancer risk. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* **119**, 175-182.

Engler MM, Engler MB, *et al.* (2004) Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY study. *Int J Clin Pharmacol Ther* **42**, 672-679.

FAO/WHO (2010) Joint FAO/WHO Expert Consultation on the Risks and Benefits of Fish Consumption. Roma, 25-29 January 2010

Fedorova I, Salem N, Jr. (2006) Omega-3 fatty acids and rodent behavior. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **75**, 271-289.

Frances H, Monier C, Bourre JM (1995) Effects of dietary alpha-linolenic acid deficiency on neuromuscular and cognitive functions in mice. *Life Sci* **57**, 1935-1947.

Freund-Levi Y, Basun H, *et al.* (2008) Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: effects on neuropsychiatric symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry* **23**, 161-169.

Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, Grobbee DE (1998) Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* **21**, 494-500.

Frigg M, Prabucki AL, Ruhdel EU (1990) Effect of dietary vitamin E levels on oxidative stability of trout fillets. *Aquaculture* **84**, 145-158.

Geelen A, Brouwer IA, Schouten EG, Maan AC, Katan MB, Zock PL (2005) Effects of n-3 fatty acids from fish on premature ventricular complexes and heart rate in humans. *Am J Clin Nutr* **81**, 416-420.

Geelen A, Brouwer IA, Zock PL, Katan MB (2004) Antiarrhythmic effects of n-3 fatty acids: evidence from human studies. *Curr Opin Lipidol* **15**, 25-30.

Geelen A, Schouten JM, Kamphuis C, Stam BE, Burema J, Renkema JM, Bakker EJ, van't Veer P, Kampman E (2007) Fish consumption, n-3 fatty acids, and colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Epidemiol* **166**, 1116-1125.

Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ (2002) Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens* **20**, 1493-1499.

Ginsberg GL, Toal BF (2008) Quantitative approach for incorporating methylmercury risks and omega-3 fatty acid benefits in developing species-specific fish consumption advice. *Environ Health Perspect* **117**, 267-275

Hartweg J, Farmer AJ, Holman RR, Neil HA (2007a) Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on haematological and thrombogenic factors in type 2 diabetes. *Diabetologia* **50**, 250-258.

Hartweg J, Farmer AJ, Perera R, Holman RR, Neil HA (2007b) Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipoproteins and other emerging lipid cardiovascular risk markers in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* **50**, 1593-1602.

He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Goldbourt U, Greenland P (2004a) Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke* **35**, 1538-1542.

He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P (2004b) Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* **109**, 2705-2711.

Hedelin M, Chang ET, *et al.* (2007) Association of frequent consumption of fatty fish with prostate cancer risk is modified by COX-2 polymorphism. *Int J Cancer* **120**, 398-405.

Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, Golding J (2007) Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* **369**, 578-585.

Hirose K, Takezaki T, Hamajima N, Miura S, Tajima K (2003) Dietary factors protective against breast cancer in Japanese premenopausal and postmenopausal women. *Int J Cancer* **107**, 276-282.

Howe P, Meyer B, Record S, Baghurst K (2006) Dietary intake of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids: contribution of meat sources. *Nutrition* **22**, 47-53.

Innis SM, Friesen RW (2008) Essential n-3 fatty acids in pregnant women and early visual acuity maturation in term infants. *Am J Clin Nutr* **87**, 548-557.

InVS (2007) Étude nationale nutrition santé (ENNS) Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS). www.invs.fr

ISSFAL. (2007)
http://www.issfal.org.uk/index.php?option=com_content&task=view&id=12&Itemid=31

JECFA (2001) Summary of the fifty-seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert committee on Food additives. Roma, 5-14 June 2001.

Jenkins DJ, Josse AR, Beyene J, Dorian P, Burr ML, LaBelle R, Kendall CW, Cunnane SC (2008) Fish-oil supplementation in patients with implantable cardioverter defibrillators: a meta-analysis. *CMAJ* **178**, 157-164.

Jensen MM, Skarsfeldt T, Hoy CE (1996) Correlation between level of (n - 3) polyunsaturated fatty acids in brain phospholipids and learning ability in rats. A multiple generation study. *Biochim Biophys Acta* **1300**, 203-209.

Jonasson F, Arnarsson A, Peto T, Sasaki H, Sasaki K, Bird AC (2005) 5-year incidence of age-related maculopathy in the Reykjavik Eye Study. *Ophthalmology* **112**, 132-138.

Jonasson F, Arnarsson A, Sasaki H, Peto T, Sasaki K, Bird AC (2003) The prevalence of age-related maculopathy in iceland: Reykjavik eye study. *Arch Ophthalmol* **121**, 379-385.

Jonasson F, Thordarson K, *et al.* (1987) Prevalence of ocular disease and blindness in a rural area in the eastern region of Iceland during 1980 through 1984. The prevalence of age-related maculopathy in iceland: Reykjavik eye study 5-year incidence of age-related maculopathy in the Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmol* **182**, 40-43.

Kalmijn S (2004) Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* **2004**, 275-280.

Kimura Y, Kono S, *et al.* (2007) Meat, fish and fat intake in relation to subsite-specific risk of colorectal cancer: The Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Sci* **98**, 590-597.

Koletzko B, Lien E, *et al.* (2008) The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med* **36**, 5-14.

Krauss-Etschmann S, Shadid R, *et al.* (2007) Effects of fish-oil and folate supplementation of pregnant women on maternal and fetal plasma concentrations of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid: a European randomized multicenter trial. *Am J Clin Nutr* **85**, 1392-1400.

Li K, Yu P (2003) Food groups and risk of esophageal cancer in Chaoshan region of China: a high-risk area of esophageal cancer. *Cancer Invest* **21**, 237-240.

- Marchioli R (1999) Results of GISSI Prevenzione: diet, drugs, and cardiovascular risk. Researchers of GISSI Prevenzione [in Italian]. *Cardiologia* **44 Suppl 1**, 745-746.
- Marchioli R, Barzi F, *et al.* (2002) Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* **105**, 1897-1903.
- Martin, A., Azaïs-Braesco, V., Bresson, J. L., Couet, C., *et al.* Eds. (2001) Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Paris, Tec&Doc
- Martinez M, Mougan I (1998) Fatty acid composition of human brain phospholipids during normal development. *J Neurochem* **71**, 2528-2533.
- McGill HC, Jr., McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP (2000) Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* **72**, 1307S-1315S.
- Montori VM, Farmer A, Wollan PC, Dinneen SF (2000) Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review. *Diabetes Care* **23**, 1407-1415.
- Moriguchi T, Loewke J, Garrison M, Catalan JN, Salem N, Jr. (2001) Reversal of docosahexaenoic acid deficiency in the rat brain, retina, liver, and serum. *J Lipid Res* **42**, 419-427.
- Moriguchi T, Salem N, Jr. (2003) Recovery of brain docosahexaenoate leads to recovery of spatial task performance. *J Neurochem* **87**, 297-309.
- Mozaffarian D, Geelen A, Brouwer IA, Geleijnse JM, Zock PL, Katan MB (2005) Effect of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation* **112**, 1945-1952.
- Mozaffarian D, Rimm EB (2006) Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* **296**, 1885-1899.
- Norat T, Bingham S, *et al.* (2005) Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* **97**, 906-916.
- Oken E, Radesky JS, Wright RO, Bellinger DC, Amarasiwardena CJ, Kleinman KP, Hu H, Gillman MW (2008) Maternal fish intake during pregnancy, blood mercury levels, and child cognition at age 3 years in a US cohort. *Am J Epidemiol* **167**, 1171-1181.
- Poirier S, Ohshima H, de-The G, Hubert A, Bourgade MC, Bartsch H (1987) Volatile nitrosamine levels in common foods from Tunisia, south China and Greenland, high-risk areas for nasopharyngeal carcinoma (NPC). *Int J Cancer* **39**, 293-296.
- Raitt MH, Connor WE, *et al.* (2005) Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA* **293**, 2884-2891.
- Règlement (CE) n° 1881/2006 de la Commission européenne du 19 décembre 2006 portant fixation de teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires. Journal officiel de l'Union européenne L 364/5
- Sainclivier M (1983) L'industrie alimentaire halieutique : Tome 1 : Le poisson, matière première. *Bulletin Scientifique et Technique. INSA Rennes*.
- Silvers KM, Scott KM (2002) Fish consumption and self-reported physical and mental health status. *Public Health Nutr* **5**, 427-431.

- Sioen IA, Pynaert I, Matthys C, De Backer G, Van Camp J, De Henauw S (2006) Dietary intakes and food sources of fatty acids for Belgian women, focused on n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids* **41**, 415-422.
- Sioen I, De Henauw S, Van Camp J (2007) Evaluation of benefits and risks related to seafood consumption. *Verh K Acad Geneesk Belg* **69**, 249-289.
- Sioen I, Leblanc JC, Volatier JL, De Henauw S, Van Camp J (2008a) Evaluation of the exposure methodology for risk-benefit assessment of seafood consumption. *Chemosphere* **73**, 1582-1588.
- Sioen I, Van Camp J, Verdonck F, Verbeke W, Vanhonacker F, Willems J, De Henauw S (2008b) Probabilistic intake assessment of multiple compounds as a tool to quantify the nutritional-toxicological conflict related to seafood consumption. *Chemosphere* **71**, 1056-1066.
- Stary HC (2000) Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* **72**, 1297S-1306S.
- Stripp C, Overvad K, Christensen J, Thomsen BL, Olsen A, Moller S, Tjonneland A (2003) Fish intake is positively associated with breast cancer incidence rate. *J Nutr* **133**, 3664-3669.
- Takeuchi T, Iwanaga M, Harada E (2003) Possible regulatory mechanism of DHA-induced anti-stress reaction in rats. *Brain Res* **964**, 136-143.
- Takezaki T, Gao CM, *et al.* (2001a) Dietary protective and risk factors for esophageal and stomach cancers in a low-epidemic area for stomach cancer in Jiangsu Province, China: comparison with those in a high-epidemic area. *Jpn J Cancer Res* **92**, 1157-1165.
- Takezaki T, Hirose K, Inoue M, Hamajima N, Yatabe Y, Mitsudomi T, Sugiura T, Kuroishi T, Tajima K (2001b) Dietary factors and lung cancer risk in Japanese: with special reference to fish consumption and adenocarcinomas. *Br J Cancer* **84**, 1199-1206.
- Takezaki T, Inoue M, Kataoka H, Ikeda S, Yoshida M, Ohashi Y, Tajima K, Tominaga S (2003) Diet and lung cancer risk from a 14-year population-based prospective study in Japan: with special reference to fish consumption. *Nutr Cancer* **45**, 160-167.
- Tanskanen A, Hibbeln JR, Tuomilehto J, Uutela A, Haukkala A, Viinamaki H, Lehtonen J, Vartiainen E (2001) Fish consumption and depressive symptoms in the general population in Finland. *Psychiatr Serv* **52**, 529-531.
- Tavazzi L, Maggioni AP, *et al.* (2008) 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* **372**, 1223-1230.
- Terry P, Rohan TE, Wolk A, Maehle-Schmidt M, Magnusson C (2002) Fish consumption and breast cancer risk. *Nutr Cancer* **44**, 1-6.
- Theodoratou E, McNeill G, Cetnarskyj R, Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, Porteous M, Dunlop M, Campbell H (2007) Dietary fatty acids and colorectal cancer: a case-control study. *Am J Epidemiol* **166**, 181-195.
- van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S, Kromhout D (2007) Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* **85**, 1142-1147.
- Vancassel S, Aid S, Pifferi F, Morice E, Nosten-Bertrand M, Chalon S, Laviolle M (2005) Cerebral asymmetry and behavioral lateralization in rats chronically lacking n-3 polyunsaturated fatty acids. *Biol Psychiatry* **58**, 805-811.
- Verger P, Khalfi N, Roy C, Blanchemanche S, Marette S, Roosen J (2008) Balancing the risk of dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) and the benefit of long-chain polyunsaturated fatty

acids of the n-3 variety for French fish consumers in western coastal areas. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* **25**, 765-771.

Volatier JL (1999) Enquête individuelle et nationale sur les consommations alimentaires (INCA). Paris, Tec&Doc

Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein AH, Balk EM, Kupelnick B, Jordan HS, Lau J (2006) n-3 fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr* **84**, 5-17.

Yamamoto N, Okaniwa Y, Mori S, Nomura M, Okuyama H (1991) Effects of a high-linoleate and a high-alpha-linolenate diet on the learning ability of aged rats. Evidence against an autoxidation-related lipid peroxide theory of aging. *J Gerontol* **46**, B17-22.

Yokoyama M, Origasa H (2003) Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J* **146**, 613-620.

Yokoyama M, Origasa H, *et al.* (2007) Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* **369**, 1090-1098.

Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ (2007) Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* **86**, 285-300.

Zou J, Sun Q, Akiba S, Yuan Y, Zha Y, Tao Z, Wei L, Sugahara T (2000) A case-control study of nasopharyngeal carcinoma in the high background radiation areas of Yangjiang, China. *J Radiat Res (Tokyo)* **41 Suppl**, 53-62.