► Les acides gras polyinsaturés *oméga-6* (AGPI n-6) réduisent le risque de maladies cardiovasculaires. Cependant, certains auteurs suggèrent que la consommation excessive d'AGPI n-6 peut entraîner des effets néfastes sur la santé. Les études d'observation montrent que plus les apports alimentaires en AGPI n-6 augmentent, plus les valeurs plasmatiques de LDL-cholestérol sont basses. En outre, ces AGPI diminuent les facteurs de risque cardiovasculaire. Les résultats d'études de cohorte prospectives et des études interventionnelles convergent dans le sens d'un rôle spécifique protecteur des AGPI n-6, en particulier l'acide linoléique, contre la survenue des maladies cardiovasculaires. Les recommandations actuelles conseillant un apport nutritionnel d'AGPI n-6 supérieur à 5 %, voire autour de 10 %, des apports caloriques totaux apparaissent justifiées pour la prévention des cardiopathies ischémiques. ◀

Les AGPI n-6 sont nécessaires à de nombreuses fonctions physiologiques de l'organisme et leur rôle protecteur contre les maladies cardiovasculaires est bien connu. La société américaine de cardiologie (*American heart association*) recommande des apports nutritionnels en AGPI n-6 de l'ordre de 5 à 10 % de l'apport énergétique total (AET) [1]. Il est parfois même question de fixer la limite de ces apports à un niveau supérieur. D'autres sociétés savantes recommandent des apports plus faibles (4 % de l'AET en France), considérant comme potentiellement significatif le risque inflammatoire ou le risque d'obésité lié à une consommation significative d'AGPI n-6. Cet article analyse les données disponibles concernant l'équilibre bénéfices/risques des AGPI n-6 vis-à-vis des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, et discute les recommandations relatives à un apport minimal/optimal d'AGPI n-6 et à la nécessité de fixer une limite maximale.

Acides gras oméga-6 et maladies cardiovasculaires

Recommandations en matière d'apport alimentaire

Sébastien Czernichow, Daniel Thomas, Eric Bruckert

S. Czernichow :
unité de recherche
d'épidémiologie nutritionnelle,
UMR Inserm U557, INRA,
CNAM, UP13, CRNH-Idf,
Faculté SMBH,
74, rue Marcel Cachin,
93017 Bobigny, France ;
Unité de nutrition,
Hôpital Ambroise Paré,
Boulogne-Billancourt, France.
D. Thomas : département
de cardiologie,
Institut de cardiologie,
Hôpital de la Pitié Salpêtrière,
Paris, France.
E. Bruckert : département
d'endocrinologie
et métabolisme,
Hôpital de la Pitié Salpêtrière,
Paris, France.
czernichow@uren.smbh.univ-paris13.fr

AGPI n-6 d'origine alimentaire

Les AGPI n-6 sont des acides gras (AG) caractérisés par une chaîne de carbone ayant deux ou plusieurs double liaisons *cis*, la première étant située entre le 6^e et le 7^e atome de carbone de l'extrémité méthyl (position n-6). Le principal AGPI n-6 alimentaire est l'acide linoléique (AL, 18 : 2, n-6). Il se trouve en bonne quantité dans les huiles végétales provenant du soja, du maïs et du colza. L'AL est un AG essentiel qui ne peut pas être synthétisé par les mammifères. Sa seule source est donc l'alimentation. Sa consommation moyenne aux États-Unis est de 14,8 g/j (6,7 % de l'AET). En France, selon l'étude SUVIMAX, l'apport nutritionnel est de 10,6 g/j chez les hommes et de 8,1 g/j chez les femmes, soit 4,2 % de l'AET [2].

Un autre AGPI n-6 apporté par l'alimentation, mais dans une proportion moindre, est l'acide arachidonique (AA ; 20 : 4 n-6) qui se trouve dans les viandes, les volailles et les œufs. Ses apports alimentaires journaliers représentent en moyenne 0,08 % de l'AET en France, avec une consommation quotidienne de 0,22 g/j chez les hommes et de 0,16 g/j chez les femmes [3]. L'AA peut être synthétisé dans l'organisme par conversion de l'AL. Cette conversion d'AL en AA est extrêmement faible et représente moins de 0,5 % de l'AA de l'organisme [4].

AGPI n-6 et facteurs de risque de maladies cardiovasculaires

AGPI n-6 et lipides sanguins

Les taux anormalement élevés de lipides sanguins tels que le cholestérol LDL (LDL-C, *light-density lipoproteins-cholesterol*) sont des facteurs de risque majeurs de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires [5]. Ces risques peuvent être diminués par une intervention alimentaire et, en particulier, par une modification de la composition lipidique de l'alimentation. En effet, une diminution des apports nutritionnels en AGS (acides gras saturés) peut entraîner une baisse significative des taux plasmatiques de LDL-C [6]. Les régimes riches en AGPI sont bien connus pour leur action hypocholestérolémiant [7]. Lorsque la proportion d'AGS alimentaire reste constante et que les AGPI n-6 remplacent les glucides, une diminution des valeurs plasmatiques de LDL-C est observée [8]. La substitution dans l'alimentation d'AGS par des AGPI, qui sont majoritairement des AGPI n-6, se révèle efficace pour réduire aussi la concentration plasmatique de cholestérol total. Remplacer 5 % d'énergie délivrée par des acides gras saturés par des acides gras polyinsaturés abaisse le taux de cholestérol sanguin total de 0,39 mmol/l [9]. Remplacer 6,4 % d'énergie délivrée par des acides gras saturés par des acides gras polyinsaturés *oméga-6* tout en maintenant la teneur en graisse totale à environ 30 à 33 % d'énergie conduit à une baisse de 22 % du LDL-C plasmatique ($-0,63$ mmol/l) et à une baisse de 14 % du HDL-C (*high-density lipoproteins-cholesterol*) [10]. Le rapport cholestérol total/HDL-C, meilleur prédicteur de maladies cardiovasculaires que le HDL-C seul, décroît lorsque le pourcentage plasmatique d'acides gras polyinsaturés augmente, soit en réponse à un régime enrichi en acides gras polyinsaturés, soit en fonction des différents sujets [11]. Pour conclure, remplacer les AGS par des AGPI n-6 (ou avoir un régime alimentaire enrichi en AGPI n-6) conduit à une baisse substantielle du cholestérol total et du LDL-C, ainsi qu'à une baisse du rapport cholestérol total/HDL-C, et peut réduire le risque des maladies cardiovasculaires.

AGPI n-6 et pression artérielle

Plusieurs études ont montré que les taux plasmatiques d'AL étaient inversement associés aux pressions artérielles diastolique et systolique [12]. Les résultats de plusieurs essais d'intervention [13] ont montré qu'une alimentation ayant un rapport AGPI/AGS d'environ 1 entraînait une diminution significative de la pression artérielle aussi bien chez les sujets normotendus que chez les sujets modérément hypertendus, comparativement à une alimentation normale, indépendamment des niveaux d'apports caloriques en lipides. Comme le souligne une récente revue de la littérature portant sur les études transversales, une augmentation des apports nutritionnels en AGPI n-6 est souvent associée à une diminution de la pression artérielle, en faveur d'une réduction du risque de maladies cardiovasculaires [14].

AGPI n-6 et risque de thrombose

Des études d'intervention ont analysé l'effet de l'acide linoléique (AL) sur divers paramètres hémostatiques. Les résultats ne sont pas concluants [15], même si certains essais randomisés mettent en évidence, *in vitro*, un allongement du temps d'agrégation plaquettaire [16]. Ces effets méritent d'être clarifiés.

AGPI n-6 et stress oxydant

La peroxydation lipidique des AGPI conduisant à des HDL et LDL oxydés pro-inflammatoires est fortement suspectée de contribuer à la pathogenèse de l'athérosclérose [17]. Les études d'intervention qui ont évalué l'association entre les apports nutritionnels en AGPI et le stress oxydant trouvent des résultats mitigés. Plusieurs travaux ont montré qu'une supplémentation en AGPI n-6 augmentait le niveau d'oxydation des LDL *in vitro* par rapport à un régime enrichi en acides gras mono-insaturés [18]. En revanche, les marqueurs liés à l'oxydation du LDL-C *in vitro* ou aux taux de malondialdéhyde n'étaient pas corrélés avec les apports nutritionnels d'AGPI n-6 dans un groupe de volontaires sains [19].

AGPI n-6 et inflammation

Les AGPI n-6 ont longtemps été considérés comme des molécules pro-inflammatoires car ce sont les principaux précurseurs des eicosanoïdes, une famille de molécules - dont la prostaglandine E2, le thromboxane A2 et le leukotriène B4 - qui jouent un rôle de médiateur et qui sont impliquées dans les réponses inflammatoire et immunitaire [20]. Chez l'homme, des apports plus élevés d'AGPI n-6 ne sont pas associés à des niveaux élevés de marqueurs de l'inflammation. Certaines études semblent même montrer que des valeurs plasmatiques élevées d'AGPI n-6 sont associées à des valeurs plasmatiques basses des facteurs pro-inflammatoires [21].

AGPI n-6 et obésité

L'obésité est un facteur de risque cardiovasculaire qui est lié à une augmentation substantielle de l'incidence du diabète sucré de type 2, de l'hypertension systémique et de la dyslipidémie, trois pathologies connues comme étant des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires. Les AGPI n-6 semblent être impliqués dans la différenciation des cellules pré-adipocytaires. Une étude récente chez l'animal a montré qu'un régime alimentaire avec un apport d'AGPI n-6 près de 15 fois supérieur à celui des AGPI n-3 - bien plus élevé que les recommandations actuelles - engendrait une élévation de la masse grasse dans les générations successives des souris [22]. Ces résultats devront être confirmés chez l'humain.

Études épidémiologiques sur l'association entre AGPI n-6 et pathologies cardiovasculaires

Études d'observation

De nombreuses études de cohorte ont été réalisées pour analyser l'association entre les apports nutritionnels en AGPI et un nombre important d'événements cardiovasculaires. Certaines de ces études ont mis en évidence un effet

protecteur, d'autres un effet neutre et d'autres encore un effet délétère. Une étude a trouvé une corrélation entre le niveau d'apport alimentaire en acides gras polyinsaturés lors de l'examen initial et les décès coronariens observés 19 ans plus tard [23]. Une autre étude a conclu que le remplacement de 5 % de l'énergie des acides gras saturés par de l'énergie provenant d'acides gras mono-insaturés et polyinsaturés non hydrogénés réduirait le risque de maladies coronariennes de 42 % [24]. Une analyse statistique a montré une relation linéaire entre l'apport alimentaire en acide linoléique et le risque relatif de maladies coronariennes, la proportion d'apport en AL la plus élevée (7,0 % d'énergie) correspondant au risque le plus faible [25]. De manière générale, les hommes qui présentent les concentrations sériques d'AL les plus élevées étaient trois fois moins susceptibles de décéder de maladies cardiovasculaires [26]. Les résultats de ces études ont été compilés dans une méta-analyse en 2007 par Harris *et al.* [27]. Dans cette étude, les valeurs plasmatiques d'AL étaient significativement plus faibles chez les sujets ayant une coronaropathie que chez les sujets sains.

Essais comparatifs randomisés

Plusieurs petits essais randomisés ont étudié l'impact d'une alimentation riche en AGPI sur la récurrence d'événements cardiovasculaires chez des patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires. Dans l'ensemble, les données convergent vers un bénéfice de l'apport des AGPI n-6

sur le risque de maladies cardiovasculaires indépendamment des AGS, le plus souvent *via* une réduction importante du cholestérol total plasmatique et une diminution des événements coronariens chez les hommes et les femmes [28]. Une méta-analyse importante vient par ailleurs d'être publiée. Elle rassemble les études d'intervention et d'observation. Elle démontre sans ambiguïté que le remplacement des AGS par des AGPI diminue le risque cardiovasculaire. Le remplacement par les acides gras mono-insaturés ou par les hydrates de carbone n'a pas cet effet. En termes de niveau de preuve pour les cliniciens – qui ne peut se baser que sur la physiopathologie – c'est bien la diminution des AGS au profit des AGPI qui doit être recommandée [29, 30].

Recommandations internationales sur la consommation d'AGPI n-6

Il existe un consensus international sur la limitation des apports nutritionnels en AGS à 10 % des apports énergétiques totaux, tandis que la question se pose sur la pertinence d'une telle limite pour les AGPI n-6. Les apports nutritionnels recommandés en AGPI (Tableau 1) varient

	Objectif (% de l'apport énergétique total)						Réf
	Graisses totales	AGS	AGPI	AGPI n-6	AG trans	AGMI	
Rapport conjoint OMS/FAO	15-30 %	<10 %	6-10 %	5-8 %	< 1 %	14-20 %	[38]
American institute of the medicine's food and nutrition board		0	6-12 %	5-10 %	0		[32]
American health association				≥ 5-10 %			[1]
Recommandations nutritionnelles américaines	25-30 %	< 10 %		5-10 %	0		[39]
Rapport Eurodiet	< 30 %	< 10 %		4-8 %	< 2		[34]
Agence française de sécurité sanitaire des aliments	33 %	8 %	5-6 %	4-4,4 %	0	20 %	[40]
British nutrition foundation	33 %	10 %	6-10 %	AL min. : 1 %	2 %	12 %	[41]
Référence nutritionnelles pour l'Australie et la Nouvelle Zélande	33 %	10 %		4-10 % AL : 8-13 g	AGS + AG trans < 10 %		[35]
Association américaine et canadienne de diététique	20-35 %	3-10 %	3,6-11,2 %	3-10 %	0	13,4-13,8 %	[31]
Apports nutritionnels de référence japonais	20-25 %	4,5-7 %		< 10 %	0		[42]

Tableau 1. Recommandations pour les apports nutritionnels en AGPI chez l'adulte sain. OMS : organisation mondiale de la santé ; FAO : Food and agriculture organization ; AGS : acides gras saturés ; AGPI : acides gras polyinsaturés ; AGPI n-6 : oméga-6 ; AGMI : acides gras mono-insaturés.

selon les pays de 3,6 % [31] à 12 % des apports caloriques totaux [32]. De telles disparités existent aussi quant aux apports nutritionnels recommandés pour les AGPI de type *oméga* n-6, qui vont de 3 % [31] à 10 % des apports [32]. Au-delà de ces recommandations, des controverses existent quant à la pertinence de fixer une limite supérieure aux apports nutritionnels en AGPI n-6 et au rapport nutritionnel optimal AGPI n-6/AGPI n-3 [33]. Actuellement, il n'est fait aucune mention d'un seuil supérieur d'apport nutritionnel en AGPI n-6 dans le rapport Eurodiet [34]. Tandis que pour des raisons purement locales, les experts américains documentent une limite supérieure aux apports en AL (assimilée aux apports en AGPI n-6), les Australiens et les Néo-zélandais ne voient pas l'importance d'une limite supérieure dans la mesure où « il n'y a pas de niveau auquel des effets indésirables peuvent survenir » [35]. Ces différentes positions reflètent le débat mondial actuel sur la pertinence de fixer une limite supérieure à l'apport alimentaire en acides gras polyinsaturés *oméga*-6 et soulignent le besoin de recherches *in vivo* supplémentaires. Le niveau optimal du rapport AGPI n-6/AGPI n-3 a été largement débattu par deux auteurs [36, 37] qui concluent que l'utilisation de ce rapport n'est pas pertinente dans l'établissement des recommandations nutritionnelles.

Conclusion

Les AGPI n-6 sont essentiels pour de nombreuses fonctions physiologiques de l'organisme et leurs dérivés sont impliqués dans des voies moléculaires complexes. Des apports nutritionnels en AGPI n-6 représentant de 5 % à 20 % des AET entraînent une diminution des valeurs plasmatiques de LDL-C, ce qui pourrait expliquer pourquoi la consommation d'AGPI n-6 (en particulier l'AL) est associée à une diminution du risque de maladies cardiovasculaires. Aucun effet néfaste des AGPI n-6 sur la pression artérielle, les marqueurs de l'inflammation ou les paramètres de l'hémostase n'a été observé, même pour des apports équivalents à 15 % des AET. En outre, il n'existe aucune preuve d'un lien de causalité entre les apports nutritionnels en AGPI n-6 et l'obésité chez l'homme. Au vu des études disponibles, la mesure nutritionnelle de remplacement des AGS qui a les effets les plus bénéfiques sur les maladies cardiovasculaires est la substitution des AGS par les AGPI n-6, particulièrement par l'AL. L'ensemble des données disponibles est en faveur d'un apport d'AGPI n-6 au dessus de 5 %, et idéalement autour de 10 % des AET. Ce bénéfice cardiovasculaire pourrait être encore plus fort lorsqu'il est combiné à la réduction des apports nutritionnels en AGS. ♦

SUMMARY

N-6 fatty acids and cardiovascular health: dietary intake recommendations

Omega-6 polyunsaturated fatty acids (n-6 PUFA) are well known for their critical role in many physiological functions and reduce risks of cardiovascular disease (CVD). However, some argue that excessive consumption of n-6 PUFA may lead to adverse effects on health and therefore recommend reducing dietary n-6 PUFA intake or fixing an upper limit. Epidemiological studies show that n-6 PUFA dietary

intake significantly lowers blood LDL-cholesterol levels. In addition, n-6 PUFA intake lower several cardiovascular risk factors such as blood pressure, inflammatory markers, haemostatic parameters and obesity. Data from prospective cohort and interventional studies converge towards a specific protective role of dietary n-6 PUFA intake, in particular linoleic acid, against CVD. In regards to studies examined in this narrative review, recommendation for n-6 PUFA intake above 5%, and ideally about 10% of total energy appears justified for the prevention of ischemic heart disease. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Sébastien Czernichow a été rétribué par Lesieur pour des interventions ponctuelles de consultant, Eric Bruckert par Danone et Unilever pour des interventions ponctuelles de consultant, et Daniel Thomas par Unilever pour des interventions ponctuelles de consultant.

RÉFÉRENCES

- Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, et al. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease : a science advisory from the American heart association nutrition subcommittee of the Council on nutrition, physical activity, and metabolism, Council on cardiovascular nursing and Council on epidemiology and prevention. *Circulation* 2009 ; 119 : 902-7.
- Astorg P, Bertrais S, Laporte F, et al. Plasma n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids as biomarkers of their dietary intakes : a cross-sectional study within a cohort of middle-aged French men and women. *Eur J Clin Nutr* 2008 ; 62 : 1155-61.
- Sprecher H, Luthria DL, Mohammed BS, Baykousheva SP. Reevaluation of the pathways for the biosynthesis of polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res* 1995 ; 36 : 2471-7.
- Hussein N, Ah-Sing E, Wilkinson P, et al. Long-chain conversion of [13C] linoleic acid and alpha-linolenic acid in response to marked changes in their dietary intake in men. *J Lipid Res* 2005 ; 46 : 269-80.
- Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality : systemic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009 ; 338 : b92.
- Katan MB, Zock PL, Mensink RP. Effects of fats and fatty acids on blood lipids in humans : an overview. *Am J Clin Nutr* 1994 ; 60 : 1017S-22S.
- Nichaman MZ, Sweeley CC, Olson RE. Plasma fatty acids in normolipemic and hyperlipemic subjects during fasting and after linoleate feeding. *Am J Clin Nutr* 1967 ; 20 : 1057-69.
- Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003 ; 77 : 1146-55.
- Clarke R, Frost C, Collins R, et al. Dietary lipids and blood cholesterol : quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ* 1997 ; 314 : 112-7.
- Hodson L, Skeaff CM, Chisholm WA. The effect of replacing dietary saturated fat with polyunsaturated or monounsaturated on plasma lipids in free-living young adults. *Eur J Clin Nutr* 2001 ; 55 : 908-15.
- Siguel E. A relationship between total/high density lipoprotein cholesterol and polyunsaturated fatty acids. *Lipids* 1996 ; 31 : S51-S56.
- Grimsgaard S, Bonna KH, Jacobsen BK, et al. Plasma saturated and linoleic fatty acids are independently associated with blood pressure. *Hypertension* 1999 ; 34 : 478-83.
- Iacono JM, Dougherty RM, Puska P. Reduction of blood pressure associated with dietary polyunsaturated fat. *Hypertension* 1982 ; 4 : III34-42.
- Hall WL. Dietary saturated and unsaturated fats as determinants of blood pressure and vascular function. *Nutr Res Rev* 2009 ; 22 : 18-38.
- Knapp HR. Dietary fatty acids in human thrombosis and hemostasis. *Am J Clin Nutr* 1997 ; 65 : 1687S-98S.

RÉFÉRENCES

16. Hijssen MA, Hornstra G, Mensink RP. Stearic, oleic, and linoleic acids have comparable effects on markers of thrombotic tendency in healthy human subjects. *J Nutr* 2005 ; 135 : 2805-11.
17. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenesis. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 915-24.
18. Abbey M, Belling GB, Noakes M, et al. Oxidation of low-density lipoproteins: intraindividual variability and the effect of dietary linoleate supplementation. *Am J Clin Nutr* 1993 ; 57 : 391-8.
19. Kleemola P, Freese R, Jauhiainen M, et al. Dietary determinants of serum paraoxonase activity in healthy humans. *Atherosclerosis* 2002 ; 160 : 425-32.
20. Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr* 2002 ; 56 : S14-S19.
21. Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, et al. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation* 2003 ; 108 : 155-60.
22. Massiera F, Barbry P, Guesnet P, et al. A Western-like fat diet is sufficient to induce a gradual enhancement in fat mass over generations. *J Lipid Res* 2010 ; 51 : 2352-61.
23. Shekelle RB, Shryock AM, Paul O, et al. Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease. The Western electric study. *N Engl J Med* 1981 ; 304 : 65-70.
24. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1491-9.
25. Oh K, Hu FB, Manson JE, et al. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women : 20 years of follow-up of the nurses' health study. *Am J Epidemiol* 2005 ; 161 : 672-9.
26. Laaksonen DE, Nyyssonen K, Niskanen L, et al. Prediction of cardiovascular mortality in middle-aged men by dietary and serum linoleic and polyunsaturated fatty acids. *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 193-9.
27. Harris WS, Poston WC, Haddock CK. Tissue n-3 and n-6 fatty acids and risk for coronary heart disease events. *Atherosclerosis* 2007 ; 193 : 1-10.
28. Czernichow S, Thomas D, Bruckert E. n-6 Fatty acids and cardiovascular health : a review of the evidence for dietary intake recommendations. *Br J Nutr* 2010 ; 104 : 788-96.
29. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat : a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010 ; 7 : e1000252.
30. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010 ; 91 : 535-46.
31. Kris-Etherton PM, Innis S, Ammerican DA, et al. Position of the American dietetic association and dietitians of Canada : dietary fatty acids. *J Am Diet Assoc* 2007 ; 107 : 1599-611.
32. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc* 2002 ; 102 : 1621-30.
33. Hamazaki T, Okuyama H. The Japan society for lipid nutrition recommends to reduce the intake of linoleic acid. A review and critique of the scientific evidence. *World Rev Nutr Diet* 2003 ; 92 : 109-32.
34. Eurodiet Project. Eudodiet Core Report. 2001.
35. National health and medical research council. Nutrient reference values for Australia and New Zealand including recommended dietary intakes 2006. Canberra : ISBN Print.
36. Stanley JC, Elsom RL, Calder PC, et al. UK food standards agency workshop report: the effects of the dietary n-6:n-3 fatty acid ratio on cardiovascular health. *Br J Nutr* 2007 ; 98 : 1305-10.
37. Harris WS. The omega-6/omega-3 ratio and cardiovascular disease risk : uses and abuses. *Curr Atheroscler Rep* 2006 ; 8 : 453-9.
38. Tunstall-Pedoe H. Preventing chronic diseases. A vital investment : WHO global report. Genève : World health organization, 2006 : 200 p. Consultable sur http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en/.
39. US Department of health and human services and US department of agriculture. Dietary guidelines for Americans. Washington, DC : US government printing office, 2005 (6^e éd.).
40. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Avis du 1^{er} mars 2010 de l'Afssa relatif à l'actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. 2010.
41. British nutrition foundation. Nutrients requirements and recommendations. 2004.
42. Sasaki S. Dietary reference intakes (DRI) in Japan. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008 ; 17 : 420-44.

TIRÉS À PART
S. Czernichow

Bon de commande

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Hépatite C** : 65 € + 3 € de port = **68 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

☐ Par chèque, à l'ordre de **EDK**

☐ Par carte bancaire : ☐ Visa ☐ Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |

Signature :

Hépatite C

Jean-Michel Pawlotsky
Daniel Dhumeaux

ISBN : 2-84254-096-4 512 pages