

Maisons-Alfort, le 12 octobre 2004

AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif à l'évaluation de deux projets de textes concernant les compléments
alimentaires : justification des teneurs maximales nulles pour le fluor et la
vitamine K, proposition d'une mention obligatoire prévenant les patients sous
anti-coagulants de ne pas consommer de compléments alimentaires contenant de
la vitamine K, et évaluation toxicologique de nouvelles teneurs maximales pour
les vitamines E, B₁, B₂, PP, B₅, B₆, B₁₂, B₈, C**

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

Par courrier reçu le 20 janvier 2003, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 14 janvier 2004 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgccrf) d'une demande d'évaluation relative au projet d'arrêté relatif aux nutriments et aux substances pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires. Plus précisément, la demande concernait la détermination de doses maximales pour la vitamine K, le fluor, le chlore, le sodium et le phosphore.

Dans son avis daté du 28 avril 2003, l'Afssa avait - entre autres - estimé qu'il n'était pas souhaitable d'incorporer le fluor et la vitamine K dans les compléments alimentaires et que leurs limites maximales d'incorporation devaient être fixées à zéro. La Dgccrf a ainsi retranscrit les recommandations de l'Afssa dans son projet d'arrêté, qu'elle a ensuite notifiées à la Commission.

Dans un courrier du 13 mai 2004, la Dgccrf indique que la Commission a émis des réserves sur les valeurs maximales proposées pour le fluor et la vitamine K dans le projet d'arrêté. La Commission souhaite que les justifications scientifiques motivant l'avis de l'Afssa soient plus étayées. La Commission avance qu'en ce qui concerne la vitamine K, un étiquetage comportant une mention déconseillant aux personnes suivant un traitement anticoagulant de ne pas consommer le produit serait suffisant. Dans ce courrier, l'Afssa est saisie par la Dgccrf d'une demande d'avis sur deux projets de textes relatifs aux compléments alimentaires : justification des teneurs maximales nulles pour le fluor et la vitamine K, proposition d'une mention obligatoire prévenant les patients sous anti-coagulants de ne pas consommer de compléments alimentaires contenant de la vitamine K, et évaluation toxicologique de nouvelles teneurs maximales pour les vitamines E, B₁, B₂, PP, B₅, B₆, B₁₂, B₈, C.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » réuni le 23 septembre 2004, l'Afssa rend l'avis suivant :

Concernant la vitamine K

Dans son avis du 28 avril 2003, l'Afssa avait estimé qu'en raison de la nécessité d'apports stables en vitamine K (VK) pour les personnes suivant un traitement anticoagulant anti-vitamine K (AVK), il n'était pas souhaitable que cette vitamine soit incorporée dans des compléments alimentaires, susceptibles d'être consommés par les patients sous AVK.

De nombreuses études d'association ont montré que les plus forts consommateurs de VK avaient un risque de fracture osseuse inférieur aux petits consommateurs. Cet effet bénéfique potentiel semble nécessiter un apport quotidien d'au moins 100 µg de VK, apport qui peut être largement satisfait par l'alimentation : un repas « normal » d'adulte peut en effet fournir de l'ordre de 300 à 400 µg de VK. En revanche, les études d'intervention recherchant les effets de la VK sur la prévention de l'ostéoporose sont réalisées, en grande majorité, avec des doses

pharmacologiques de VK, de l'ordre du mg, sur des effectifs très limités et l'évaluation des effets s'est faite essentiellement sur des marqueurs intermédiaires. On ne peut ainsi pas conclure sur l'éventuel effet bénéfique de la VK apportée à haute dose sur la prévention de l'ostéoporose.

Depuis la publication de l'avis de l'Afssa, une étude chez des volontaires sains s'est intéressée à l'effet des apports en VK sur la stabilité des traitements anticoagulants en recherchant les relations dose-effets chez des sujets sains (Schurgers et al.¹). Les résultats montrent qu'il existe un effet dose-dépendant de la VK sur la réduction de l' *International normalized ratio* ou INR². La courbe de réponse est cohérente avec la forme sigmoïde des courbes présentant le logarithme de la relation dose-réponse, observées dans le cas de nombreuses interactions agoniste-antagoniste. Un impact potentiel sur l'INR peut être observé pour un apport supplémentaire de 50 µg de VK1 par jour.

Un nombre important de personnes (plusieurs dizaines de milliers en France) suivent un traitement anticoagulant AVK et reçoivent des recommandations pour limiter les apports importants irréguliers de VK. Il est en effet établi que des rations importantes de certains végétaux (famille des choux, épinards) peuvent réduire l'INR de certains malades. Il n'est pas équitable de priver une partie non négligeable de la population de la consommation de compléments alimentaires polyvitaminés, potentiellement bénéfiques pour eux, sous prétexte qu'ils contiennent de la VK qui pourrait constituer un risque potentiel en conduisant à des adaptations inappropriées des traitements AVK.

→ L'Afssa rejette l'utilisation d'un étiquetage qui dissuaderait les personnes sous traitement AVK de consommer les compléments alimentaires contenant de la VK. Sur la base des résultats de l'étude de Schurgers, une dose maximale journalière de 50 µg de VK apportée par les compléments alimentaires pourrait être proposée. En appliquant un facteur de sécurité de 2, une valeur maximale d'incorporation fixée à 25 µg de VK par ration journalière de compléments alimentaires devrait limiter les risques pour les malades sous traitement anticoagulant AVK.

Concernant le fluor

Les principales sources « alimentaires » de fluor sont :

- Les eaux de distribution dont la limite de qualité est fixée à 1,5 mg/L. Quinze pour cent de la population française vit dans des communes où la teneur en fluor de l'eau est supérieure ou égale à 0,3 mg/L, et 3 % de la population française dispose d'une eau dont la teneur en fluor est supérieure ou égale à 0,7 mg/L ;
- Les eaux minérales embouteillées qui contiennent de 0,1 mg à 9 mg de fluor par litre. Dans son avis daté du 10 juillet 2001³, l'Afssa a défini deux valeurs de référence en dessous desquelles les nourrissons et enfants pourraient consommer de l'eau minérale naturelle sans restriction dans leur alimentation : 0,3 mg/L et 0,5 mg/L lorsque, respectivement, une supplémentation médicamenteuse en fluor est apportée ou pas ;
- Le sel fluoré. Après l'âge de deux ans, la quantité moyenne de fluor absorbée via ce vecteur est estimée à 0,25 mg/j ;
- Les dentifrices fluorés : il est admis qu'à 3 ans, un enfant ingère 50 % de la quantité de dentifrice présent sur sa brosse, chiffre qui atteint 30 % à l'âge de 6 ans. Pour les enfants de moins de 6 ans, il est recommandé d'utiliser des dentifrices dont la teneur en fluor est inférieure ou égale à 500 ppm soit 50 mg de fluor pour 100 g de dentifrice.

A ces vecteurs, peut s'ajouter la supplémentation médicamenteuse en fluor couramment proposée aux nourrissons et enfants de moins de 12 ans, sous forme de comprimés ou gouttes

¹ L.J. Schurgers, M.J. Shearer, K. Hamulyák, E. Stöcklin and C. Vermeer. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose response relationships in healthy subjects. *Blood*. Prepublished Online DOI 10.1182, July 1, 2004.

² L'INR ou *International normalized ratio* est un test qui mesure le temps de coagulation d'un malade par rapport à celui d'un témoin (chez le sujet sain, l'INR vaut 1). Sous traitement anticoagulant AVK, l'INR doit être compris entre 2 et 3.

³ Avis de l'AFSSA relatif à la proposition de fixation de valeurs limites pour certains constituants des eaux minérales embouteillées et complétant l'avis du 21 mars 2003.

dans le cadre de la prévention de la carie dentaire⁴. La dose prophylactique optimale de fluor recommandée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), dans les régions où l'eau de distribution contient un taux de fluor inférieur ou égal à 0,3 mg/L de fluor est de 0,05 mg de fluor /kg/j sans dépasser 1 mg/j tous apports fluorés confondus (eau, sel, médicaments, dentifrices) ». Ces recommandations figurent dans le Résumé des Caractéristiques des Produits des spécialités pharmaceutiques contenant du fluor.

Le fluor, apporté par voie alimentaire et/ou médicamenteuse, est utilisé pour prévenir la carie dentaire dans le cadre d'une politique de santé publique. Cependant, un surdosage en fluor pendant plusieurs mois ou années survenant lors de la période de minéralisation des dents, qui débute dès le troisième mois de vie in utero et se termine vers 12 ans, peut entraîner une fluorose dentaire. La fluorose est irréversible et caractérisée par l'aspect tacheté de l'émail dentaire. Elle survient pour des doses de fluor ingérées supérieures à 1,5 mg par jour (supérieures à 0,1 mg/kg chez le jeune enfant) pendant plusieurs mois ou années. En France, la fluorose dentaire est observée chez 2,7 % des enfants de moins de 12 ans⁵.

Chez l'adulte, le fluor absorbé en grande quantité (à des doses supérieures à 8 mg/j) et de façon chronique peut être responsable d'une fluorose osseuse. La fluorose osseuse est caractérisée par une atteinte des os, à type d'ostéopathie condensante, des articulations (arthropathies), et des tissus de soutien ligamentaire et tendineux. Les complications peuvent être neurologiques ou pleuro-pulmonaires. Dans certains cas, le pronostic vital est engagé. En France, il a été décrit plusieurs cas de fluorose osseuse chez des buveurs d'eau minérale contenant 8 mg/L de fluor, insuffisants rénaux ou non.

Considérant que :

1. Chez l'enfant

- La maîtrise des apports fluorés est indispensable car la multiplication des sources potentielles de fluor peut conduire à des surdosages ;
- En pratique, la fluorose dentaire survient lorsqu'il y a cumul de plusieurs sources d'apport en fluor ;
- Certains enfants sont potentiellement exposés à une multitude de sources de fluor (eau, sel, médicaments, dentifrices) et sont susceptibles d'avoir des apports dépassant les limites de sécurité du fluor (0,05 mg de fluor/kg/j sans dépasser 1 mg/j), en fonction de l'âge de l'enfant ;
- L'Afssaps a recommandé que dans les régions où l'eau de distribution contient plus de 0,3 mg/L de fluor, les comprimés ou gouttes fluorés ne devraient pas être prescrits. Dans le cas où l'eau de distribution contient moins de 0,3 mg/L de fluor, l'Afssaps indique que la dose prophylactique optimale de fluor est de 0,05 mg/kg/j sans dépasser 1 mg/j, tous apports fluorés confondus⁶ ;
- Une proportion non négligeable (15 %) de la population française consomme des eaux de distribution dont la teneur est supérieure ou égale à 0,3 mg/L. La présence d'eau fluorée entraîne une augmentation de la teneur en fluor des aliments et des boissons qui contribuent à l'ingestion totale de fluor ;
- L'Afssaps recommande de compléter par voie médicamenteuse les enfants (jusqu'à l'âge de 12 ans) qui vivent dans les régions où la teneur en fluor de l'eau de distribution est inférieure à 0,3 mg/L (ce qui représente 85% des enfants en France) ;
- Des enfants de plus de 3 ans sont susceptibles de consommer des compléments alimentaires contenant du fluor ;
- Pour le consommateur de compléments alimentaires, il n'est pas souhaitable de brouiller le message de santé publique présentant le fluor comme un élément essentiel dans la prévention de la carie dentaire. Un étiquetage des compléments alimentaires contenant du fluor, mentionnant par exemple que la consommation d'un tel produit serait déconseillée aux enfants ou que sa consommation dépendrait de la dose de fluor ingérée par d'autres sources, apparaît peu compatible avec la perception par le consommateur de la sécurité d'emploi des compléments alimentaires d'une manière générale.

⁴ Afssaps (bulletin des Vigilances n°5 jan/fev 2001, mise au point fluor site internet de l'Afssaps)

⁵ Etude réalisée en 1998 par l'Union Française de Santé Bucco-Dentaire (UFSBD).

⁶ « Mise au point sur le fluor et la prévention de la carie dentaire ». Afssaps, 31 juillet 2002.

2. Chez l'adulte

Le fluor absorbé en grande quantité (à des doses supérieures à 8 mg/j) et de façon chronique peut être responsable d'une fluorose osseuse. Le risque est plus important chez les insuffisants rénaux.

→ L'Afssa estime qu'il existe un risque pour les enfants et les adultes de dépasser les limites de sécurité en fluor par la consommation de compléments alimentaires contenant du fluor. Ainsi, l'Afssa considère que le fluor ne devrait pas être incorporé dans la formulation des compléments alimentaires, et que fixer une limite maximale nulle pour le fluor permet d'éviter les risques sus-mentionnés.

Concernant le rehaussement des valeurs maximales d'incorporation des vitamines C, E, B₁, B₂, B₃, B₅, B₆, B₈ et B₁₂

Les vitamines B₁, B₂, B₅ et B₈ font partie du groupe des micronutriments dont la limite de sécurité n'est pas spécifiée (groupe C⁷), nutriments pour lesquels aucune toxicité, même à forte dose n'a été montrée. De même, la vitamine B₁₂ est considérée comme ne présentant aucun risque de toxicité.

Au regard des connaissances actuelles, l'augmentation de la dose maximale d'incorporation à 3 AJR ne comporte aucun risque pour le consommateur.

La vitamine C ne comporte pas de limite de sécurité européenne. Le Food and Nutrition Board (FNB) l'a fixée à 2000 mg/j et le Comité Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) à 1000 mg/j.

Les résultats de l'enquête ASPCC⁸ montrent que les forts consommateurs représentés par le 97,5ème percentile de consommation en vitamine C en absorbent 180 mg/j. L'hypothèse d'une consommation de deux unités de compléments alimentaires, dosées à 180 mg de vitamine C, aboutirait à un apport total maximal de 540 mg/j. Les résultats de cette simulation montrent que les risques de dépassement des 2 limites de sécurité disponibles sont très faibles.

La vitamine B₃ ou niacine se présente sous 2 formes chimiques de toxicité différente :

- L'acide nicotinique provoque des effets secondaires pour des doses comprises entre 100 et 1000 mg/j chez des patients hypercholestérolémiques (vasodilatation cutanée observée). La limite de sécurité est fixée à 8 mg/j ;
- Le nicotinamide, dont les effets sont observés pour des doses supérieures à 3 g/j. La limite de sécurité est fixée à 800 mg/j.

L'apport moyen en niacine est compris entre 10 (enfants) et 20 mg/j (adultes). Fixer la dose maximale d'incorporation du nicotinamide à 54 mg ne comporte pas de risque. Il n'est pas souhaitable d'utiliser la forme acide de la vitamine B₃ dans les compléments alimentaires.

La limite de sécurité européenne de la vitamine E a été fixée à 300 mg/j par le SCF (Scientific Committee on Food). Les résultats de l'enquête ASPCC montrent que les forts consommateurs, représentés par le 97,5ème percentile de consommation en vitamine E, en absorbent 80 mg/j. L'hypothèse d'une consommation de deux unités de compléments alimentaires, dosées à 80 mg de vitamine C, aboutirait à un apport total maximal de 240 mg/j. Les résultats de cette simulation montrent que les risques de dépassement de la limite de sécurité sont très faibles.

Pour la vitamine B₆, le SCF a fixé des limites de sécurité dépendant du poids corporel de l'individu et donc de son âge. Si cette limite atteint 25 mg/j pour les adultes, elle correspond à 7 mg/j pour les enfants de 4 à 6 ans. Or, ces enfants sont susceptibles de consommer des

⁷ Helle M Meltzer, Antti Aro, Niels Lyhne Andersen, Bente Koch and Jan Alexander. Risk analysis applied to fortification. Public Health Nutrition : 6(3). 281-290, 2002.

⁸ ASPCC (Association Sucre Produits Sucrés Consommation Communication) Enquête alimentaire menées en France entre 1993 et 1994 sur 1500 individus, enfants et adultes, représentatifs de la population française.

compléments alimentaires. Les résultats de l'enquête INCA⁹ montrent que le 75ème percentile de consommation des enfants âgés de 5 à 7 ans correspond à un apport de 1,8 mg/j de vitamine B₆. L'hypothèse de la consommation d'une seule unité de complément alimentaire, dosée à 6 mg de vitamine B₆, aboutirait à un apport total maximal de 7,8 mg/j. Les résultats de cette simulation montrent que fixer la dose maximale d'incorporation de la vitamine B₆ à 6 mg, comporte un risque de dépassement de la limite de sécurité pour les enfants de 5 à 7 ans.

→ L'Afssa considère que la modification des teneurs maximales en vitamines C, E, B₁, B₂, B₃, B₅, B₆, B₈ et B₁₂ ne comporte pas de risque sanitaire. En revanche, l'Afssa estime que fixer la dose maximale de vitamine B₆ à 6 mg/j risque d'entraîner un dépassement des limites de sécurité pour les jeunes enfants.

Martin HIRSCH

⁹ Enquête Individuelle National de Consommation Alimentaire réalisée en France entre 1998 et 1999 sur un échantillon représentatif de la population française de 3003 personnes dont 1018 enfants de 3 à 14 ans.