



Maisons-Alfort, le 27 Janvier 2009

SYNTHESE

des évaluations de l'Afssa relatives aux nouvelles formes d'apports de vitamines et minéraux dans les compléments alimentaires

LA DIRECTRICE GENERALE

Rappel de la saisine :

L'agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 18 novembre 2005 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgccrf) d'une demande d'évaluation de 63 substances d'apport en vitamines et minéraux dans les compléments alimentaires. Huit de ces substances ont fait l'objet d'avis de l'Afssa rendus en 2008.

Une synthèse des évaluations de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatifs aux 55 substances restantes, en réponse à cette demande est présentée ci-dessous.

Contexte

La directive 2002/46/CE¹ fixe la liste des vitamines et minéraux (annexe I) et de leurs formes d'apport (annexe II) pouvant être incorporées dans les compléments alimentaires (CA). Ce texte est transposé en droit français par le décret 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux CA. Les teneurs maximales d'incorporation des vitamines et minéraux dans les CA ont été fixées en France dans l'arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans les CA.

La directive 2002/46/CE prévoit que les Etats membres peuvent autoriser, jusqu'au 31 décembre 2009, l'utilisation de substances non mentionnées dans la directive, sous réserve que :

- la substance soit utilisée dans un ou plusieurs CA commercialisés dans la Communauté avant le 12 juillet 2002 ;
- l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (Efsa) n'ait pas émis un avis défavorable sur l'utilisation de cette substance.

Les Etats membre peuvent continuer à appliquer les restrictions ou interdictions nationales existantes en matière de commercialisation des CA contenant des vitamines et minéraux non mentionnés à l'annexe I ou sous des formes non mentionnées à l'annexe II.

Ces saisines concernent des substances non mentionnée dans la directive 2002/46/CE faisant l'objet de demandes d'utilisation dans des CA destinés au marché français. Les dossiers qui s'y rapportent ont également été transmis à l'Efsa entre mai et juillet 2005 pour évaluation.

L'arrêté du 14 novembre 2006 modifie l'arrêté du 9 mai 2006 en ajoutant à l'annexe IV (vitamines et minéraux pouvant être utilisées pour la fabrication de compléments alimentaires jusqu'au 31 décembre 2009) « les vitamines et minéraux non mentionnés à l'annexe I et les substances vitaminiques et minérales non mentionnées à l'annexe II, à condition que ces nutriments aient été utilisés dans un ou plusieurs compléments alimentaires commercialisés au 10 juin 2002 dans un état membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen et que l'Autorité européenne de sécurité des aliments n'ait pas émis un avis défavorable sur l'utilisation de cette substance, ou son utilisation sous cette forme,

¹ Directive 2002/46/Ce du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les compléments alimentaires

dans la production de compléments alimentaires, sur la base d'un dossier appuyant l'utilisation de la substance en question, qu'un Etat membre aurait remis à la Commission des Communautés européennes avant le 12 juillet 2005 ».

Les 63 substances qui ont fait l'objet de saisines de l'Afssa entrent dans ce cadre

L'Afssa souligne que son évaluation porte sur la biodisponibilité et la toxicité de la vitamine ou du minéral apporté sous la nouvelle forme. L'intérêt nutritionnel des substances a également été pris en compte.

Sels d'acides aminés (malate, lysinate, aspartate, glycinate, méthionate)

Malates

L'Efsa a publié un avis relatif à l'emploi de malate de calcium, de magnésium et de zinc dans les CA (Efsa, 2006a). L'évaluation de l'Efsa a porté sur des données toxicologiques et relatives à la biodisponibilité des substances. L'Efsa estime que la biodisponibilité du calcium, du magnésium et du zinc dans les malates est identique à celle d'autres sels de calcium, de magnésium et de zinc dont l'utilisation est autorisée dans les CA.

Sur la base des données de toxicologie utilisées pour établir la dose journalière admissible pour l'acide D-L malique (JECFA, 1986), l'Efsa a conclu que l'utilisation de malates comme sources de calcium, de magnésium et de zinc dans les CA ne présente pas de risque pour le consommateur.

Lysinates

L'Efsa a publié un avis relatif à l'emploi de lysinate de calcium, de magnésium et de zinc dans les CA (Efsa, 2008a). L'évaluation de l'Efsa a porté sur des données toxicologiques et relatives à la biodisponibilité des substances. L'Efsa estime que la biodisponibilité du calcium, du magnésium et du zinc dans les lysinates est identique à celle d'autres sels de calcium, de magnésium et de zinc dont l'utilisation est autorisée dans les CA.

Concernant l'exposition à la lysine à partir de ces sources, un apport journalier respectivement de 800 mg² de calcium sous forme de L-lysinate de calcium, de 300 mg de magnésium sous forme de L-lysinate de magnésium et 15 mg de zinc sous forme de L-lysinate de zinc entraînerait des apports en lysine de 5,8 g, 3,6 g et 34 mg. L'Organisation Mondiale de la Santé recommande des apports quotidiens de lysine entre 64 mg/kg p.c chez les nourrissons et 30 mg/kg p.c. chez les adultes. Les apports moyens de lysine dans l'alimentation occidentale se situent entre 40 et 180 mg/j/kg p.c. (Tomé & Bos, 2007).

Dans l'hypothèse extrême d'une consommation simultanée de CA vecteurs de zinc, de magnésium et de calcium sous forme de lysinates, le cumul d'apports de lysine s'élèverait à 353 mg/kg p.c. pour un adulte de 60 kg. Selon l'Efsa, cet apport ne présente pas de risque pour le consommateur, au regard de la dose sans effet nocif observé, fixée à 3,36 g/kg p.c chez le rat mâle et à 3,99 g/kg p.c. chez le rat femelle.

L'Efsa a donc conclu que l'utilisation de lysinates, aux doses d'utilisation proposées, comme sources de calcium, de magnésium et de zinc dans les CA ne présente pas de risque pour le consommateur.

Aspartates, glycinates, méthionates

L'aspartate, le glycinate et le méthionate sont proposés comme vecteurs de calcium, de zinc et de magnésium.

L'Afssa note que les apports d'acides aminés issus de la consommation de CA contenant ces substances peuvent être supérieurs aux apports moyens observés dans l'alimentation courante, notamment en ce qui concerne l'aspartate de calcium, le glycinate de calcium, le méthionate de calcium et le lysinate de calcium. Ces sels ne peuvent être considérés que comme simples

² L'arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires fixe les doses journalières maximales pour le calcium, le magnésium et le zinc à respectivement 800 mg, 300 mg et 15 mg.

vecteurs de minéraux. Les apports d'acides aminés concomitants à la consommation de CA contenant ces sels doivent donc être pris en considération dans l'évaluation de ces substances. Il n'existe pas de limite supérieure de sécurité pour les acides aminés. Pour certains acides aminés, tels que l'aspartate et la glycine, les voies cataboliques sont de forte capacité, la limite de sécurité est supposée élevée. En revanche, pour la méthionine, des effets métaboliques d'une consommation élevée ont été identifiés, éventuellement associés à des effets physiologiques indésirables. En effet, 100 mg/kg, soit 6,5 g pour un homme de 65 kg, est la dose test expérimentale qui entraîne de façon transitoire une hyperhomocystéinémie, associée à une hyper-S-adenosyl-homocystéinémie, une inhibition de la transméthylation, une augmentation du taux de diméthylarginine asymétrique, une dysfonction endothéliale vasculaire ainsi que du stress oxydant. Cet effet est atténué en présence d'autres acides aminés, mais le risque est accru si l'acide aminé est libre.

Concernant l'emploi de sels d'acides aminés comme vecteurs de minéraux dans les CA, l'Afssa rappelle que chez l'homme sain, il n'y a pas d'intérêt avéré à apporter des acides aminés libres à des doses supra-nutritionnelles, c'est-à-dire des doses ne pouvant pas être apportées par une alimentation diversifiée et équilibrée. On ne peut garantir l'absence de toxicité d'un apport d'acides aminés libres à des doses supra-nutritionnelles, compte-tenu de l'absence de données sur les limites supérieures de sécurité et des risques de déséquilibre métabolique et physiologique associés à ce type d'apport (Afssa, 2007).

Chélates d'acides aminés

Chélates de fer

Le pétitionnaire présente plusieurs études non publiées visant à évaluer la toxicologie du bisglycinate ferreux. Les études de toxicité chronique montrent notamment l'absence de modifications histopathologiques tissulaires et l'absence d'effets adverses liés au produit. Le pétitionnaire indique que cette forme d'apport de fer est destinée à se substituer aux formes actuellement utilisées, notamment le sulphate ferreux dans les aliments courants, les CA et les denrées destinées à une alimentation particulière.

Le bisglycinate ferreux a obtenu le statut GRAS (Generally recognised as safe) par la Food and drug administration (GRAS No. GRN 000019), ainsi que l'approbation du JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) comme source de fer dans les CA et pour l'enrichissement, avec une dose maximale tolérable provisoire de 0,8 mg/kg p.c. (JECFA, 2004).

Le bisglycinate ferreux a fait l'objet d'un avis de l'Efsa (Efsa, 2006b). L'Efsa estime que la biodisponibilité et le métabolisme du bisglycinate ferreux sont identiques à ceux d'autres sources de fer. Sur la base des données de biodisponibilité, de métabolisme, de toxicité et les résultats cliniques existants sur le bisglycinate ferreux, l'Efsa estime que son utilisation, telle que prévue par le pétitionnaire comme source de fer dans l'alimentation courante, les CA et les denrées destinées à une alimentation particulière ne présente pas de risque pour le consommateur.

Chélates de calcium

Les chélates proposés par le pétitionnaire associent, dans une structure hétérocyclique, 2 molécules d'acides aminés et une molécule de calcium. La nature des acides aminés qui chélatent le calcium n'est pas précisée.

Le pétitionnaire indique que le calcium apporté sous forme de chélate a une meilleure biodisponibilité intestinale que le calcium des autres sels, en raison de sa protection jusqu'au site d'absorption, où il serait absorbé par la voie des dipeptides. Toutefois, l'absorption du calcium sous la forme proposée n'a fait l'objet que d'une étude chez l'Homme non publiée, dont les résultats ne permettent pas de conclure à la meilleure biodisponibilité du chélate par rapport à d'autres sources minérales ou organiques de calcium.

La toxicité des chélates calciques d'acides aminés est identique à celle d'autres formes de calcium.

Chélates de chrome et chélates de zinc

Les données relatives à ces formes d'apport de zinc et de chrome sont insuffisantes.

La nature des aminoacides n'est pas précisée par le pétitionnaire et les études de biodisponibilité et de toxicité citées ne sont ni référencées ni publiées.

Chélates de magnésium

Les chélates proposés associent, dans une structure hétérocyclique, deux molécules d'acides aminés et un atome de magnésium. La nature des acides aminés qui chélatent le magnésium n'est pas précisée par le pétitionnaire.

L'absorption du chélate de magnésium n'a fait l'objet que d'une seule étude réalisée chez des sujets ayant subi une résection iléale. Cette étude montre une biodisponibilité augmentée par rapport à la forme MgO, mais elle est insuffisante pour conclure à une meilleure biodisponibilité du chélate de magnésium par rapport aux autres formes d'apport.

La toxicité des chélates de magnésium est identique à celle d'autres formes de magnésium.

Chélates de cuivre

Les chélates proposés associent, dans une structure hétérocyclique, deux molécules d'acides aminés et un atome de cuivre. La nature des acides aminés qui chélatent le cuivre n'est pas précisée par le pétitionnaire.

Une étude montre que le cuivre provenant du chélate est bien absorbé mais ne démontre pas que la biodisponibilité du chélate de cuivre est supérieure de celle d'autres sources de cuivre inorganique.

La toxicité des chélates de cuivre est identique à celle d'autres formes de cuivre.

Chélates de manganèse

Les chélates proposés associent, dans une structure hétérocyclique, deux molécules d'acides aminés et un atome de manganèse. La nature des acides aminés qui chélatent le manganèse n'est pas précisée par le pétitionnaire.

Le pétitionnaire indique que le manganèse apporté sous forme de chélate a une meilleure biodisponibilité intestinale que le manganèse des autres sels en raison de sa protection jusqu'au site d'absorption, où il serait absorbé par la voie des dipeptides. L'absorption du manganèse a fait l'objet d'une étude non publiée, menée chez le rat, montrant que l'absorption du manganèse sous forme de chélates est 50 % supérieure à celle des sels inorganiques. Toutefois, aucune étude menée chez l'Homme n'a permis de démontrer la meilleure biodisponibilité du chélate par rapport à celle des autres sels.

La toxicité des chélates de manganèse est identique à celle d'autres formes de manganèse.

L'Afssa estime qu'en l'absence de définition des formes d'apport faisant l'objet des demandes (composition exacte en acides aminés et procédé de fabrication), il est impossible de statuer sur la sécurité d'emploi de chélates d'acides aminés comme source de minéraux dans les compléments alimentaires. De plus, les données disponibles ne permettent pas d'affirmer que les chélates, utilisées comme sources de minéraux dans les CA présentent un intérêt par rapport aux autres sources autorisées.

Enfin, l'Afssa souligne que cet emploi représente une source significative d'acide aminé libre. L'Afssa rappelle que chez l'homme sain, un apport supra-nutritionnel d'acides aminés n'est pas justifié et présente des risques de déséquilibre, associés notamment aux interactions entre acides aminés au niveau de leur transport dans les cellules épithéliales intestinales et de leur métabolisme (Afssa, 2007).

Mélanges de tocophérols et mélanges de tocophérols-tocotriénols

Mélange de tocophérol

L'Efsa a publié un avis relatif à l'emploi de mélanges de tocophérols dans les CA (Efsa, 2008b). L'évaluation de l'Efsa a porté sur des données toxicologiques et relatives à la biodisponibilité des mélanges. L'Efsa indique que les mélanges de tocophérols sont biodisponibles. Au regard des données de toxicologie, l'Efsa estime que l'utilisation des mélanges de tocophérols dans les CA ne présente pas de risque pour le consommateur, sous réserve que l'apport en tocophérols mixtes issu de la consommation de compléments n'entraîne pas un dépassement de la limite de sécurité, fixée pour la vitamine E, sous la forme de d- α -tocophérol par le Scientific Committee on Food (SCF), à 300 mg/jour pour les adultes (SCF, 2003).

Mélange de tocotriénols-tocophérols

L'Efsa a publié un avis relatif à l'emploi de mélanges de tocotriénols-tocophérols dans les CA (Efsa, 2008b). L'Efsa indique que les tocophérols et les tocotriénols sont absorbés de façon identique au niveau de l'intestin. Ces 2 formes présentent toutefois des mécanismes de transport et une utilisation différente selon les tissus.

Le pétitionnaire propose une consommation de 87 mg du mélange tocophérols-tocotriénols, soit 10 mg d' α -tocophérol, 0,44 mg de β -tocophérol, 3,9 mg de γ -tocophérol et 1,04 mg de δ -tocophérol, représentant un apport total de 11,3 mg d'équivalents α -tocophérol. Cette consommation représente par ailleurs un apport de 13,5 g de tocotriénols, soit 0,23 mg/kg p.c./j pour un adulte de 60 kg.

Le SCF a établi une limite de sécurité pour la vitamine E à 300 mg d'équivalents α -tocophérol (SCF, 2003). Pour les tocotriénols, la dose de sans effet nocif observé a été définie à 120 mg/kg p.c./j chez le rat male et 130 mg/kg p.c./j chez le rat femelle.

L'Efsa a donc conclu que l'utilisation du mélange de tocophérols et de tocotriénols, à la dose d'utilisation proposée, comme source de vitamine E dans les compléments alimentaires, ne présente pas de risque pour le consommateur.

L'Afssa estime que l'emploi de mélanges de tocophérols, et de mélanges de tocophérols-tocotriénols, tels que proposés par le pétitionnaire, comme sources de vitamine E dans les CA ne présente pas de risque pour le consommateur.

Benfotiamine

La benfotiamine est une forme synthétique de la thiamine, obtenue soit par voie chimique, soit par voie enzymatique en utilisant des phosphokinases de levure. Ces voies de synthèse ne sont pas détaillées par le pétitionnaire.

En raison de son caractère lipophile, la benfotiamine franchit les membranes cellulaires (notamment celles des entérocytes) par simple diffusion. Ainsi, la biodisponibilité de la benfotiamine est supérieure à celle des autres formes d'apport (notamment d'un facteur 5 dans le muscle et d'environ 25 dans le cerveau).

Le SCF a conclu à l'impossibilité de déterminer une limite de sécurité pour la thiamine (SCF, 2001) en raison du manque de données dose-réponse, et de l'absence d'effet toxique de cette vitamine chez l'Homme et chez l'animal avec des doses très élevées (jusqu'à 1 mg/kg p.c. chez le rat). Les apports nutritionnels conseillés pour la thiamine sont de 1,3 mg chez les hommes adultes (ANC, 2001). Les apports excédant les besoins sont éliminés par le rein, et la capacité d'absorption intestinale de la thiamine est limitée. Toutefois, dans le cas de la benfotiamine, l'absorption intestinale n'est pas limitée, du fait de son caractère lipophile. L'innocuité reconnue de la thiamine sous sa forme naturellement présente dans les aliments ne peut donc être extrapolée à cette molécule.

L'Afssa estime que les données disponibles sur la benfotiamine sont très fragmentaires et ne permettent pas d'évaluer la sécurité d'emploi de cette forme d'apport de thiamine dans les CA.

NADH

Le NADH est la forme réduite du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD). Il s'agit de la forme active et naturelle de la niacine. Il est entièrement métabolisé chez l'homme en nicotinamide dont la dose quotidienne maximale d'apport tolérable a été fixée par le SCF à 12,5 mg par kg de poids corporel (SCF, 2002), soit approximativement 900 mg/j pour un adulte de 70 kg. La réglementation française a fixé pour la nicotinamide une dose journalière maximale d'incorporation dans les CA de 54 mg³.

³ Annexe III de l'arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires (J.O.R.F du 28 mai 2006)

L'Afssa estime que l'incorporation du NADH dans les compléments alimentaires à ne présente pas de risque pour le consommateur.

Méthylcobalamine

La méthylcobalamine est une forme d'apport naturelle de la vitamine B₁₂. La vitamine B₁₂ est le nom générique d'un groupe de macromolécules à noyau corrine presque plan, formé de quatre molécules de pyrroles, centrées sur un atome de cobalt (cobalamines). Il existe quatre formes de cobalamines principales en fonction du substituant situé sur le cobalt central :

- cyanure : cyanocobalamine ;
- hydroxyl : hydroxocobalamine ;
- adénosyl : adénosylcobalamine ;
- méthyl : méthylcobalamine.

Le pétitionnaire détaille les caractéristiques physiques et chimiques de la méthylcobalamine, son procédé de fabrication ainsi que les méthodes d'analyse. Le pétitionnaire indique que les quantités de méthylcobalamine à incorporer dans les formulations doivent être définies en fonction de l'utilisation du complément alimentaire, et propose une quantité journalière minimale de 500 µg.

Le métabolisme de la méthylcobalamine est similaire à celui des autres sources inorganiques de vitamine B₁₂. L'absorption digestive dans l'iléon distal nécessite la liaison à une protéine synthétisée par les cellules pariétales gastriques et le transfert de la vitamine B₁₂ sur la transcobalamine permet son endocytose par les cellules de l'organisme. L'apport nutritionnel conseillé en vitamine B₁₂ est de 2,4 µg/j chez les hommes adultes, et les apports alimentaires excèdent, en général, largement les apports conseillés (ANC, 2001). Chez le sujet âgé, le statut en vitamine B₁₂ doit être surveillé en raison de l'augmentation de la prévalence de la malabsorption de vitamine B₁₂ liée à des gastrites atrophiques.

Le SCF a conclu à l'impossibilité de déterminer une limite de sécurité pour la vitamine B₁₂, en raison du manque de données de toxicologie, et d'effets adverses non identifiés pour des apports excédant les besoins (SCF, 2000).

Concernant la méthylcobalamine, en l'absence de recul sur son utilisation, il existe peu de données ciblées relevant d'études chez l'Homme ou l'animal sur cette forme de vitamine B₁₂. En terme de biodisponibilité, d'effets biologiques et de toxicité, les études cliniques ont été réalisées dans le cadre d'un emploi thérapeutique de la vitamine B₁₂ comme antidote de la cyanure avec deux formes : l'hydroxocobalamine et la cyanocobalamine, les observations ayant été ensuite « extrapolées » à la méthylcobalamine. Toutefois, ces données anciennes et peu fournies ne garantissent pas l'innocuité de la méthylcobalamine aux doses proposées par le pétitionnaire.

L'Afssa estime que les données disponibles sur la méthylcobalamine sont très fragmentaires et ne permettent pas d'évaluer la sécurité d'emploi de cette forme d'apport de vitamine B₁₂ dans les CA.

Chlorure pyrophosphate de thiamine (cocarboxylase)

Le chlorure pyrophosphate de thiamine (TPP) est la forme coenzymatique active de la thiamine (vitamine B₁), dont l'utilisation dans les CA est autorisée par la directive 2002/46/CE sous 2 formes : le chlorhydrate de thiamine et le mononitrate de thiamine. En France, l'arrêté du 9 mai 2006 fixe à 4,2 mg la dose journalière maximale de vitamine B₁ pouvant être incorporée dans les CA.

Le TPP est déphosphorylé par des phosphatases présentes sur la bordure en brosse entérocytaire et transformé en thiamine libre. Toutefois, le pétitionnaire ne compare pas l'absorption intestinale du TPP avec celles des deux autres sels autorisés dans les CA.

Le SCF a conclu à l'impossibilité de déterminer une limite de sécurité pour la thiamine, en raison du manque de données dose-réponse, et de l'absence d'effet toxique de cette vitamine chez l'Homme et chez l'animal avec des doses très élevées (jusqu'à 1 mg/kg p.c. chez le rat) (SCF, 2001). Les apports nutritionnels conseillés pour la thiamine sont de 1,3 mg chez les hommes

adultes (ANC, 2001), et les apports excédant les besoins sont éliminés par le rein sans effet néfaste connu jusqu'à 10 mg en une prise orale. La capacité d'absorption intestinale est limitée car le mécanisme actif d'absorption est saturable. La diffusion passive qui intervient en cas d'ingestion de doses élevées est peu efficace. Des apports quotidiens de 500 mg pendant plusieurs années n'entraînent aucun effet néfaste connu (ANC, 2001).

L'Afssa estime que l'incorporation du TPP dans les compléments alimentaires ne présente pas de risque pour le consommateur.

Hexaniacinate d'inositol

L'hexaniacinate d'inositol se dissocie en acide nicotinique et en inositol dans la lumière intestinale, à raison de 6 molécules d'acide nicotinique pour une molécule d'inositol.

L'Afssa estime donc que l'hexaniacinate d'inositol doit être considéré comme une forme d'apport d'acide nicotinique, dont la dose journalière maximale est fixée par la réglementation à 8 mg dans l'arrêté du 9 mai 2006.

Le SCF a fixé une dose maximale d'apport tolérable pour l'acide nicotinique à 10 mg/j pour l'adulte (SCF, 2002). Cette valeur a été déterminée à partir des données cliniques disponibles qui montrent des effets secondaires, tels qu'une réaction de vasodilatation cutanée dès la dose de 50 mg/j (Sebrell & Butler, 1938 ; Spies et al., 1938). Or le pétitionnaire propose une dose journalière maximale de 500 mg pour l'hexaniacinate d'inositol, soit 450 mg d'acide nicotinique. De plus, le pétitionnaire n'apporte pas d'éléments démontrant l'absence de toxicité de l'inositol.

L'Afssa estime que l'emploi de l'hexaniacinate d'inositol, à la dose proposée par le pétitionnaire, présente un risque pour le consommateur, lié à l'apport d'acide nicotinique entraîné par l'emploi de cette substance.

Dioxyde de silicium et gel d'acide silicique

La silice synthétique (dioxyde de silicium : E551) est autorisée et utilisée *quantum satis* dans les CA en tant qu'anti-agglomérant. D'autres formes de silice sont autorisées en tant qu'additifs (silicate de calcium ou E552, silicate de magnésium et trisilicate de magnésium ou E553a i) et ii), silicate alumino-sodique ou E555, silicate alumino-potassique (E556), le silicate alumino-calcique (E559) et le silicate d'aluminium (E559)).

Concernant la préparation et l'emploi de dioxyde de silicium (silice) et du gel d'acide silicique

Pour les deux composés, le dossier décrit précisément la préparation ainsi que les méthodes de pertes dues à la dessiccation, à la combustion et la recherche d'impuretés.

Le dioxyde de silicium (SiO₂) est préparé par réaction du silicate de sodium avec un acide minéral. L'identification est faite selon le test des silicates de la Pharmacopée européenne. Cette substance est bien définie et largement utilisée comme additif alimentaire.

Le gel d'acide silicique (SiO_nOH_{4-2n}, H₂O) est préparé par réaction du silicate de sodium avec un acide minéral. Cette substance est la forme hydratée du dioxyde de silicium.

Le pétitionnaire recommande une dose journalière, par voie orale pouvant atteindre jusqu'à 700 mg de silicium. Cette dose s'ajoutera aux apports alimentaires, estimés entre 20 et 50 mg/j, selon les pays. Le silicium est présent dans les aliments sous la forme de dioxyde de silicium (silice) et de silicates et peut également être ajouté en tant qu'agent anti-agglutinant et anti-moussant sous la forme de silice, silicates et diméthylpolysiloxane. L'Efsa rappelle qu'il n'est pas considéré comme un nutriment essentiel pour l'Homme (Efsa, 2004).

Concernant la biodisponibilité et l'absorption

Dans les tissus humains et animaux, le silicium se trouve sous 3 formes : des composés inorganiques solubles dans l'eau (acide ortho-silique et les orthosilicates), le silicone et les complexes siliconés et enfin les polymères insolubles (acides polysiliques, le dioxyde de silicium, les silicates, le silicium amorphe et le quartz). L'absorption dépend de la forme du composé et de la source et varie entre 20 et 75 %. L'acide silicique semble être le mieux absorbé (Calomme et al., 1998).

Le silicium diminue l'absorption de l'aluminium et diminue les concentrations de zinc plasmatique et tissulaire (EVM, 2003). Le pétitionnaire mentionne que la supplémentation en silicium augmente la concentration sérique de cuivre et la céruloplasmine chez le rat. Les concentrations rénales et hépatiques de cuivre sont également augmentées.

Concernant la toxicologie

Chez les chiens et les cobayes, l'ingestion orale à court terme du silicate de sodium ou de magnésium (1,8 g/kg de poids corporel/jour) produit des effets indésirables sur les reins, mais pas le dioxyde de silicium ni le silicate d'aluminium, à des doses similaires. Une administration orale de dioxyde de silicium à long terme à des doses élevées (doses comprises entre 1170 mg et 3500 mg/kg de poids corporel/jour, pendant 12 ou 24 mois) freine la croissance chez les rats et les souris (Takizawa et al., 1988). Cet effet n'a pas été considéré comme toxique, mais a été attribué à un déséquilibre nutritionnel en raison de la forte dose de silice ajoutée au régime. Chez l'homme, hormis des calculs rénaux rapportés dans certaines études (Farrer and Rajfer, 1984, Lee et al., 1993), principalement associés à un usage à long terme de substances antacides contenant du silicate, les effets indésirables produits par l'ingestion orale de silicium sont peu nombreux. L'Efsa considère que les données disponibles ne permettent pas de définir un apport maximum tolérable.

L'EVM (Expert group of Vitamin and Minerals) a considéré en 2003 que l'étude de Takizawa et al. (1988) permet d'établir une NOAEL de 2500 mg de dioxyde de silicium/kg de poids corporel/jour ou 1250 mg de silicium/kg de poids corporel/jour (EVM, 2003). L'EVM applique un facteur de sécurité de 100 et considère que la dose de 700 mg/j en apport supplémentaire de silicium ne présente pas de risque de provoquer des effets délétères. Cette même dose est retenue par le pétitionnaire.

En conclusion, l'Afssa insiste sur le fait que l'absorption intestinale du silicium dépend de la forme et de la source du silicium ingéré, que le silicium n'est pas un élément essentiel pour l'Homme et qu'aucun bénéfice n'a été mis en évidence à ce jour. L'Afssa considère que la dose d'utilisation dans les CA proposée par le pétitionnaire, 700 mg/j sous forme de dioxyde de silicium, forme dont le recul d'utilisation est suffisant en tant qu'anti-agglomérant, ou sous forme de gel d'acide silicique, n'appelle pas d'observation particulière.

Citrate d'hydrogène de strontium

Le sel organique de strontium proposé par le pétitionnaire est bien défini chimiquement. Il propose un apport quotidien maximal de 700 mg.

L'acide citrique est un acide naturel qui fait partie du cycle de Krebs. Il entre dans la composition de plusieurs additifs alimentaires autorisés (E330, E331, E332 et E333). De plus, plusieurs sels de citrates (sodium, potassium, zinc, fer et cuivre) figurent sur la liste des substances vitaminiques et minérales pouvant être utilisées dans les CA.

La biodisponibilité des sels de strontium n'a pas été publiée.

Les apports alimentaires moyens en strontium sont estimés à 1,3 mg/j aux Etats-Unis (Pennington & Jones, 1987) et se situent entre 1,4 et 2,3 mg/j au Royaume-Uni (Yasart *et al.*, 1999).

Le strontium utilise les mêmes transporteurs intestinaux que le calcium, il existe donc une compétition entre ces deux minéraux. Le pétitionnaire propose une prise du strontium en dehors des repas.

Le ranélate de strontium est utilisé en tant que médicament sur prescription médicale dans le traitement de l'ostéoporose.

L'Afssa estime que l'incorporation du strontium dans les CA ne présente aucun intérêt nutritionnel.

De plus, l'Afssa estime que les données disponibles sur le citrate de strontium sont très fragmentaires et ne permettent pas d'évaluer la sécurité d'emploi de cette substance dans les CA.

Acide orthosilicique stabilisé par la choline

Le produit proposé par le pétitionnaire est composé de silice (0,9-2 %), de choline (20-48 %), de glycérol (0-33 %) et de cellulose microcristalline (60-65 %). Il est présenté comme une source concentrée et soluble d'acide ortho-silicique assimilable, en substitution des sels de silice peu solubles. Le pétitionnaire propose une utilisation à hauteur de 5 à 10 mg de Si par jour, soit un apport concomitant de 101 à 204 mg de choline par jour.

L'acide ortho-silicique est naturellement contenu dans les eaux minérales (77 mg/L en moyenne) et la bière (20 mg/L en moyenne). Selon une estimation réalisée par l'Efsa en 2004, les apports quotidiens moyens de Si sont de 20 à 50 mg (Efsa, 2004b). L'US Food and Nutrition Board a proposé un apport adéquat (Adequat intake level) pour la choline de 550 mg/j chez les hommes et 425 mg/j chez les femmes.

Concernant les données de toxicologie, des apports élevés de silicate de sodium peuvent avoir des effets néfastes sur le rein chez le chien et le cobaye, mais pas chez le rat. Ces effets ne sont pas observés avec la silice. En 2004, l'Efsa a estimé que la faible toxicité du silicium ne permettait pas de fixer une limite de sécurité (Efsa, 2004 b).

L'Afssa estime que l'utilisation de l'acide orthosilicique stabilisé par la choline dans les compléments alimentaires ne présente pas de risque pour le consommateur. L'Afssa souligne toutefois qu'une supplémentation en silice ne présente aucun intérêt nutritionnel.

Pyruvates de magnésium et de calcium

L'ion pyruvate est un produit de la dégradation des acides aminés. C'est un intermédiaire central dans la glycolyse. Il intervient également dans la néoglucogénèse et dans la biosynthèse des acides gras et de l'alanine. Des apports élevés de pyruvate chez les diabétiques de type 2 pourraient perturber la néoglucogénèse hépatique, par l'accumulation d'acétylcoenzyme A associé à une lipotoxicité dans les cellules du pancréas.

Le pétitionnaire n'estime pas l'exposition au pyruvate résultant de la consommation de CA contenant du pyruvate de calcium ou de magnésium. Dans l'hypothèse d'un CA contenant 800 mg de Ca par jour, tel que l'autorise la réglementation française, l'apport de pyruvate serait de 3,7 g/j.

Les données de toxicologies disponibles montrent un effet toxique du pyruvate *in vitro*, lié à un stress oxydant sur les cellules β du pancréas. La réalité d'une toxicité semblable *in vivo* n'a toutefois pas été montrée.

Etant donné que le pyruvate joue plusieurs rôles dans le métabolisme normal, il est probable qu'une augmentation sérique, liée à une supplémentation, soit prise en charge par les processus d'homéostasie qui permettent de gérer des variations métaboliques. Toutefois, la biodisponibilité réelle du pyruvate *in vivo* chez l'homme, à partir de la consommation de CA, reste inconnue.

L'Afssa estime que les données fournies par le pétitionnaire sont insuffisantes pour évaluer le risque lié à l'utilisation de pyruvates dans les CA.

Succinates

Le succinate disodique est autorisé en Europe comme arôme alimentaire et au Japon comme additif alimentaire.

La biodisponibilité du succinate n'est pas connue. Une modification du cycle métabolique par voie exogène de succinate est possible mais les données existantes ne permettent pas de quantifier cette modification.

Les études de toxicité à court et à long terme chez le rat et chez le chien, présentées par le pétitionnaire ne montrent pas d'effet néfaste.

Seule une étude sur la reproduction montre un effet du succinate disodique hexahydraté sur le rein. Sur la base des résultats de cette étude, une dose sans effet indésirable observé (No Observed Adverse Effect Level ou NOAEL) a été fixée à 60 mg de succinate disodique/kg p.c./j chez le rat mâle et 180 mg/kg p.c./j chez le rat femelle. A partir des résultats des études sub-chroniques et long terme réalisées chez le rat avec le succinate monosodique, une NOAEL de 1000 mg/kg p.c./j a été proposée chez le rat pour le succinate.

Les tests *in vivo* et *in vitro* ne montrent pas d'effet mutagène de l'acide succinique, mono ou disodique.

Succinate de magnésium

Le pétitionnaire n'apporte aucun élément pour identifier succinate de magnésium et caractériser les impuretés. Par ailleurs, aucune information sur la stabilité du CA en fonction des conditions de production et de stockage n'est présentée.

Les données de toxicologie présentées par le pétitionnaire concernent le chlorure de magnésium ou le sulfate de magnésium et ne montrent pas d'effet toxique.

Les estimations d'exposition au succinate de magnésium réalisées par le pétitionnaire sont confuses. Il ne précise en effet pas si les résultats annoncés (entre 250 et 750 mg) par jour concernent le magnésium ou le succinate de magnésium. De plus, le pétitionnaire fait une confusion dans ses calculs en mentionnant le pyruvate de magnésium qui n'est pas l'objet de la demande.

Le pétitionnaire n'apporte pas d'argument scientifique permettant d'étayer l'intérêt de cette substance (stabilité, biodisponibilité) par rapport aux autres formes de magnésium utilisées dans les CA. Le pétitionnaire affirme par ailleurs, mais sans le justifier, que le succinate de magnésium a été utilisé pendant de nombreuses années pour maintenir les niveaux d'apports de magnésium.

Succinate de calcium

Le pétitionnaire n'apporte aucune information sur la stabilité, la nature des impuretés et le procédé de fabrication du CA.

Dans l'hypothèse d'un CA contenant une dose journalière de 800 mg de calcium, l'exposition concomitante au succinate serait de 2320 mg/j.

Les données présentées par le pétitionnaire montrent l'absence de risque toxicologique du succinate de calcium. Les tests de toxicité génique ne présentent pas de résultat positif, et aucun risque allergénique par voie orale n'a été identifié.

L'Afssa estime que les données fournies par le pétitionnaire sont insuffisantes pour évaluer le risque lié à l'utilisation de succinate de magnésium et de calcium dans les CA. Il conviendrait notamment de fixer une valeur toxique de référence pour le succinate.

Orotates

Les données de fabrication, de pureté et les spécifications fournies par le pétitionnaire sont satisfaisantes.

Pour chaque sel de l'acide orotique, le pétitionnaire évoque un haut niveau de biodisponibilité, lié à une résorption rapide et quantitativement importante dans le tractus gastro-intestinal sous forme non dissociée, qui assurerait le franchissement de la membrane cellulaire, la dissociation n'ayant lieu qu'au niveau de la mitochondrie. Ces affirmations ne sont toutefois pas étayées.

Selon le pétitionnaire, pour chaque sel, les résultats toxicologiques ne sont pas disponibles. Le pétitionnaire s'appuie donc, sans aucune référence bibliographique, sur la présence naturelle des orotates dans l'alimentation (lait et produits laitiers) et sur leur implication dans le métabolisme des nucléotides pyrimidiques pour montrer leur tolérance physiologique et leur faible toxicité.

L'Afssa relève cependant que de nombreuses données de la littérature montrent que l'acide orotique, première pyrimidine formée dans la synthèse de novo des acides nucléiques, peut présenter une toxicité hépatique et provoquer des stéatoses hépatiques chez l'animal. Par ailleurs, la BIAM (Banque de Données Automatisée sur les Médicaments) signale comme effet secondaire de l'administration d'acide orotique la stéatose hépatique et l'hépatomégalie.

Le pétitionnaire ne fournit aucune donnée permettant d'évaluer l'exposition du consommateur à l'acide orotique résultant de la consommation de CA.

L'Afssa relève toutefois que pour certains cations, l'utilisation de sel d'orotate comme vecteur, entraînerait une exposition élevée à l'acide orotique (8,65 g pour un apport concomitant de 800 mg de Ca), dont l'innocuité chez le consommateur doit être démontrée.

L'Afssa estime que les données fournies par le pétitionnaire sont insuffisantes pour évaluer le risque lié à l'utilisation de sels d'orotate dans les CA.

Ethanolamines phosphates

Le pétitionnaire propose d'utiliser l'éthanolamine phosphate (EAP) comme source de fer, de calcium ou de magnésium dans les CA. Les formules moléculaires et les numéros CAS des substances sont renseignés et les spécifications et les méthodes de contrôle analytique sont indiquées.

Selon le pétitionnaire, une dissociation anion/cation a lieu avant l'absorption du CA, mais il n'apporte aucune preuve expérimentale de cette dissociation. De même, aucune analyse permettant de vérifier la stabilité des molécules dans les CA n'est fournie.

Les données de la littérature indiquent que la biodisponibilité de l'éthanolamine est variable en fonction de la dose ingérée : de 6 % à 48 % de la dose ingérée sont retrouvés dans les urines après 24 h, respectivement pour des quantités ingérées de 3,33 et 53 mg/100 g de poids corporel. Le pétitionnaire n'apporte aucune donnée précise sur la biodisponibilité de l'éthanolamine apportée sous forme d'EAP de fer, ni sur sa stabilité dans les CA. L'intérêt de ces formes sur les formes préexistantes n'est pas motivé dans le dossier.

Les données de toxicologie présentées par le pétitionnaire concernent uniquement le fer seul, ou le calcium seul, ou le magnésium seul. Aucune étude de toxicologie avec les formes qui font l'objet de la demande n'est renseignée. Le dossier fait état de l'innocuité de l'éthanolamine dans un rapport du Scientific Committee on Food (2000)

L'Afssa relève l'existence de données de toxicologie relatives à l'éthanolamine, dont certaines font état d'effets en toxicité aiguë, subchronique et chronique pour une dose de 640 mg/kg p.c et à 450 mg/kg p.c. dans des études de reproduction et de développement. En revanche, toutes les études de recherche d'effet génotoxique de l'éthanolamine se sont révélées négatives.

Aucune donnée n'est fournie concernant les apports d'éthanolamine de l'alimentation courante.

L'Afssa estime que les données fournies par le pétitionnaire sont insuffisantes pour évaluer le risque lié à l'utilisation de sels d'éthanolamine phosphate dans les CA.

L-sélénométhionine

La L-sélénométhionine est une des formes majoritaires d'apport de sélénium alimentaire : elle représente 80 % du sélénium contenu dans les céréales et les levures sélénées.

Le pétitionnaire propose une utilisation de ce composé à hauteur de 200 µg/j de sélénium.

La L-sélénométhionine est absorbée à plus de 90 % par le même mécanisme que la méthionine. Sa biodisponibilité est 2 fois supérieure à celle des formes d'apport inorganiques sélénites.

La L-sélénométhionine obtenue par voie synthétique est inscrite et conforme à la Pharmacopée nord-américaine. Le pétitionnaire présente des garanties sur la qualité microbiologique et sur les teneurs en métaux lourds.

Il existe de nombreuses études d'intervention menées chez l'animal et chez l'homme utilisant la L-sélénométhionine, apportée sous forme synthétique ou sous forme de levures sélénées, comme vecteur de sélénium. Aucune de ces études ne rapporte d'effet toxique de la L-sélénométhionine, à dose nutritionnelle ou supra-nutritionnelle.

Au regard des données existantes sur la L-sélénométhionine, l'Afssa estime que l'emploi de cette forme d'apport en sélénium dans les CA ne présente pas de risque pour le consommateur.

Nitrate de chrome

Le nitrate de chrome est obtenu par dissolution d'hydroxyde de chrome dans l'acide nitrique et cristallisation du nitrate de chrome non hydraté. Le composé est pur à 99,9 % et les taux d'impuretés (arsenic, plomb et mercure) sont inférieurs aux limites réglementaires. Le rôle

biologique et physiopathologique du nitrate de chrome n'est pas évoqué dans le dossier du pétitionnaire, ce qui ne permet pas d'évaluer l'intérêt d'une supplémentation à dose nutritionnelle.

Selon le pétitionnaire, ce dérivé se comporterait comme le chrome III sous forme chlorure ou sulfate, déjà listés dans l'annexe de la Directive 2002/46/CE. Il n'apporte toutefois aucune information spécifique ni étude quant à la biodisponibilité de ce sel de chrome, sa répartition tissulaire et sa toxicité potentielle.

Une seule étude (Gammelgaard et al., 1999), non citée par le pétitionnaire, rapporte des résultats concernant ce composé comparé au chlorure de chrome et au picolinate de chrome : la pénétration du chlorure, du nitrate et du picolinate est mesurée à 165, 160, et 127 ng/g de jéjunum respectivement, alors que les coefficients de perméabilité sont respectivement de 0,7, 1 et 9,6 microns par minutes. Ces données semblent montrer une similitude de biodisponibilité du chlorure et du nitrate, mais ne permettent pas de conclure. Par ailleurs, l'élimination du chrome est lente et les modélisations cinétiques indiquent des demi-vies très longues (Stearns et al., 1995).

Les données bibliographiques relatives au nitrate de chrome sont à ce jour insuffisantes : les quelques références concernent des études *in vitro* et aucune étude n'a évalué son emploi chez l'Homme.

En conclusion, l'Afssa considère que la proposition d'emploi en alimentation humaine repose sur le postulat que le comportement du nitrate de chrome est identique à celui du chlorure de chrome, dont la sécurité toxicologique est assurée par de nombreuses études. Cependant, aucun élément précis n'est apporté à l'appui de ce postulat et la littérature scientifique est très peu fournie sur les propriétés de ce composé. L'Afssa estime donc que le dossier est trop insuffisamment étayé pour permettre de conclure quant à la sécurité d'emploi du nitrate de chrome.

Levure enrichie en chrome

L'enrichissement se fait à partir de chlorure de chrome. Le procédé de fabrication, validé et contrôlé, permet d'obtenir une forme stable. Le chrome III représente 99 % de la forme d'apport et le chrome VI est de ce fait en quantité très peu importante et négligeable. La dose quotidienne proposée par le pétitionnaire, à savoir 1 g de levure, soit 100 µg de chrome n'entraîne pas, sur le plan des interactions nutritionnelles, de risque d'apport excédentaire de nutriments (acides aminés, fibres, sucres) autres que le chrome.

Concernant la biodisponibilité et l'absorption, le pétitionnaire présente l'étude de Racek *et coll*, 2005 qui rapporte, après 6 mois de supplémentation par 400 µg/j de levure enrichie en chrome, une augmentation de 60 % du chrome plasmatique chez les diabétiques de type 2. D'autres études référencées sont citées, qui concluent toutes à une meilleure biodisponibilité de la forme levure que de la forme chlorure, notamment l'étude de Cheng (2004) qui rapporte une augmentation du taux de chrome plasmatique multipliée par 3 et du taux de chrome urinaire par 10. L'Afssa relève toutefois que la mesure du taux de chrome plasmatique n'est pas un bon marqueur du statut en chrome.

Il semble, par extrapolation, que le rendement d'absorption de la levure soit comparable à celui des aliments et 6 à 7 fois supérieur à celui du chlorure.

Sur cette base, 100 µg de chrome apportés par la levure seraient équivalents à 100 µg de chrome apportés par les aliments.

La revue des études publiées dans la littérature montre que le chrome est un micronutriment dépourvu de toxicité aiguë et chronique pour des doses nutritionnelles ou supra-nutritionnelles (1000 µg/j).

La forme levure largement répandue et commercialisée n'a pas entraîné d'effets toxiques dans des essais de plusieurs mois et à doses élevées (1000 µg/j). Le dossier présente une revue complète de la littérature concernant les essais de supplémentation chez l'Homme et chez l'animal et les effets de ces supplémentations.

Concernant l'intérêt nutritionnel de cette utilisation, l'Afssa rappelle que le chrome est un oligoélément essentiel, nécessaire au métabolisme glucidique et lipidique, qui présente un rôle

clé dans l'homéostasie glucidique grâce à un effet potentialisateur de l'insuline. Ainsi, chez le sujet sain, non déficitaire en chrome, chez qui le système glucose/insuline est équilibré, aucune réponse à une supplémentation en chrome n'est observée (Wilson et Gandy, 1995). En revanche, chez le sujet déficitaire en chrome, une diminution de la tolérance au glucose se développe, dont les principaux signes sont l'augmentation de l'insuline circulante, l'hyperglycémie à jeun, la glycosurie, l'hypoglycémie réactive, l'augmentation des triglycérides et du cholestérol plasmatique. Les déficits en chrome ont été principalement décrits chez le diabétique, le sujet âgé et l'enfant malnutri.

L'Afssa estime que l'utilisation de levure de bière riche en chrome III dans les compléments alimentaires ne présente pas de risque pour le consommateur. L'Afssa souligne toutefois que les possibles effets bénéfiques du chrome ne semblent montrés que sur des formes avancées d'obésité et d'insulino-résistance et relèveraient en conséquence du champ médical.

Silicate de calcium

Le silicate de calcium est un additif (E552) autorisé en Europe comme anti-agrégant, anti-moussant, clarificateur de boissons, absorbeur d'eau dans les poudres et notamment le sel, ou encore comme support d'émulsifiants et de colorants.

Ce sel, de formule chimique CaSiO_3 est vecteur de silicium. Le silicium est contenu dans divers aliments d'origine végétale, notamment les céréales et les graines, à des concentrations de l'ordre de 2 à 4 g/kg. Une limite supérieure sans effet a été proposée par l'EVM (2003) pour le silicium à 700 mg/j. L'Efsa et l'IOM n'ont pas fixé de dose maximale tolérable d'apport, en raison de l'absence de donnée dose/réponse et de l'impossibilité d'établir une NOAL.

Le pétitionnaire ne fournit aucune information sur la biodisponibilité du sel. Le silicate de calcium est insoluble en milieu acide stomacal et considéré comme une substance inerte. Ce sel est d'ailleurs utilisé comme traceur non absorbable dans des études de digestibilité. Ainsi, malgré l'absence d'étude de biodisponibilité réalisée avec cette substance, il semble que la biodisponibilité de cette substance soit faible.

Les études de toxicologie réalisées dans le cadre de l'évaluation du silicate de calcium en tant qu'additif montre l'absence d'effet délétère du silicate de calcium sur le milieu intestinal et l'absorption d'autres éléments. Les tests in vitro de génotoxicité montrent des résultats négatifs, mais des concentrations de silicate de calcium de 10 à 100 $\mu\text{g/mL}$ augmentent la fréquence des aberrations chromosomiques et diminuent l'index de prolifération, de manière dose-dépendante (Aslam et al., 1993).

L'Afssa estime que l'utilisation du silicate de calcium dans les compléments alimentaires ne présente pas de risque pour le consommateur. L'Afssa souligne toutefois que cette utilisation ne présente aucun intérêt nutritionnel, du fait de la faible biodisponibilité du silicate de calcium.

Méthylsélénio-L-cystéine

La méthylsélénio-L-cystéine (MeSe-L-Cys) est une forme organique du sélénium, homologue inférieur de la sélénométhionine. Cette molécule est naturellement présente dans les crucifères et certains végétaux cultivés sur des sols enrichis en sélénium tels que l'oignon et l'ail.

La MeSe-L-Cys proposée par le pétitionnaire est une forme obtenue par synthèse chimique, pure à plus de 99 %. La présence de métaux lourds n'est pas rapportée dans le dossier. Le pétitionnaire propose une utilisation de ce composé à hauteur de 200 $\mu\text{g/j}$ de sélénium.

La biodisponibilité des formes d'apport organiques de sélénium est supérieure à celle des formes d'apport inorganiques (Daniels, 1996).

La MeSe-L-Cys en excès est éliminée dans les urines, sous forme de triméthylsélénium, qui peut être déméthylé en méthylsélénol et rejoindre le stock de sélénium pour la synthèse de sélénocystéine, selon les besoins de l'organisme (Schrauzer, 2001).

Les données de toxicologie fournies par le pétitionnaire concernent le sélénium, mais aucune étude n'est réalisée avec cette forme spécifique de sélénium. Par ailleurs, aucune étude n'a spécifiquement démontré les bénéfices potentiels de cette forme de supplémentation.

L'Afssa estime que les données fournies par le pétitionnaire sont insuffisantes pour évaluer le risque lié à l'utilisation de méthylséléno-L-cystéine dans les CA. De plus, le pétitionnaire ne montre pas l'intérêt de l'emploi de cette forme de sélénium, comparée aux autres formes séléniées autorisées.

Oxyde de cuivre

L'oxyde de cuivre se dissout totalement dans l'HCl dilué, entraînant la formation de chlorure de cuivre dans l'estomac. Cette propriété est identique à celle du carbonate de cuivre, substance déjà autorisée dans les compléments alimentaires.

Malgré l'absence de données expérimentales comparatives chez l'Homme, l'oxyde de cuivre est probablement dissocié avant son absorption. La biodisponibilité du cuivre ainsi apporté est au moins égale à celle d'autres sources inorganiques de cuivre.

Le pétitionnaire propose une utilisation de l'oxyde de cuivre apportant 2 mg/j de cuivre chez l'adulte. Les ANC en cuivre pour l'adulte sont de 2 mg/j chez l'homme et 1,8 mg/j chez la femme. Le SCF a fixé une limite de sécurité de 5 mg/j pour le cuivre (SCF, 2003).

La toxicité du cuivre provenant de l'oxyde de cuivre est identique à celle des autres sources inorganiques solubles de cuivre.

Le pétitionnaire ne justifie pas l'intérêt éventuel d'utiliser le cuivre dans des compléments alimentaires et ne fait pas état des données actuelles concernant les effets pro ou antioxydants de cet élément. En France, les cas de carence en cuivre sont rares et des signes de déficience peuvent être observés chez les enfants prématurés, les enfants nourris exclusivement au lait de vache ou chez l'Homme adulte lors de diarrhées chroniques (ANC, 2001).

L'Afssa estime que l'emploi d'oxyde de cuivre dans les CA ne présente pas de risque pour le consommateur. L'Afssa souligne toutefois que d'un point de vue nutritionnel, cette utilisation n'est pas justifiée.

Taurate de fer

Le taurate de fer est une forme d'apport de fer non héminique. La biodisponibilité du fer non héminique a été estimée à 5 % contre 15 % pour celle du fer héminique. Toutefois, le pétitionnaire ne fournit aucune donnée de biodisponibilité sur la forme d'apport de fer qu'il souhaite utiliser et il n'existe à ce jour aucune donnée de la littérature sur la biodisponibilité du taurate de fer.

Le pétitionnaire propose des CA contenant 20 ou 60 mg de fer. Or la limite maximale réglementaire d'incorporation du fer dans les CA est fixée à 14 mg/j par l'arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires.

Le pétitionnaire ne fournit aucune étude sur la biodisponibilité du fer apporté sous cette forme. Il est probable que le taurate de fer est dissocié en fer et taurate au niveau de l'intestin. Toutefois, la preuve d'une meilleure biodisponibilité du taurate de fer, par rapport aux autres sources de fer, n'a pas été apportée.

Un CA apportant 14 mg de fer sous forme de taurate de fer serait également le vecteur de 31 mg de taurine. L'apport journalier moyen en taurine est estimé à 120 mg chez les Hommes omnivores, à 17 mg chez les lacto-ovo-végétariens et à 0 mg chez les végétaliens stricts (Laidlaw, 1990). Les avis rendus jusqu'alors par l'Afssa et l'Efsa sur la taurine évoquent l'insuffisance des données de toxicologie pour fixer une limite de sécurité.

L'Afssa estime que l'incorporation de fer dans les compléments alimentaires, à la dose de 14 mg/j, ne présente pas de risque pour le consommateur. Aucun élément ne permet

cependant de juger de l'intérêt nutritionnel du taurate de fer dans les compléments alimentaires.

Sulfate de calcium

L'Efsa a publié un avis relatif à l'emploi de sulfate de calcium dans les CA (Efsa, 2008c). L'évaluation de l'Efsa a porté sur des données toxicologiques et relatives à la biodisponibilité de la substance. Une étude réalisée chez le rat montre que la biodisponibilité du calcium apporté sous forme de sulfate est identique à celle des autres sources de calcium. Les études chez l'Homme montrent que la biodisponibilité du sulfate de calcium contenu dans les eaux minérales est identique à celle du calcium du lait, et que l'anion sulfate ne présente pas d'effet sur l'excrétion urinaire du calcium.

Le pétitionnaire propose un apport journalier maximale de 2,7 g de sulfate de calcium, apportant 800 mg de calcium.

Le pétitionnaire ne présente pas de donnée de toxicologie. L'Efsa indique que les données relatives au sulfate de sodium montrent l'absence de toxicité de l'ion sulfate.

Sur la base de ces données, l'Efsa estime que l'utilisation sulfate de calcium dans les CA ne présente pas de risque pour le consommateur, sous réserve que l'apport en calcium issu de la consommation de compléments n'entraîne pas un dépassement de la limite de sécurité, fixée pour le calcium par le SCF à 2500 mg/jour pour les adultes (SCF, 2003).

L'Afssa estime que l'utilisation du sulfate de calcium dans les compléments alimentaires ne présente pas de risque pour le consommateur.

Principales références bibliographiques

Efsa (2004a) Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Silicon, The Efsa journal, 60, 1-11

Efsa (2004b) Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the Commission related to the tolerable upper intake level of silicon. The EFSA Journal 60:1-11

Efsa (2006a) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food related to calcium, magnesium, and zinc malate added for nutritional purposes to foods supplements as sources for calcium, magnesium and zinc and to calcium malate, added for nutritional purposes to food foods for particular nutritional uses and foods intended for the general population as source for calcium (question n°EFSA-Q-2005-134, 145, 159 and Q-2006-140), adopted on 27 September 2006, The EFSA Journal (2006) 391a, b, c, d, 1-6

Efsa (2006b) Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food on a request from the Commission related to ferrous bisglycinate as a source of iron for use in the manufacturing of foods and in food supplements (Question number EFSA-Q-2005-039), adopted on 6 January 2006, The EFSA journal 299, 1-17

Efsa (2008a) Scientific opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission on magnesium L-lysinate, Calcium L-lysinate and zinc L-lysinate as sources for calcium, magnesium and zinc, added for nutritional purposes in food supplements (question n°EFSA-Q-2005-142, 127, 218), adopted on 08 July 2008, The EFSA Journal (2008) 761, 1-11

Efsa (2008b) Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission on mixed tocopherols, tocotrienol tocopherol and tocotrienols as sources for vitamin E. The EFSA Journal 640, 1-34

Efsa (2008c) Scientific Opinion of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food on a request from the Commission on Calcium sulphate for use as a source of calcium in food supplements. The EFSA Journal 814, 1-9

Afssa (2004) Avis relatif à l'évaluation de l'emploi dans les compléments alimentaires d'un ingrédient alimentaire composé de deux substances : acide silicique et hydrolysate de collagène de poisson et des justificatifs concernant l'allégation « Protection de la peau et des cheveux contre les effets du vieillissement par un apport de silicium biodisponible », saisine 2004-SA-0211, <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2004sa0211.pdf>

Afssa (2007) Rapport « Apports en protéines : consommation, qualité, besoins, et recommandations. »

ANC (2001) Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 3ème édition, coordonateur Martin A, Editions Tec & Doc, 605 pp.

Aslam M, Fatima N, Rahman Q (1993) Cytotoxic and genotoxic effects of calcium silicates on human lymphocytes in vitro. *Mutat Res* 300(1):45-8

Brandolini M, Gueguen L, Boirie Y, Rousset P, Bertiere MC & Beaufriere B. (2005) Higher calcium urinary loss induced by a calcium sulphate-rich mineral water intake than by milk in young women. *Br J Nutr.* 93(2), 225-31

Calomme, M. R., Cos, P., D'Haese, P. C., Vingerhoets, R., Lamberts, L. V., De Broe, M. E., Van Hoorebeke, C. and Vandenberghe, D. A. (1998) In *Metal Ions in Biology and Medicine*, Vol. 5 (Ed, Etienne, J. C.) John Libbey Eurotext, Paris

Daniels LA (1996) Selenium metabolism and bioavailability. *Biol Trace Elem Res* 54:185-199

EVM (2003) Safe upper levels for vitamins and minerals, Food Standard Agency, <http://www.foodstandards.gov.uk>.

EVM (2003) United Kingdom's Expert Vitamin and Mineral – Safe upper levels for vitamins and minerals. Disponible sur www.food.gov.uk.

Farrer, J. H. and Rajfer, J. (1984) Silicate urolithiasis, *J Urol*, 132, 739-740.

Gammelgaard, B., Jensen, K. and Steffansen, B. (1999) In vitro metabolism and permeation studies in rat jejunum: Organic chromium compared to inorganic chromium, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 13, 82-88.

JECFA (1986) Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series 733.

JECFA (2004) Ferrous bisglycinate (processed with citric acid). Summary of evaluations performed by the joint FAO/WHO expert committee on food additives. Joint executive committee on food additives. (www.jecfa.isli.org)

Laidlaw SA, Grosvenor M & Kopple JD (1990) The taurine content of common foodstuffs. *J Parenter Enteral Nutr.* 14(2), 183-8.

Lee, M. H., Lee, Y. H., Hsu, T. H., Chen, M. T. and Chang, L. S. (1993) Silica stone--development due to long time oral trisilicate intake, *Scand J Urol Nephrol* 27:267-9.

OMS (2007) Protein and amino acid requirement in human nutrition: report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation. WHO technical report Series, no. 935.

Pennington JA & Jones JW (1987). Molybdenum, nickel, cobalt, vanadium and strontium in total diets. *J Am Diet Assoc* 87(12):1644-50

SCF (1999) Opinion on Caffeine, Taurine and D-Glucuronog-Lactone as constituents of so-called "energy" drinks. Expressed on 21 January 1999

SCF (2000 a) Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of vitamin B12. Expressed on 19 October 2000

SCF (2000 b) Scientific Committee on Food: on the 10th additional list of monomers and additives for food contact materials

SCF (2001) Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of vitamin B1. Expressed on 11 July 2001

SCF (2002) Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake levels of nicotinic acid and nicotinamide (niacin). Expressed on 17 April 2002

SCF (2003) Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake levels of Copper. Expressed on 5 March 2003

Schrauzer GN (2001) Nutritional selenium supplements: product types, quality, and safety. *J Am Coll Nutr* 20(1):1-4

Sebrell WH & Butler RE (1938). A reaction to the oral administration of nicotinic acid. *JAMA* 111:2286-87

Spies TD, Bean WB, Stone RE (1938). The treatment of subclinical and classic pellagra. Use of nicotinic acid, nicotinic acid amide and sodium nicotinate, with special reference to the vasodilator action and the effect on mental symptoms. *JAMA* 111:584-592

Stearns, D. M., Belbruno, J. J. and Wetterhahn, K. E. (1995) A prediction of chromium(III) accumulation in humans from chromium dietary supplements, *Faseb J*, 9, 1650-7.

Takizawa, Y, Hirasawa, F, Noritomo, E, Aida, M, Tsunoda, H, Uesugi, S. (1988). Oral ingestion of syloid to mice and rats and its chronic toxicity and carcinogenicity. *Acta Medica et Biologica* 36:27-56

Takizawa, Y., Hirasawa, F., Noritomi, E., Aida, M., Tsunoda, H. and Uesugi, S. (1988) Oral ingestion of SYLOID to mice and rats and its chronic toxicity and carcinogenicity., *Acta Med Biol* 36:27-56

Tomé D & Bos C (2007) Lysine requirement through the human life cycle. *J. Nutr.* 137:1642S-1645S

Uthus EO, Seaborn CD (1996) Deliberations and evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for dietary recommendations of the other trace elements. *J Nutr* 126:2452S-2459S

Wilson BE & Gondy A (1995) Effects of chromium supplementation on fasting insulin levels and lipid parameters in healthy, non obese young subjects. *Diabetes Res Clin Parct* 28:179-184

Mots clés :

Réglementation, compléments alimentaires, acides aminés, malate, lysinate, aspartate, glycinate, méthionate, bisglycinate de fer, chélates, tocophérol, tocotriénol, benfotiamine, nicotinamide adénine dinucléotide, méthylcobalamine, cocarboxylase, chlorure pyrophosphate de thiamine, hexaniacinate de d'inositol, dioxyde de silicium, citrate d'hydrogène de strontium, acide orthosilicique, choline, pyruvate, orotate, succinate, éthanolamine, sélénométhionie, nitrate de chrome, levure, silicate, méthylsélénio-L-cystéine, oxyde de cuivre, taurate de fer, sulfate de calcium

La Directrice Générale

Pascale BRIAND