

Maisons-Alfort, le 21 avril 2006

## AVIS

### de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation de l'emploi de lactoferrine dans un complément alimentaire

LA DIRECTRICE GENERALE

Par courrier reçu le 5 août 2005, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 4 août 2005 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation de l'emploi de lactoferrine dans un complément alimentaire.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » le 20 décembre 2005, l'Afssa rend l'avis suivant :

Considérant que la demande concerne l'évaluation de l'emploi de lactoferrine dans un complément alimentaire présenté sous forme de gélule de gélatine, associant lactoferrine issue du lait bovin (100 mg par gélule), sulfate de fer (36,33 mg par gélule) et vitamine C (60 mg par gélule) et une maltodextrine ; que le pétitionnaire recommande l'utilisation d'une gélule par jour ; que le produit revendique des allégations fonctionnelles relatives au fer : i) « la supplémentation en fer améliore le statut en fer » ; ii) « la supplémentation en fer aide à empêcher l'insuffisance en fer » et iii) « le fer est un facteur de formation des globules rouges » ; que le pétitionnaire prévoit également d'indiquer sur l'étiquetage que « la lactoferrine est une protéine transporteuse de fer qui améliore son absorption » ; que, selon le pétitionnaire, le produit est recommandé pour la prévention de la déficience en fer chez les enfants, les femmes, les personnes âgées, les végétariens et les sportifs ;

Considérant que le dossier du pétitionnaire est peu précis et incomplet ;

Considérant que la lactoferrine est une glycoprotéine présente chez les mammifères, appartenant à la famille des transferrines et présentant une très forte affinité pour le fer ; qu'elle est libérée dans le plasma, en particulier par les leucocytes neutrophiles, et est également un composant de la fraction des protéines solubles du lait de femme (entre 1 et 2 g/L) et du lait de vache (100 mg/L et davantage dans le colostrum) ; qu'elle est incorporée dans des aliments dans certains pays (notamment le Portugal et la Belgique) ;

Considérant que la principale raison avancée par le pétitionnaire pour justifier l'emploi de lactoferrine, à savoir une amélioration éventuelle de l'absorption du fer en présence de cette glycoprotéine, est très peu argumentée dans le dossier ; qu'une seule publication mentionnée dans le dossier montre que chez le rat, une anémie est plus efficacement corrigée par du sulfate de fer en présence de lactoferrine que par du sulfate de fer seul ; qu'une étude clinique est citée dans le dossier, réalisée chez 5 hommes et 5 femmes qui présentaient des teneurs sanguines en hémoglobine normales ; que, dans cette étude, la distribution d'un comprimé par jour contenant 7 mg de fer sous forme de gluconate et 100 mg de lactoferrine bovine pendant 5 semaines a augmenté la concentration sanguine en hémoglobine, modestement (environ 3,6 %) mais significativement ; que, toutefois, du fait de l'absence de groupe placebo et de groupe recevant le même apport de fer sous une autre forme, l'étude ne permet pas de conclure sur l'intérêt du produit et qu'on peut seulement retenir que la lactoferrine n'a pas réduit la disponibilité du fer dans cette étude ; que, par ailleurs, certaines études publiées tendent à montrer que la lactoferrine bovine peut améliorer la biodisponibilité du fer, même si cet effet est parfois modeste en comparaison avec d'autres formes ; qu'au contraire, selon d'autres études (chez la souris, le singe et l'enfant), la lactoferrine n'intervient pas dans la biodisponibilité du fer non héminique ;

qu'il est donc nécessaire que le pétitionnaire complète la bibliographie sur l'effet éventuel de la lactoferrine sur l'absorption du fer ; qu'aucune étude n'a porté sur le produit ;

Considérant qu'en ce qui concerne l'évaluation de la sécurité de l'apport de la lactoferrine seule :

- le produit du pétitionnaire contient une lactoferrine bovine produite à l'état purifié, la purification étant effectuée généralement par des techniques classiques de chromatographie industrielle ;
- sur le plan de la nutrition protéique, la composition en acides aminés de la lactoferrine, qui se caractérise par des teneurs très élevées en cystéine et faibles en méthionine, isoleucine et acides aminés non indispensables pour une protéine laitière, n'est pas susceptible de déséquilibrer les apports en acides aminés indispensables et non indispensables de la ration, étant donnée la teneur faible prévue dans le produit ;
- la *Food and Drug Administration* (FDA) a attribué le statut *Generally recognised as safe* (GRAS) à la lactoferrine dans des produits notamment pour sportifs à la dose de 100 mg par portion, ou comme agent antimicrobien pour le traitement de surface de viande bovine (jusqu'à 2 %) ; que la FDA demande toutefois qu'un étiquetage adéquat signale la présence de cette protéine aux consommateurs allergiques aux protéines du lait ; qu'en ce qui concerne le produit, l'allergénicité potentielle de la lactoferrine est sous-estimée par le pétitionnaire, alors que des anticorps contre cette protéine sont trouvés chez 50 % des sujets présentant des réactions allergiques aux protéines du lait, ces sujets présentant également des anticorps contre d'autres allergènes du lait ;
- que la présence d'anticorps anti-lactoferrine, comme celle d'autres anticorps dirigés contre divers antigènes situés dans les granules des leucocytes polynucléaires, a aussi été rapportée dans le cas de maladies auto-immunes (maladies inflammatoires de l'intestin, arthrite rhumatoïde, lupus) ; que, toutefois, il s'agissait d'anticorps contre la lactoferrine humaine et leur implication dans la pathologie n'est pas démontrée ;
- que la FDA mentionne une absence de toxicité chez l'animal pendant 13 semaines avec des apports allant jusqu'à 2 g/kg/j ; que toutefois, il est difficile d'extrapoler ces données à l'homme ; qu'en outre, selon la FDA, les quantités quotidiennes de lactoferrine consommées par des sportifs sont estimées à 84 mg/j en moyenne et à 196 mg/j au 90<sup>ème</sup> percentile ;

Considérant qu'en ce qui concerne l'apport de fer, le sulfate ferreux figure parmi les substances pouvant être utilisées pour la fabrication de compléments alimentaires<sup>1</sup> ; que, selon le pétitionnaire, l'apport de lactoferrine par gélule est calculé pour permettre théoriquement l'absorption de 7 mg de fer, ce qui correspond à environ 50 % de l'apport journalier recommandé (AJR) en fer et à l'apport en fer d'environ 100 g de produit carné ; qu'en ce qui concerne les allégations relatives au fer, sur la base de l'avis de la CEDAP<sup>2</sup> du 18 décembre 1996 relatif au caractère non trompeur des allégations nutritionnelles fonctionnelles, seule l'allégation « le fer est un facteur de formation des globules rouges » est scientifiquement justifiée ;

Considérant que la vitamine C figure parmi les vitamines pouvant être utilisées dans la fabrication de compléments alimentaires<sup>1</sup> ; que, selon le pétitionnaire, la vitamine C est ajoutée pour éviter l'oxydation du fer, améliorant ainsi son absorption ; que, toutefois, l'association de fer et de vitamine C, même associée à la lactoferrine, a été considérée par certains auteurs comme un mélange pro-oxydant susceptible de favoriser la production de radicaux libres ; que de tels risques d'une association de fer et de vitamine C sont également mentionnés dans l'avis de l'Afssa du 23 juin 2004<sup>3</sup> ; qu'en outre, la démonstration de la sécurité de l'emploi de lactoferrine avec du fer et de la vitamine C n'est pas fournie par le pétitionnaire ;

Considérant que les certificats inclus dans le dossier du pétitionnaire concernant les teneurs en métaux lourds, l'absence d'organismes génétiquement modifiés et l'absence de risque de contamination par l'encéphalopathie spongiforme bovine pour la gélatine, sont satisfaisants ; que certains documents sont fournis en langue étrangère sans traduction et donc inexploitable ; que

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Commission d'étude des produits destinés à une alimentation particulière.

<sup>3</sup> Avis de l'Afssa relatif à l'enrichissement en vitamines B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>, PP, E et C et en minéraux, calcium et fer, de céréales pour le petit-déjeuner destinées à l'alimentation courante (saisine 2004-SA-0028).

le dossier du pétitionnaire ne comprend pas de copie de notice d'utilisation ni de l'étiquetage, mais précise uniquement le texte que le pétitionnaire prévoit d'indiquer sur l'étiquetage ; que la présence de gélatine devrait apparaître dans la liste des ingrédients sur l'étiquetage ; qu'au regard de l'apport en fer, un avertissement sur l'étiquetage est nécessaire à l'attention des sujets atteints d'hémochromatose et les sujets à risque d'hémochromatose et d'hémosidérose ; qu'en outre, la présence de protéines de lait de vache devrait être signalée sur l'étiquetage,

L'Afssa estime que le dossier du pétitionnaire est insuffisant en l'état et qu'un dossier plus complet et mieux documenté est nécessaire, permettant d'évaluer :

- l'effet allégué de la lactoferrine du produit sur l'absorption du fer ;
- le risque sanitaire, au regard des effets pro-oxydants éventuels, de l'association de la lactoferrine, du fer et de la vitamine C aux niveaux d'apport prévus.

Elle estime également qu'il convient que l'étiquetage soit corrigé afin que soient indiqués la présence de gélatine et de protéines de lait et le risque induit par la consommation de ce produit par les sujets atteints d'hémochromatose et les sujets à risque d'hémochromatose et d'hémosidérose.

**Pascale BRIAND**