



AGENCE FRANÇAISE  
DE SÉCURITÉ SANITAIRE  
DES ALIMENTS

Maisons-Alfort, le 3 juillet 2009

Cet avis annule et remplace l'avis du 27/01/2009<sup>1</sup>

## AVIS

### de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires : synthèse

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 11 septembre 2007 d'une demande d'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires, dans le contexte du règlement (CE) n°1925/2006<sup>2</sup> concernant l'adjonction de vitamines, de minéraux et de certaines autres substances aux denrées alimentaires, par la direction générale de la santé, la direction générale de l'alimentation, et la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes.

Le présent avis est rédigé selon le plan suivant :

1- CONTEXTE REGLEMENTAIRE ET SCIENTIFIQUE.....	2
1.1- Contexte réglementaire .....	2
1.2- Contexte scientifique .....	3
2- DEMARCHE SUIVIE POUR L'EVALUATION DES TENEURS EN VITAMINES ET MINERAUX DES DENREES ENRICHIES ET DES COMPLEMENTES ALIMENTAIRES .....	5
3- ESTIMATION DES APPORTS EN VITAMINES ET MINERAUX PAR L'ALIMENTATION COURANTE ET LES COMPLEMENTES ALIMENTAIRES EN FRANCE .....	7
3.1- Apports en vitamines et minéraux par l'alimentation courante .....	7
3.2- Apports en vitamines et minéraux par les compléments alimentaires .....	8
4 – CAS 1 ET 1 BIS: EVALUATION DE LA TENEUR MAXIMALE D'ENRICHISSEMENT EN VITAMINES ET MINERAUX PAR DES SIMULATIONS LORSQU'UNE LIMITE DE SECURITE EUROPEENNE OU FRANÇAISE A ETE FIXEE.....	10
4.1- Méthodologie : calculs des apports nutritionnels par des simulations (Afssa, 2008d).....	10
4.2- Cas 1 : Evaluation de la teneur maximale d'enrichissement en vitamines et minéraux présentant une limite de sécurité fixée par l'Aesa et pour lesquels des données d'apports existent. ..	12
4.3- Cas 1 bis : Evaluation de la teneur maximale d'enrichissement en vitamines et minéraux pour lesquels des données d'apports et une limite de sécurité française existent. ....	15
5- CAS 2, 3, 4 ET 5 : EVALUATION DE LA TENEUR MAXIMALE D'ENRICHISSEMENT DES VITAMINES ET MINERAUX SUR LA BASE DE L'ENSEMBLE DES AVIS RELATIF A CES MICRONUTRIMENTS, RENDUS A CE JOUR PAR L'AFSSA ET PAR D'AUTRES INSTANCES EUROPEENNES .....	18
5.1- Cas 2 : Evaluation de la teneur maximale d'enrichissement en vitamines et minéraux pour lesquels seules des données d'apports existent. ....	18
5.2- Cas 3 : Teneur maximale d'enrichissement en vitamines et minéraux pour lesquels seule une limite de sécurité a été établie- Les données INCA2 ne fournissent pas de données d'apports. ....	20
5.3- Cas 4 : Evaluation de la teneur maximale d'enrichissement en vitamines et minéraux pour lesquels ni une limite de sécurité ni des données d'apports existent. ....	21
5.4- Cas 5 : Eléments d'éclairage relatif aux nutriments hors annexe 1 de la directive 90/496. ....	22
6- SYNTHESE DES PROPOSITIONS DE TENEURS MAXIMALES D'ENRICHISSEMENT ET DOSES JOURNALIERES MAXIMALES DANS LES COMPLEMENTES ALIMENTAIRES. ....	26
7- ANNEXES .....	28
8- RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	34

27-31, avenue  
du Général Leclerc  
94701

Maisons-Alfort cedex  
Tel 01 49 77 13 50  
Fax 01 49 77 26 13  
www.afssa.fr

REPUBLIQUE  
FRANÇAISE

<sup>1</sup> Les modifications concernent des précisions apportées sur l'iode aux pages 15/38 et 26/38.

<sup>2</sup> Règlement (CE) n°1925/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant l'adjonction de vitamines, de minéraux et de certaines autres substances aux denrées alimentaires. JO L 404 du 30.12.2006 :26.38.

## 1- Contexte réglementaire et scientifique

### 1.1- Contexte réglementaire

Le règlement européen (CE) n°1925/2006 sur l'adjonction de vitamines et minéraux aux denrées alimentaires est entré en application depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2007. Il a pour but d'établir une base communautaire harmonisée sur de telles pratiques garantissant la sécurité du consommateur et la libre circulation des marchandises. Ce règlement définit les objectifs, le champ d'application, les conditions d'adjonction de vitamines et minéraux et la liste des substances d'apport pouvant être ajoutées aux denrées alimentaires. Il est prévu que la Commission propose des teneurs maximales d'enrichissement au plus tard le 19 janvier 2009. Le règlement indique également que les teneurs minimales en vitamines et en minéraux présents dans les denrées alimentaires enrichies doivent être identiques aux teneurs significatives requises pour que ces nutriments puissent être mentionnés dans le cadre de l'étiquetage nutritionnel (directive 90/496/CEE).

Les quantités maximales doivent être définies en tenant compte :

- des limites supérieures de sécurité (*Tolerable Upper Intake Level* ou UL) établies pour les vitamines et les minéraux après une évaluation des risques fondée sur les données scientifiques disponibles, tenant compte, le cas échéant, de la différence des niveaux de sensibilité de différents groupes de consommateurs ;
- des apports en vitamines et minéraux provenant d'autres sources alimentaires.

Par ailleurs, un des objectifs de ce règlement (évoqué à l'article 3-2b) est d'améliorer l'état nutritionnel de la population ou de groupes spécifiques de population et/ou de corriger d'éventuelles carences du régime alimentaire dans l'apport de certaines vitamines ou minéraux dues à des changements survenus dans les habitudes alimentaires. Ce qui implique de considérer les apports de référence pour la population.

Bien que le terme « apports de référence » ne soit pas défini explicitement, il se réfère aux valeurs nutritionnelles de références (*Dietary Reference Intake* ou DRV) telles que définies dans le document proposé en consultation publique par l'Agence européenne de sécurité alimentaire (Aesa). L'Aesa n'a pu établir de limites de sécurité pour chaque vitamine et minéral : les données actuellement disponibles n'ont permis d'en définir que pour 13 des 34 nutriments considérés ici (vitamines A, D, E, B<sub>3</sub>, B<sub>6</sub> et B<sub>9</sub>, calcium, cuivre, iode, zinc, sélénium, molybdène et fluor). Aucune donnée ne permet d'établir un quelconque bénéfice nutritionnel à dépasser les apports nutritionnels conseillés (ANC).

En conséquence, l'Afssa considère que ne prendre en considération que les limites de sécurité au détriment de l'ANC n'est ni pertinent sur le plan scientifique ni cohérent avec le règlement.

Il est important de rappeler que, jusqu'à la mise en place du décret n°2006-1264, puis du règlement n° 1925/2006, le dispositif réglementaire national alors en place pour l'enrichissement a autorisé en France l'utilisation de quelques nutriments seulement dans certaines denrées alimentaires courantes. Il s'agit :

- de l'iode et du fluor dans le sel de table (arrêté du 28 mai 1997, abrogé par l'arrêté du 24 avril 2007, sur la base de l'avis de l'Afssa du 31 mai 2006) ;
- du lait de chèvre enrichi en acide folique (arrêté du 8 juin 2000, sur la base des avis du CSHPF du 14 avril 1998 et 11 mai 1999) ;
- de l'emploi de vitamine D dans le lait et les produits laitiers frais (arrêté du 11 octobre 2001 sur la base de l'avis de l'Afssa du 1<sup>er</sup> juin 2001) ;
- de l'emploi de vitamine D<sub>3</sub> dans les huiles végétales (arrêté du 8 octobre 2004, sur la base des avis de l'Afssa du 03 août 2001 et du 15 juillet 2002) ;
- du calcium dans les produits alimentaires à base de soja (arrêté du 8 octobre 2004, suite à plusieurs avis de l'Afssa notamment l'avis du 22 mars 2004).

## 1.2- Contexte scientifique

L'Afssa avait été saisie, en 2000, par la Dgccrf (saisine 2000-SA-0239) au sujet d'un avant-projet de directive relative à l'adjonction volontaire de vitamines et de minéraux dans les aliments courants. Cette saisine a fait l'objet de deux rapports complémentaires publiés par l'Afssa :

- *le rapport sur les conditions d'un enrichissement satisfaisant pour la nutrition et la sécurité des consommateurs (2001) :*

Ce rapport propose une méthode d'obtention de teneurs optimales pour l'enrichissement tenant compte non seulement de la sécurité du consommateur, mais aussi de l'intérêt nutritionnel d'un enrichissement. La démarche générale comporte trois principales étapes : (i) l'étude de l'intérêt nutritionnel (défini par rapport à un manque potentiel), ainsi que des risques induits par un enrichissement en une vitamine ou un minéral, (ii) le classement des micronutriments susceptibles d'être ajoutés dans les denrées alimentaires, basé sur l'analyse comparative des résultats d'une simulation réalisée par l'Observatoire des Consommations Alimentaires (OCA) et d'une étude de l'*International Life Science Institute* (ILSI) et enfin (iii) la détermination de la teneur optimale d'enrichissement (étude du rapport bénéfique/risque) et de l'évaluation de la cohérence entre le nutriment considéré et le vecteur choisi.

Il résulte de cette démarche plusieurs propositions de teneurs optimales, en fonction de la part de consommation des aliments enrichis, l'objectif étant que les plus forts consommateurs du nutriment considéré (dont les apports sont supérieurs au 95<sup>ème</sup> percentile) ne dépassent pas les limites de sécurité et que les plus faibles (dont les apports sont inférieurs au 10<sup>ème</sup> percentile) puissent se rapprocher des AJR<sup>3</sup> grâce à l'enrichissement.

Le rapport souligne l'importance de l'équilibre de l'apport alimentaire et de l'équilibre entre les nutriments, du fait de possibles synergies entre ces nutriments. Il est également rappelé que l'aliment vecteur de l'enrichissement doit répondre aux besoins nutritionnels des populations à risque de carence ou de déficience.

- *le rapport établissant le cahier des charges pour le choix d'un couple Nutriment-Aliment vecteur (2004b) :*

Dans ce rapport, il est proposé un ensemble de conditions à respecter pour un couple nutriment-aliment, dans le cadre d'une mise sur le marché d'un produit enrichi. Les conditions énoncées portent aussi bien sur les nutriments incorporés que sur les aliments vecteurs.

Ce rapport propose une méthodologie qui permet de vérifier les deux impératifs de l'enrichissement, à savoir l'intérêt nutritionnel de l'enrichissement et l'absence de risque pour tous les individus susceptibles de consommer l'aliment enrichi. La vérification de la pertinence du couple nutriment-aliment vecteur comporte trois étapes : (i) identification des populations à risque pour chaque nutriment, (ii) évaluation du choix de l'aliment vecteur et (iii) détermination du niveau d'enrichissement permettant de tenir compte de l'innocuité et de l'utilité de l'enrichissement pour un couple nutriment-aliment vecteur.

Concernant les nutriments, selon les conditions prévues, seuls ceux qui ne sont pas fortement consommés dans le cadre de l'alimentation courante (nutriments pour lesquels le 97,5<sup>ème</sup> percentile des apports de la population n'atteint pas ou ne dépasse pas déjà les limites de sécurité) peuvent être ajoutés à des aliments. La démarche proposée a donc comme objectif la recherche d'un intérêt nutritionnel. L'enrichissement doit contribuer à corriger une carence, une déficience ou une insuffisance d'apport ou induire un effet bénéfique. Ainsi, il est également indiqué que l'industriel doit identifier le(s) groupe(s) à risque d'insuffisance d'apport. La définition de ces groupes à risque d'insuffisance se base sur l'estimation de la « prévalence d'inadéquation des apports » définie par la proportion d'individus dont les apports sont inférieurs aux besoins nutritionnels moyens (BNM = 0,77ANC). « Un groupe est défini comme à risque d'insuffisance d'apport si pour ce groupe, l'intervalle de confiance à 95 % de la prévalence d'inadéquation des apports par rapport aux besoins ne contient pas la valeur de 50 % mais contient celle de 70 % ».

Concernant le choix de l'aliment vecteur, l'industriel doit en étudier les caractéristiques nutritionnelles, afin de vérifier que sa consommation excessive n'irait pas à l'encontre des

<sup>3</sup> Apports journaliers recommandés.

recommandations nutritionnelles générales. De plus, l'aliment choisi doit être effectivement consommé par le(s) groupe(s) d'insuffisance d'apport ciblé(s). Il est également indiqué que la priorité doit être donnée aux aliments contenant naturellement le nutriment, des éléments supplémentaires relatifs à la consommation de ces aliments par les groupes ciblés étant à valider dans le cas contraire. Le consommateur doit aussi pouvoir contrôler ce qu'il ingère, un étiquetage clair et précis est donc de rigueur.

Les avis rendus au cas par cas sur des demandes d'enrichissement en vitamines et minéraux de denrées alimentaires jusqu'à la mise en application du règlement européen ont été fondés sur la méthodologie évoquée ci-dessus. Pour chaque dossier évalué, une vérification de la pertinence du couple nutriment-aliment vecteur et de l'enrichissement était réalisée. ***Enfin, l'Afssa considère comme essentiel que l'intérêt nutritionnel de l'enrichissement et le niveau d'apport du nutriment soit justifié pour la population générale ou un sous-groupe de population.***

## 2- Démarche suivie pour l'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires

En préambule à la réponse à la saisine 2007-SA-0315, il faut noter que les modalités de l'enrichissement établies par le règlement (CE) n°1925/2006 couvrent une réalité nouvelle qui pourraient conduire à l'enrichissement d'une gamme très large de denrées alimentaires pouvant s'ajouter à l'apport en vitamines et minéraux présents dans les aliments courants et à la consommation de compléments alimentaires.

Le présent avis se propose d'apporter aux gestionnaires des éléments d'éclairage, de manière non exhaustive, et des points d'identification d'alerte :

- concernant les questions relatives aux limites de sécurité ;
- concernant les questions relatives aux apports alimentaires et aux modèles proposés par divers organismes et instances ayant pour objet de définir des quantités maximales dans les denrées alimentaires enrichies et/ou dans les compléments ;
- concernant la question relative aux nutriments non listés à l'annexe de la directive 90/496<sup>4</sup> ;
- concernant les restrictions particulières d'utilisation liées à des interactions possibles entre vitamines et minéraux.

Ainsi, un état des lieux des apports en vitamines et minéraux par l'alimentation courante et les compléments alimentaires en France a d'abord été réalisé puis, une estimation des teneurs maximales en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires a été menée en fonction des données disponibles pour chaque micronutriment : (i) une limite de sécurité (UL) a pu ou pas être fixée par l'Aesa et (ii) l'apport alimentaire a pu ou pas être déterminé. Le tableau ci-après présente les différents cas rencontrés dans cette évaluation (*tableau 1*) :

*Tableau 1 : Présentation des différents cas possibles en fonction des données disponibles*

Données d'apport alimentaire	OUI	NON
<b>UL</b>		
OUI	<b>Cas 1</b>	<b>Cas 3</b>
NON	<b>Cas 2</b>	<b>Cas 4</b>

**Le cas 1 : des données d'apport alimentaire ainsi qu'une limite de sécurité, européenne (cas 1) ou française (cas 1 bis), sont disponibles.** Pour les vitamines A, D, E, B<sub>6</sub> et B<sub>9</sub> et les minéraux et oligo-éléments tels que le calcium, le cuivre, l'iode, le sélénium et le zinc, l'Aesa a fixé une limite de sécurité (Cas 1). Pour la vitamine C et les minéraux et oligo-éléments tels que le phosphore, le fer, le manganèse et le magnésium, en l'absence de limite de sécurité européenne, la limite de sécurité proposée dans le livre des ANC pour la population française a été utilisée (cas 1 bis). Après avoir fixé l'ANC du nutriment considéré, un travail de simulation permettant d'élaborer des teneurs maximales d'enrichissement en ces vitamines et minéraux dans les denrées alimentaires a été réalisé et interprété en regard de la limite de sécurité européenne ou française.

**Le cas 2 : seules des données d'apport alimentaire sont disponibles (absence de limite de sécurité).** Ainsi pour les vitamines B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>12</sub>, les minéraux et oligo-éléments tels que le potassium, le chlore, le sodium et le  $\beta$ -carotène, après avoir situé l'ANC du nutriment considéré une estimation des teneurs maximales d'enrichissement en ces micronutriments dans les denrées alimentaires a été réalisé sur la base de l'ensemble des avis relatifs à ces micronutriments, rendus à ce jour par l'Afssa et par d'autres instances européennes et américaine.

**Le cas 3 : seules des données relatives aux limites de sécurité sont disponibles.** Ainsi pour la vitamine B<sub>3</sub>, le fluor et le molybdène, après avoir situé l'ANC du nutriment considéré, une estimation des teneurs maximales d'enrichissement en cette vitamine et ces oligo-éléments dans les denrées alimentaires a été menée sur la base de l'ensemble des avis relatifs à ces micronutriments, rendus à ce jour par l'Afssa.

**Le cas 4 : ni les données relatives aux limites de sécurité ni les données relatives aux apports alimentaires ne sont disponibles.** Ainsi pour les vitamines K et B<sub>8</sub>, et le chrome, après avoir situé l'ANC du nutriment considéré, une estimation des teneurs maximales d'enrichissement

<sup>4</sup> directive 90/496/CEE relative à l'étiquetage nutritionnel des denrées alimentaires

en ces 2 vitamines et cet oligo-élément dans les denrées alimentaires a été réalisée sur la base de l'ensemble des avis relatifs à ces micronutriments, rendus à ce jour par l'Afssa et par d'autres instances européennes.

Enfin, en dehors des 4 situations précitées, **le cas 5, traitera des nutriments non listés à l'annexe de la Directive 90/496**, c'est-à-dire le bore, le nickel, l'étain, le vanadium et le silicium. Pour ces nutriments, il n'existe pas d'ANC ni de limite de sécurité, excepté pour le bore. Une estimation des teneurs maximales d'enrichissement en ces nutriments dans les denrées alimentaires a été réalisée sur la base de l'ensemble des avis relatifs à ces micronutriments, rendus à ce jour par l'Afssa et par d'autres instances européennes.

Le travail de simulation, mentionné plus haut, consiste à tester simultanément, au moyen des données de consommation française récentes (étude nationale INCA2<sup>5</sup> 2006-07) pour la population générale, les teneurs maximales d'enrichissement en vitamines et minéraux dans l'alimentation courante et les doses maximales en vitamines et minéraux pour les compléments alimentaires, proposés par divers organismes européens.

***L'Afssa tient à souligner que les niveaux d'enrichissement ainsi obtenus sont des doses maximales à ne pas dépasser qui ne tiennent compte que de la sécurité du consommateur sans tenir compte de l'intérêt nutritionnel d'un tel enrichissement, contrairement à la démarche préconisée par l'Afssa depuis 2001. Par ailleurs, aucune liste de vecteurs alimentaires ne sera proposée, seules des interactions possibles entre vitamines et minéraux seront mentionnés. Les experts du Comité d'expert spécialisé « Nutrition Humaine » sollicités à plusieurs reprises réaffirment leur soutien à une démarche retenant comme essentielle l'évaluation de l'intérêt nutritionnel de l'enrichissement et soulignent les limites du présent avis qui se limite à estimer des teneurs maximales d'enrichissement basées sur des données de toxicité.***

---

<sup>5</sup> Seconde enquête Individuelle Nationale de Consommation Alimentaire.



### 3- Estimation des apports en vitamines et minéraux par l'alimentation courante et les compléments alimentaires en France

L'enquête Individuelle Nationale de Consommation Alimentaire (INCA2) recueille toutes les prises alimentaires, au niveau individuel, à l'aide de carnets de consommation renseignés sur une période de 7 jours consécutifs par les enquêtés eux-mêmes (aliments et boissons consommés à chaque repas et entre les repas). Les quantités consommées sont estimées à l'aide d'un cahier photo (SU.VI.MAX, 1994). Durant la semaine de remplissage du carnet de consommation, les participants à l'étude remplissaient également un carnet de consommation de compléments alimentaires (CA) s'ils étaient consommateurs de ces produits. L'enquête INCA 2 permettra à terme de repérer également les aliments enrichis (grâce aux noms et marques des produits et à l'élaboration d'une table de composition nutritionnelle).

Les aliments consommés dans l'enquête INCA2 ont été rapprochés des données de composition des aliments issues des tables du CIQUAL<sup>6</sup>, grâce à une nomenclature développée spécifiquement pour cette enquête. La codification des aliments recueillis dans les carnets selon cette nomenclature a permis de relier chaque aliment à un vecteur de composition nutritionnelle contenant 12 vitamines et 11 minéraux.

Cette enquête s'est déroulée en 2006-2007. Afin de tenir compte des effets de saisonnalité dans l'alimentation, l'enquête a été réalisée en 3 vagues réparties sur plus d'un an. Elle a été menée auprès de 4079 individus âgés de 3 à 79 ans (dont 2624 adultes de 18-79 ans) vivant en France métropolitaine. La sélection des participants a été effectuée selon un plan de sondage à trois degrés stratifié sur la région et la taille d'agglomération. Le tirage aléatoire des logements a été fait dans le recensement de la population de 1999 et les bases de logements neufs construits entre 1999 et 2004.

Une pondération a été affectée à chaque individu afin d'assurer sa représentativité au niveau national selon des critères socio-démographiques. Par ailleurs, les sous-déclarants (individus déclarant des apports inférieurs à leurs besoins estimés) ont été exclus des analyses. L'échantillon des adultes normo-évaluants regroupe 1 918 individus.

#### **3.1- Apports en vitamines et minéraux par l'alimentation courante en fonction de la consommation de compléments alimentaires**

Le recueil des données (INCA2) permet d'estimer les apports nutritionnels par l'alimentation courante à la fois chez les adultes non consommateurs de compléments alimentaires et chez les adultes consommateurs de compléments alimentaires (tableau 2).

Une analyse de variance des différences d'apports moyens observés entre consommateurs et non consommateurs de compléments alimentaires montre que :

- pour 7 des 12 vitamines, les apports nutritionnels par l'alimentation courante entre les consommateurs de compléments alimentaires et les non consommateurs ne sont pas significativement différents. En revanche, pour les vitamines B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>5</sub> et B<sub>12</sub>, les apports nutritionnels par l'alimentation courante des non-consommateurs de compléments alimentaires sont supérieurs à ceux des consommateurs de compléments alimentaires. En ce qui concerne la vitamine C, les consommateurs de compléments alimentaires ont des apports par l'alimentation courante supérieurs à ceux des non-consommateurs de compléments alimentaires (tableau 2).

- pour 6 des 11 minéraux, les apports nutritionnels par l'alimentation courante entre les consommateurs de compléments alimentaires et les non consommateurs ne sont pas significativement différents. En revanche, pour le sodium, le zinc, le phosphore et le potassium, les apports nutritionnels par l'alimentation courante des non-consommateurs de compléments alimentaires sont supérieurs à ceux des consommateurs de compléments alimentaire (tableau 2).

<sup>6</sup> Centre d'information sur la qualité des aliments

*Tableau 2 : Apports nutritionnels par l'alimentation courante chez les adultes normo-évaluant (N=1917), chez les adultes non consommateurs de compléments alimentaires (N=1456) et chez les adultes consommateurs de compléments alimentaires (N=461).*

	ANC <sup>7</sup>	Population générale	Non-consommateurs de CA	Consommateurs de CA	p-value
Rétinol (µg)	800/600	701,1	717,8	642,7	ns
Equivalent béta-carotène (µg)		3329,6	3279,4	3506,1	ns
Vitamine D (µg)	5	2,6	2,6	2,5	ns
Vitamine E (mg)	12	11,6	11,5	12	ns
Vitamine C (mg)	110	92,8	90,7	100,3	*
Vitamine B <sub>1</sub> (Thiamine) (mg)	1,3/1,1	1,2	1,2	1,2	ns
Vitamine B <sub>2</sub> (Riboflavine) (mg)	1,6/1,5	1,9	1,9	1,8	**
Vitamine B <sub>3</sub> (Niacine) (mg)	14/11	19,3	19,6	18,2	***
Vitamine B <sub>5</sub> (Acide pantothénique) (mg)	5	5,6	5,7	5,4	**
Vitamine B <sub>6</sub> (mg)	1,8/1,5	1,7	1,7	1,7	ns
Vitamine B <sub>9</sub> (Folates) (µg)	330/300	289,4	287,0	298,1	ns
Vitamine B <sub>12</sub> (µg)	2,4	5,8	5,9	5,4	*
Sodium (mg)		2968,1	3032,5	2741,7	***
Magnésium (mg)	420/360	291,8	293,4	286,4	ns
Phosphore (mg)	750	1265,4	1279,7	1215,2	**
Potassium (mg)		2980,0	3004,8	2892,9	*
Calcium (mg)	900	912,8	913,4	910,8	ns
Fer (mg)	9/16	13,1	13,2	12,8	ns
Manganèse (mg)		2,9	2,9	3,2	***
Cuivre (mg)	2/1,5	1,5	1,4	1,5	ns
Zinc (mg)	12/10	10,7	10,9	10,1	***
Sélénium (µg)	60/50	53,7	53,8	53,4	ns
Iode (µg)	150	119,5	120,2	117,2	ns

ns : non significatif ; \* P<0,05 ; \*\* P<0,01 ; \*\*\* P<0,001

### 3.2- Apports en vitamines et minéraux par les compléments alimentaires

La définition d'un complément alimentaire<sup>8</sup> fournie aux sujets de l'étude INCA 2 recouvre les compléments alimentaires au sens de la définition réglementaire mais peut également inclure certains médicaments sources de micronutriments.

#### Concernant la prévalence de consommation de compléments alimentaires chez les adultes

Près de 20 % des adultes ont consommé au moins un complément alimentaire au cours de l'année précédente et un peu plus de 11% au cours des 7 jours de l'étude. Cette pratique est fortement associée au sexe, les femmes étant deux fois plus nombreuses que les hommes à consommer des compléments alimentaires (p<0,001). La consommation de compléments alimentaires au cours des 12 derniers mois est fortement associée au niveau d'éducation, aussi bien chez les hommes (p=0,03) que chez les femmes (p<0,001), la prévalence de consommation augmentant avec le niveau d'éducation.

#### Concernant le mode de consommation des compléments alimentaires sur l'année

Environ deux tiers des compléments alimentaires consommés au cours des 12 derniers mois l'ont été sous forme de cures<sup>9</sup>, aussi bien par les adultes que par les enfants. 23% des compléments

<sup>7</sup> Les ANC sont présentés pour les hommes puis pour les femmes lorsqu'il y a une distinction.

<sup>8</sup> « les compléments alimentaires sont des vitamines, des minéraux, des extraits ou concentrés de plantes, des acides aminés, des protéines, des acides gras essentiels (oméga 3 par exemple), des phyto-oestrogènes, ou tout autre type de compléments à l'alimentation sous forme de pilules, comprimés, gélules, sachet de poudre, sirop, etc ».

<sup>9</sup> Une cure se définit ici comme une période de plusieurs jours successifs de consommation (au moins 3 jours de suite).



alimentaires sont consommés quotidiennement par les adultes. Par ailleurs, la consommation ponctuelle (moins d'une fois par mois) atteint 5% chez les adultes. En moyenne, la durée annuelle de consommation d'un complément alimentaire est de 133 jours chez l'adulte.

*Concernant la composition et le type de compléments alimentaire consommés*

Environ un quart des compléments alimentaires (26,7%) est composé exclusivement de vitamines et/ou de minéraux et 36,4% sont des mélanges de vitamines/minéraux avec d'autres substances. Ainsi, environ 63% des compléments alimentaires contiennent des vitamines et des minéraux. Il est à noter que 22,6% des différents compléments alimentaires consommés au cours des 12 mois précédant l'étude relèvent de la catégorie des médicaments.

Les apports en vitamines D, E, C, B<sub>1</sub> et B<sub>6</sub> et en fer via les compléments alimentaires peuvent représenter 20 à 30% des apports totaux en ces nutriments chez les consommateurs de compléments alimentaires. L'apport en vitamines et minéraux via les compléments alimentaires n'est donc pas négligeable et doit être pris en compte dans l'évaluation des teneurs maximales d'enrichissement.

#### 4 – Cas 1 et 1 bis: Evaluation de la teneur maximale d'enrichissement en vitamines et minéraux par des simulations lorsqu'une limite de sécurité européenne ou française a été fixée

L'évaluation de la teneur maximale d'enrichissement en vitamines et minéraux s'appuie dans les cas 1 et 2 précédemment présentés sur les apports nutritionnels estimés par des simulations (Afssa, 2008d).

##### 4.1- Méthodologie : calculs des apports nutritionnels par des simulations (Afssa, 2008d)

La méthodologie consiste tout d'abord, à calculer les apports nutritionnels totaux dans la population, provenant de trois sources d'apports possibles : la consommation des aliments dits courants, la consommation d'aliments enrichis et la consommation de compléments alimentaires.

L'estimation des apports nutritionnels par les aliments courants provient du croisement des données de consommation avec la table de composition nutritionnelle du CIQUAL.

En l'absence de données précises sur les aliments enrichis, une estimation des apports nutritionnels *via* cette source est proposée : tout d'abord, une liste d'aliments consommés dans l'enquête INCA2 qui pourraient être enrichis est élaborée (les aliments non transformés tels que les œufs, les viandes et volailles, les abats, les fruits, les légumes, les eaux et les boissons alcoolisées sont entièrement exclus de cette liste qui contient 55% des aliments de la nomenclature INCA2). Puis, pour chaque individu, on tire aléatoirement des aliments au sein de la liste d'aliments qui pourraient être enrichis et, selon une part de marché définie *a priori* (10% et 25% paraissent des choix rationnels et réalistes compte tenu de l'existant en matière d'enrichissement<sup>10</sup> et 50% représente une hypothèse haute pour la part des aliments enrichis qu'il ne paraît pas envisageable de dépasser), on leur affecte le niveau maximal d'enrichissement autorisé. Chaque individu de l'étude INCA2 consommerait donc en théorie selon cette méthodologie tout au long de la semaine certains aliments enrichis. Pour les aliments désignés comme « enrichis », l'apport nutritionnel est calculé avec le niveau maximal d'enrichissement.

La concentration des compléments alimentaires en vitamines et minéraux est définie par la teneur maximale quotidienne. Les apports provenant des compléments alimentaires se rajoutent à l'apport des aliments courants et des aliments enrichis.

A ces données détaillées et représentatives au niveau national de consommation d'aliments et de compléments alimentaires, sont associées les limites maximales obtenues par différents modèles mathématiques pour les aliments enrichis et les compléments alimentaires.

Les modèles suivants, sur proposition de la Commission européenne, ont été retenus dans le cadre du travail de simulations présenté dans cet avis :

- le modèle présenté par l'ILSI<sup>11</sup> a pour objectif d'estimer des quantités maximales pour l'enrichissement en vitamines et minéraux des denrées alimentaires (Flynn et al., 2003). Il repose sur l'utilisation des limites de sécurité (*Tolerable Upper Intake Level* ou UL) comme limites d'apport total et sur la prise en compte des niveaux de consommation de nutriments et des apports énergétiques observés à l'échelle européenne. Il est à noter que la consommation de compléments alimentaires n'est pas prise en compte. Le modèle permet d'obtenir une classification des nutriments en fonction du niveau d'enrichissement envisageable, exprimé en pourcentage des AJR européens ;
- le modèle présenté par le Danemark (DFVR)<sup>12</sup> dérive de celui de l'ILSI, (Rasmussen et al., 2006). Le principe général et les paramètres utilisés sont similaires. Les différences entre ce modèle et celui de l'ILSI résident dans la prise en compte des compléments alimentaires, des apports énergétiques, des parts de marché estimées pour les denrées enrichies et d'une estimation spécifique pour les enfants ;
- le modèle de l'European Responsible Nutrition Alliance (ERNA) et de l'European Federation of Associations of Health Products Manufacturers (EHPM) pour les

<sup>10</sup> Pour ce qui est des parts de marché des denrées enrichies, celles-ci sont difficiles à évaluer. Quelques études évaluent les apports provenant de ces aliments entre 3 et 10 % de l'apport énergétique total d'un individu. Il est souligné que ces proportions peuvent varier en fonction du nutriment considéré. Il est aussi rappelé que l'enrichissement en vitamines et/ou minéraux des denrées alimentaires est limité pour des raisons technologiques, économiques, de qualité, etc

<sup>11</sup> International Life Sciences Institute.

<sup>12</sup> Danish Institute for Food and Veterinary Research.

compléments alimentaires<sup>13</sup> (ERNA/EHPM, 2004) propose de définir des quantités maximales pour les compléments alimentaires. Pour cela, le modèle comprend 2 étapes : (i) une catégorisation des nutriments en fonction du risque de dépassement de la limite de sécurité (caractérisation du risque) ; puis (ii) l'établissement d'une quantité maximale à partir d'un modèle propre à chaque catégorie de nutriments.

- le modèle du BfR<sup>14</sup> définit des quantités maximales en vitamines et minéraux, aussi bien pour l'enrichissement des denrées que pour l'utilisation des compléments alimentaires (Domke, 2004b, Domke, 2004a). Le BfR analyse chaque nutriment au cas par cas et lui applique son modèle, à partir des données provenant de plusieurs groupes d'experts (notamment SCF<sup>15</sup>, EVM<sup>16</sup>, IOM<sup>17</sup> et Afssa) ;
- l'arrêté français du 9 mai 2006<sup>18</sup> fixe des quantités maximales dans les compléments alimentaires pour les vitamines et minéraux.

Ainsi, pour les aliments enrichis, 4 séries de valeurs maximales respectivement issues des modèles ILSI, DFVR, BfR et base réglementaire (hypothèse d'enrichissement à hauteur de 15% des AJR pour 100 kcal de l'aliment qui est une hypothèse conventionnelle sans lien avec la réglementation relative à l'étiquetage nutritionnel des denrées alimentaires). Pour les compléments alimentaires, deux séries de valeurs issues des modèles ERNA/EPHM et BfR (dose maximale quotidienne) existent ainsi que les valeurs de la réglementation française de l'arrêté du 9 mai 2006. Les valeurs maximales d'enrichissement et doses maximales journalières pour les compléments alimentaires proposées par les différents modèles sont présentées en *annexe 1*.

Douze combinaisons sont possibles entre les 4 séries de valeurs maximales proposées pour l'enrichissement des produits susceptibles de l'être et les 3 séries de quantités maximales quotidiennes proposées pour les compléments alimentaires. Pour illustrer les résultats obtenus par la méthode, il a été décidé de retenir dans un premier temps 5 scénarios (tableau 3) : le modèle présenté par le BfR proposant des teneurs maximales à la fois pour les aliments enrichis et pour les CA est un scénario en tant que tel (scénario 4) ; l'association des teneurs d'enrichissement de l'ILSI et des teneurs dans les CA de l'ERNA/EPHM présentant dans les deux cas les teneurs les plus élevées (scénario 1) ; enfin, en l'absence de données sur les CA, il a été convenu d'associer les 3 autres modèles proposant des teneurs d'enrichissement aux valeurs proposées par la réglementation française en 2006 pour les CA (scénarios 2, 3 et 5).

*Tableau 3 : Scénarios retenus combinant des valeurs maximales pour les aliments enrichis et les compléments alimentaires*

Compléments Enrichissement	ERNA-EHPM	BfR	Réglementation française - arrêté du 09/05/06
ILSI	<b>Scénario 1</b>		<b>Scénario 2</b>
Danemark (DFVR)			<b>Scénario 3</b>
BfR		<b>Scénario 4</b>	
15% des AJR			<b>Scénario 5</b>

Par ailleurs, pour chacun des 5 scénarios, 4 hypothèses sur la part de marché des aliments enrichis parmi ceux susceptibles de l'être seront testées : 0%, 10%, 25% et 50%. Cet éventail assez large de parts de marché tient compte du fait que certains consommateurs peuvent avoir tendance à privilégier systématiquement des aliments enrichis.

<sup>13</sup> European Responsible Nutrition Alliance - European Federation of Associations of Health Product Manufacturers.

<sup>14</sup> Federal Institute for Risk Assessment (Allemagne).

<sup>15</sup> Scientific Committee on Food (Europe)

<sup>16</sup> Expert Group on Vitamins and Minerals (groupe d'experts auprès de la FSA, Royaume-Uni)

<sup>17</sup> Institut of Medecine (USA)

<sup>18</sup> Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires. JO du 28 mai 2006.

Les apports nutritionnels totaux estimés sont comparés aux limites de sécurité quand elles existent.

Ces simulations ne concernent que la population générale. L'Afssa a évalué les teneurs maximales en vitamines et minéraux dans les aliments mais aussi dans les compléments alimentaires résultant de l'application des différents modèles élaborés par d'autres instances.

Deux scénarios sont les plus protecteurs en termes de santé publique. L'un est composé des limites maximales d'enrichissement issues du modèle DFVR et des teneurs maximales dans les compléments alimentaires fixées par la réglementation française ; l'autre associe les limites maximales d'enrichissement et les teneurs maximales des compléments alimentaires du modèle Bfr. Cependant, les limites maximales d'enrichissement proposées par le Bfr pour la vitamine B9 ne permettent pas d'éviter tout risque de dépassement de la limite de sécurité.

Cette démarche a fait l'objet de l'avis du 13 octobre 2008 (Afssa, 2008d).

#### **4.2- Cas 1 : Evaluation de la teneur maximale d'enrichissement en vitamines et minéraux présentant une limite de sécurité fixée par l'Aesa et pour lesquels des données d'apports existent.**

Pour les 10 nutriments pour lesquels l'Aesa a fixé une limite de sécurité, le tableau suivant indique les seuils de percentiles pour lesquels le risque de dépassement de la limite de sécurité est atteint selon les différents scénarios et pour une part de marché des produits enrichis fixée à 25% (tableau 4). Ces seuils de percentiles sont similaires à ceux observés pour une part de marché fixée à 50% (tableau 5), excepté pour la vitamine E et B9, dans le cas du scénario 3 (modèle DFVR associé à la réglementation française).

*Tableau 4 : Synthèse des scénarios (cas part de marché des produits enrichis = 25%) : percentile (Pn) au delà duquel la limite de sécurité est dépassée*

		Limite de sécurité	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4	Scenario 5
<b>Vitamines</b>	<b>Vitamine A</b>	3000 µg	P95	P95	P95	P95	P90
	<b>Vitamine D</b>	50 µg	P70	P80	-	-	-
	<b>Vitamine E</b>	300 mg	P10	P10	-	-	-
	<b>Vitamine B<sub>6</sub></b>	25 mg	P60	P70	-	-	-
	<b>Vitamine B<sub>9</sub></b>	1000 µg	P70	P80	-	P60	-
<b>Minéraux</b>	<b>Calcium</b>	2500 mg	P90	-	-	-	P95
	<b>Cuivre</b>	5 mg	P20	P20	-	-	P90
	<b>Iode</b>	600 µg	P40	P40	-	-	-
	<b>Sélénium</b>	300 µg	P70	P80	-	-	-
	<b>Zinc</b>	25 mg	P40	P40	P90	-	P70

*Tableau 5 : Synthèse des scénarios (cas part de marché des produits enrichis = 50%) : percentile (Pn) au delà duquel la limite de sécurité est dépassée*

		Limite de sécurité	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4	Scenario 5
<b>Vitamines</b>	<b>Vitamine A</b>	3000 µg	P95	P95	P95	P95	P90
	<b>Vitamine D</b>	50 µg	P20	P30	-	-	-
	<b>Vitamine E</b>	300 mg	P2,5	P2,5	P70	-	-
	<b>Vitamine B<sub>6</sub></b>	25 mg	P20	P20	-	-	-
	<b>Vitamine B<sub>9</sub></b>	1000 µg	P30	P30	P95	P10	-
<b>Minéraux</b>	<b>Calcium</b>	2500 mg	P90	-	-	-	P80
	<b>Cuivre</b>	5 mg	P2,5	P2,5	-	-	P80
	<b>Iode</b>	600 µg	P5	P5	-	-	-
	<b>Sélénium</b>	300 µg	P20	P30	-	-	-
	<b>Zinc</b>	25 mg	P5	P5	P90	-	P40

Le percentile indiqué signale un dépassement de la limite de sécurité au delà de ce percentile. Un tiret indique que la limite de sécurité n'est pas dépassée. Lorsque plusieurs scénarios n'entraînent pas de dépassement de la limite de sécurité pour le nutriment concerné, les niveaux les plus élevés sont qualifiés de teneurs maximales.

Il apparaît au vu des résultats de simulations que deux scénarios sont les plus protecteurs en termes de santé publique. L'un est composé des limites maximales d'enrichissement issues du modèle DFVR et des teneurs maximales dans les compléments alimentaires fixées par la réglementation française ; l'autre associe les limites maximales d'enrichissement et les teneurs maximales des compléments alimentaires du modèle Bfr. Cependant, les limites maximales d'enrichissement proposées par le Bfr pour la vitamine B<sub>9</sub> ne permettent pas d'éviter tout risque de dépassement de la limite de sécurité.

Avec 50% de part de marché pour les aliments enrichis, le scénario 4 est celui qui présente le moins de risque de dépassement pour tous les nutriments simultanément à l'exception de la vitamine B<sub>9</sub> (pour laquelle la valeur d'enrichissement est très élevée).

Le choix d'une part de marché de 50 % au lieu de 25 % conduit à un même classement des scénarios selon leur caractère protecteur excepté pour la vitamine E.

Au vu de ces données de simulations ainsi que des éléments d'information issus :

- des avis de l'Aesa, notamment sur les limites de sécurité ;
- des avis et rapports de l'Afssa concernant les nutriments évoqués ;
- de la revue générale de la Commission européenne, conforté par l'appui de plusieurs experts des CES Nutrition humaine (NH) et Additifs, arômes, et auxiliaires technologiques (AAAT) ;

l'Afssa propose les éléments suivants :

### **Vitamine A**

Les ANC de la vitamine A pour les adultes sont de 600 µg/j pour la femme et de 800 µg/j pour l'homme. Les apports en France sont estimés à 704,5 µg/j en moyenne et 2389 µg/j pour le 95<sup>ème</sup> percentile.

Les études de simulation indiquent qu'une supplémentation à hauteur de 15 % des AJR (soit 120 µg ER<sup>19</sup>/100 kcal) est susceptible de doubler le pourcentage de la population générale dépassant la limite de sécurité fixée par le SCF : l'apport en vitamine A d'environ 6 % de la population générale dépasserait les 3000 µg ER/j.

En conséquence, l'enrichissement n'apparaît pas souhaitable. En ce qui concerne les compléments alimentaires, la dose journalière maximale fixée par l'arrêté du 9 mai 2006 est maintenue.

<sup>19</sup> ER : Equivalent rétinol.

Toutefois, il conviendrait de faire figurer une mention déconseillant leur consommation par les femmes enceintes ou désireuses de procréer.

Des éléments d'information complémentaires sont présentés en *annexe 2*.

#### **Vitamine D**

L'ANC pour la vitamine D a été estimé à 5 µg/j. Les apports en France sont estimés à 2,6 µg/j en moyenne et 5,5 µg/j pour le 95<sup>ème</sup> percentile. Ces données ne tiennent pas compte des apports *via* les médicaments. Des éléments d'information complémentaires sont présentés en *annexe 2*.

L'étude des simulations met en évidence que le niveau maximal d'enrichissement proposé par le DFVR, à savoir 3 µg/100kcal associé à la dose journalière maximale de 5 µg dans les compléments alimentaires (arrêté du 9 mai 2006) n'entraîne pas de dépassement de la limite de sécurité fixée à 50 µg/j (scénario 3).

#### **Vitamine E**

L'ANC de la vitamine E est estimée à 12 mg chez l'adulte. Les apports en France sont estimés à 11,6 mg/j en moyenne et 22,1 mg/j pour le 95<sup>ème</sup> percentile.

L'étude des simulations met en évidence que le niveau maximal d'enrichissement, à savoir 1,5 mg/100kcal (soit 15% des AJR) auquel est ajouté la dose journalière maximale de 30 mg dans les compléments alimentaires (arrêté du 9 mai 2006) n'entraîne pas de dépassement de la limite de sécurité européenne fixée à 300 mg/j, même dans l'hypothèse où la part de marché des aliments enrichis atteindrait 50% (scénario 5).

#### **Vitamine B<sub>6</sub>**

L'ANC de la vitamine B<sub>6</sub> est estimée à 1,5 mg chez l'adulte. Les apports en France sont estimés à 1,7 mg/j en moyenne et 2,8 mg/j pour le 95<sup>ème</sup> percentile.

L'étude des simulations met en évidence que le niveau maximal d'enrichissement proposé par le Bfr, à savoir 1,2 mg/100kcal associé à la dose journalière maximale de 5,4 mg dans les compléments alimentaires n'entraîne pas de dépassement de la limite de sécurité fixée à 25 mg/j (scénario 4).

#### **Vitamine B<sub>9</sub>**

Les ANC de la vitamine B<sub>9</sub> pour les adultes sont de 300 µg/j pour la femme et de 330 µg/j pour l'homme. Les apports en France sont estimés à 289,4 µg/j en moyenne et 466,1 µg/j pour le 95<sup>ème</sup> percentile.

L'étude des simulations met en évidence que le niveau maximal d'enrichissement en acide folique (forme synthétique de la vitamine B<sub>9</sub>), à savoir 30 µg/100kcal (soit 15% des AJR) associé à la dose journalière maximale de 200 µg dans les compléments alimentaires (arrêté du 9 mai 2006) n'entraîne pas de dépassement de la limite de sécurité fixée par le SCF à 1000 µg/j pour les adultes (scénario 5), même dans l'hypothèse où la part de marché des aliments enrichis atteindrait 50%.

De plus, l'Afssa signale que pour tout enrichissement en vitamine B<sub>9</sub> une mention spéciale doit attirer l'attention sur le statut en vitamine B<sub>12</sub> (*annexe 2*).

L'Afssa insiste sur le fait qu'il n'est pas possible à ce jour d'affirmer l'innocuité d'une supplémentation en acide folique de la population générale par voie d'enrichissement ou de compléments alimentaires (*annexe 2*).

#### **Calcium**

L'ANC du calcium est estimé à 900 mg chez l'adulte. Les apports en France sont estimés à 913,1 mg/j en moyenne et 1487,5 mg/j pour le 95<sup>ème</sup> percentile.

L'étude des simulations met en évidence que le niveau maximal d'enrichissement proposé par le DFVR, à savoir 43 mg/100kcal associé à la dose journalière maximale de 800 mg dans les compléments alimentaires (arrêté du 9 mai 2006) n'entraîne pas de dépassement de la limite de sécurité fixée à 2500 mg/j (scénario 3).

#### **Cuivre**

L'ANC du cuivre est d'environ 2 mg chez l'adulte. Les apports en France sont estimés à 1,5 mg/j en moyenne et 2,8 mg/j pour le 95<sup>ème</sup> percentile.



L'étude des simulations met en évidence qu'aucun enrichissement n'est possible mais que la dose journalière maximale de 2 mg dans les compléments alimentaires (arrêté du 9 mai 2006) n'entraîne pas de dépassement de la limite de sécurité européenne fixée à 5 mg/j (scénario 3).

#### Iode

L'ANC de l'iode est d'environ 150 µg chez l'adulte. Les apports en France sont estimés à 119,5 µg/j en moyenne et 187,4 µg/j pour le 95<sup>ème</sup> percentile.

L'étude des simulations (scénario 5) montre qu'une teneur maximale d'enrichissement de 22,5 µg/100 Kcal n'entraîne pas de risque de dépassement la limite de sécurité européenne fixée à 600 µg/j. Néanmoins, les conclusions du rapport de l'Afssa (2005a) conduisent l'agence à maintenir sa position sur les risques liés à l'élargissement des sources d'apports en iode (Annexe 2). Par conséquent, l'Afssa retient une teneur maximale d'enrichissement de 20 µg/g de sel de table et/ou de 20 µg/100g de produits de panification (pain, biscottes et viennoiseries). Par ailleurs, une dose journalière maximale de 150 µg dans les compléments alimentaires, c'est-à-dire la dose proposée dans l'arrêté du 9 mai 2006 est maintenue.

#### Sélénium

Les ANC du sélénium pour les adultes sont de 50 µg/j pour la femme et de 60 µg/j pour l'homme. Les apports en France sont estimés à 53,7 µg/j en moyenne et 87,3 µg/j pour le 95<sup>ème</sup> percentile.

L'étude des simulations met en évidence que le niveau maximal d'enrichissement, à savoir 9 µg/100kcal (soit 15% des AJR) associé à la dose journalière maximale de 50 µg dans les compléments alimentaires (arrêté du 9 mai 2006) n'entraîne pas de dépassement de la limite de sécurité européenne fixée à 300 µg (scénario 5).

#### Zinc

L'ANC du zinc est d'environ 12 mg chez l'adulte. Les apports en France sont estimés à 10,7 mg/j en moyenne et 17,3 mg/j pour le 95<sup>ème</sup> percentile.

L'étude des simulations met en évidence qu'aucun enrichissement n'est possible mais que la dose journalière maximale de 2,25 mg dans les compléments alimentaires n'entraîne pas de dépassement de la limite de sécurité européenne fixée à 25 mg/j (scénario 4).

### 4.3- Cas 1 bis : Evaluation de la teneur maximale d'enrichissement en vitamines et minéraux pour lesquels des données d'apports et une limite de sécurité française existent.

Pour ces nutriments, seules des données d'apport alimentaire et une limite de sécurité française sont disponibles. Après avoir situé l'ANC du nutriment considéré et commenté l'absence d'une limite de sécurité fixée par l'Aesa, un travail de simulation permettant d'élaborer des teneurs maximales d'enrichissement en ces vitamines et minéraux dans les denrées alimentaires a été mené et interprété au regard d'une limite de sécurité proposée dans le livre des ANC pour la population française (Martin et al., 2001).

Pour les 5 nutriments pour lesquels une limite de sécurité française a été fixée, le tableau suivant indique les seuils de percentiles pour lesquels le risque de dépassement de la limite de sécurité est atteint selon les différents scénarios et pour une part de marché des produits enrichis fixée à 25% (tableau 6). Ces seuils de percentiles sont similaires à ceux observés pour une part de marché fixée à 50% (tableau 7).

*Tableau 6 : Synthèse des scénarios (cas part de marché des produits enrichis = 25%) : percentile (Pn) au delà duquel la limite de sécurité française est dépassée*

	Limite de sécurité	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4	Scenario 5
<b>Vitamine C</b>	500 mg	P10	P80	P70	P70	-
<b>Phosphore</b>	2500 mg	P60	P70	P70	-	P95
<b>Fer</b>	28 mg	P50	P50	P95	-	P80
<b>Manganèse</b>	10 mg	-	-	-	-	-
<b>Magnésium</b>	700 mg	P90	P90	-	-	P90

*Tableau 7 : Synthèse des scénarios (cas part de marché des produits enrichis = 50%) : percentile (Pn) au delà duquel la limite de sécurité française est dépassée*

	Limite de sécurité	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4	Scenario 5
<b>Vitamine C</b>	500 mg	P2,5	P2,5	P30	P30	-
<b>Phosphore</b>	2500 mg	P20	P30	P30	-	P80
<b>Fer</b>	28 mg	P10	P10	P95	-	P50
<b>Manganèse</b>	10 mg	-	-	-	-	P97,5
<b>Magnésium</b>	700 mg	P60	P60	-	P97,5	P70

### Vitamine C

L'ANC pour la vitamine C a été estimé à 110 mg/j chez l'adulte. Les apports en France sont estimés à 92,8 mg/j en moyenne et 194,6 mg/j pour le 95<sup>ème</sup> percentile.

L'Aesa (2004a) note qu'à partir de 3 g/j au delà des apports alimentaires, les troubles les plus fréquemment rapportés concernent la sphère gastro-intestinale (flatulences, diarrhée...). Les rares études ayant spécifiquement recherché les effets délétères de la vitamine C suggèrent que celle-ci a une faible toxicité. Cependant, l'Aesa évoque le risque de calculs rénaux et conclut par la nécessité de disposer d'études plus approfondies pour établir une limite de sécurité.

Compte tenu des nouvelles données décrites en *annexe 2* sur les effets potentiellement pro-oxydants de la vitamine C, il semble que l'apport total journalier en vitamine C ne devrait pas dépasser 500 mg.

L'interprétation des simulations met en évidence que le niveau maximal d'enrichissement, à savoir 9 mg/100kcal (soit 15% des AJR) associé à la dose journalière maximale de 180 mg dans les compléments alimentaires (arrêté du 9 mai 2006) n'entraîne pas d'apport total journalier supérieur à 500 mg (scénario 5).

### Phosphore

L'ANC pour le phosphore a été estimé à 750 mg/j chez l'adulte. Les apports en France sont estimés à 1265,3 mg/j en moyenne et à 1915,3 mg/j pour le 95<sup>ème</sup> percentile.

L'Aesa considère que les effets gastro-intestinaux rapportés ponctuellement pour des apports supérieurs à 750 mg/j ne permettent pas de fixer une limite de sécurité.

La France, quant à elle, a fixé une limite de sécurité, dans le livre présentant les ANC pour la population française, à 2500 mg/j (Guégen, 2001).

L'étude des simulations met en évidence qu'aucun enrichissement n'est acceptable dans l'alimentation courante mais que la dose journalière maximale de 250 mg dans les compléments alimentaires n'entraîne pas de dépassement de la limite de sécurité française fixée à 2500 mg/j (scénario 4).

L'Afssa rappelle également qu'une consommation excessive de phosphore peut entraîner un déséquilibre du rapport calcium/phosphore, potentiellement responsable à terme d'une hypocalcémie avec une hyperparathyroïdie secondaire et recommande donc que les compléments alimentaires contenant du phosphore apporte également du calcium.

### Fer

L'ANC pour le fer a été estimé à 9 mg/j pour l'homme et à 16 mg/j pour la femme non ménopausée. Les apports en France sont estimés à 13,1 mg/j en moyenne et à 21,2 mg/j pour le 95<sup>ème</sup> percentile.

L'Aesa note l'existence d'études épidémiologiques rapportant une association entre des apports élevés en fer et une augmentation de maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète de type II et les cancers digestifs, même s'il existe des facteurs de confusion. L'Aesa estime que les données sont insuffisantes pour établir une limite de sécurité. Elle note, qu'au regard des apports observés dans les pays européens, le risque d'effet délétère lors d'apports alimentaires en fer importants (incluant des aliments enrichis mais excluant les compléments alimentaires) est faible, excepté pour les individus homozygotes pour l'hémochromatose.

La France, quant à elle, a fixé une limite de sécurité à 28 mg/j (Coudray et Herberg, 2001).

La valeur proposée par l'EVM, à savoir 17 mg/jour de fer dans les compléments alimentaires uniquement, est relativement proche de celle fixée dans l'arrêté français du 9 mai 2006 pour les compléments alimentaires uniquement (14 mg/j).

La dose de 17 mg proposée par l'EVM via des compléments alimentaires n'a pas été testée mais il apparaît après analyse des 5 scénarios que d'une part aucun enrichissement n'est acceptable et que d'autre part une supplémentation via un complément alimentaire dosé à 14 mg/j entraîne déjà un dépassement de la limite de 28 mg/j pour des percentiles supérieurs au P90 (scénario 3). A ce jour, aucune donnée ne permet de remettre en cause la dose journalière maximale dans les compléments alimentaires, à savoir 14 mg/j, fixée par la réglementation française.

Par ailleurs, l'Afssa précise qu'il n'est pas souhaitable que la supplémentation en fer, à travers le complément alimentaire se fasse conjointement avec une supplémentation en vitamine C et attire l'attention sur les problèmes de compétition d'absorption avec le calcium.

### **Manganèse**

Un ANC précis ne peut être fixé pour le manganèse. Les apports en France sont estimés à 2,9 mg/j en moyenne et à 5,1 mg/j pour le 95<sup>ème</sup> percentile.

L'Aesa, d'après un avis du SCF, estime que la marge entre les doses entraînant des effets délétères observés chez l'animal ou chez l'Homme et les apports estimés dans l'alimentation est très faible. Compte tenu des risques de neurotoxicité en particulier dans certains sous groupe de population, le SCF considère que le dépassement des apports de consommation courante en manganèse (compris entre 1 et 9 mg/j selon le type d'alimentation) présente un risque sans effet bénéfique potentiel associé. Malgré ces éléments, le SCF considère que les données issues d'études chez l'homme sont limitées et que la NOAEL fixée sur la base de résultats d'études chez l'animal n'est pas valable et conclut que les données sont insuffisantes pour établir une limite de sécurité (SCF, 2000c).

La France, quant à elle a fixé une limite de sécurité dans le livre présentant les ANC pour la population française de savoir 10 mg/j (Arnaud, 2001).

L'étude des simulations met en évidence qu'aucun enrichissement n'est acceptable mais que la dose journalière maximale de 3,5 mg dans les compléments alimentaires (arrêté du 9 mai 2006) n'entraîne pas de dépassement de la limite de sécurité française fixée à 10 mg/j (scénario 3).

### **Magnésium**

L'ANC pour le magnésium a été estimée à 420 mg/j pour l'homme et à 360 mg/j pour la femme. Les apports en France sont estimés à 291,7 mg/j en moyenne et à 457,8 mg/j pour le 95<sup>ème</sup> percentile.

Une NOAEL<sup>20</sup> a été définie pour ce nutriment sur la base d'études pharmaceutiques sans prendre en compte les apports alimentaires. Le SCF considère donc qu'il ne peut pas fixer de limite de sécurité.

L'Afssa retient les arguments permettant de situer une limite de sécurité proposés par Rayssiguier, Boirie et Durlach (2001) à 700 mg/j.

Il apparaît après analyse des 5 scénarios qu'aucun enrichissement n'est acceptable. Une supplémentation via un complément alimentaire dosé à 300 mg/j n'entraîne pas de dépassement de la limite de sécurité française (scénario 3).

<sup>20</sup>NOAEL (No observed adverse effect level) : Valeur établie à partir d'études toxicologiques réalisées chez l'Homme ou chez l'animal à plus ou moins court terme ; il s'agit de la plus grande dose sans effet néfaste observé.

## 5- Cas 2, 3, 4 et 5 : Evaluation de la teneur maximale d'enrichissement des vitamines et minéraux sur la base de l'ensemble des avis relatif à ces micronutriments, rendus à ce jour par l'Afssa et par d'autres instances européennes

### 5.1- Cas 2 : Evaluation de la teneur maximale d'enrichissement en vitamines et minéraux pour lesquels des données d'apports existent.

Pour ces nutriments, des données d'apport alimentaire sont disponibles. Après avoir situé l'ANC du nutriment considéré et commenté l'absence d'une limite de sécurité fixé par l'Aesa, une estimation des teneurs maximales d'enrichissement en ces micronutriments dans les denrées alimentaires a été menée sur la base de l'ensemble des avis relatifs à ces micronutriments, rendus à ce jour par l'Afssa et par d'autres instances européennes et américaine.

#### Vitamines B<sub>1</sub> (thiamine), B<sub>2</sub> (riboflavine), B<sub>5</sub> (acide pantothénique) et B<sub>12</sub> (cobalamine)

L'ANC de la vitamine B<sub>1</sub> pour les adultes est de 1,1 mg/j pour la femme et de 1,3 mg/j pour l'homme. Les apports en France sont estimés à 1,2 mg/j en moyenne et 2,0 mg/j pour le 95<sup>ème</sup> percentile.

L'Aesa, d'après un avis du SCF, conclut que les données existantes ne permettent pas d'établir une limite de sécurité mais qu'il apparaît au regard des études disponibles que les apports couramment observés (entre 1 et 2 mg/j en moyenne selon les pays de la Communauté européenne, apports par les aliments et par les compléments confondus) ne représentent pas un risque pour la population générale (SCF, 2001b).

L'ANC de la vitamine B<sub>2</sub> pour les adultes est de 1,5 mg/j pour la femme et de 1,6 mg/j pour l'homme. Les apports en France sont estimés à 1,9 mg/j en moyenne et 2,9 mg/j pour le 95<sup>ème</sup> percentile.

L'Aesa, d'après un avis du SCF, rapporte quelques études chez l'animal mais considère qu'une limite de sécurité ne peut être fixée. Elle indique qu'il n'existe pas d'études chez l'homme rapportant des effets indésirables. Cette absence de données ne signifie pas que des effets indésirables ne pourraient pas se produire lors d'apports importants (SCF, 2000e). Toutefois, elle considère que les apports couramment observés, hors compléments alimentaires (environ 1,5 mg/j en moyenne selon les pays de la Communauté européenne) ne représentent pas un risque pour la population générale.

L'ANC de la vitamine B<sub>5</sub> est de 5 mg chez l'adulte. Les apports en France sont estimés à 5,6 mg/j en moyenne et 8,5 mg/j pour le 95<sup>ème</sup> percentile.

L'Aesa, d'après un avis du SCF, rapporte quelques effets gastro-intestinaux lors d'apports très élevés en acide pantothénique (10-20 g/j) et indique qu'elle ne dispose pas de données suffisantes pour établir une limite de sécurité (SCF, 2002b). Elle note que peu de données de consommation sont disponibles et relève des apports moyens (alimentation courante et compléments alimentaires confondus) estimés à 6,5 mg/j selon les pays de la Communauté européenne. Le SCF considère que des apports au delà des apports alimentaires courants ne représentent pas un risque pour la population générale.

L'ANC de la vitamine B<sub>12</sub> est de 2,4 µg/j chez l'adulte. Les apports en France sont estimés à 5,8 µg/j en moyenne et 14,5 µg/j pour le 95<sup>ème</sup> percentile.

L'Aesa, d'après un avis du SCF, indique l'absence d'effets indésirables rapportés permettant d'établir une limite de sécurité. Le SCF note toutefois des cas d'effets indésirables lors d'apports supérieurs à 1000 µg/j pendant des périodes prolongées chez des patients souffrant d'anomalies de l'absorption intestinale de la vitamine B<sub>12</sub> (SCF, 2000f). Le SCF considère que des apports couramment observés (entre 1 et 32 µg/j en moyenne selon les pays de la Communauté européenne, apports par les aliments et par les compléments confondus) ne présentent pas de risque pour la population générale.

Le rapport Afssa (2001) « enrichissement des aliments courants en vitamines et minéraux » et l'avis (2004d) considèrent également que les vitamines B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>5</sub> et B<sub>12</sub> font partie du groupe des micronutriments pour lesquels aucune toxicité, même à forte dose, n'a été observée à ce jour. Dans ce dernier avis, il a été considéré que des teneurs maximales dans les compléments alimentaires, à

hauteur de 4,2 mg pour la vitamine B<sub>1</sub>, 4,8 mg pour la vitamine B<sub>2</sub>, 18 mg pour la vitamine B<sub>5</sub> et 3 µg pour la vitamine B<sub>12</sub>, ne présentent pas de risques sanitaires.

Les valeurs proposées par l'EVM, à savoir un apport supplémentaire, compléments alimentaires et enrichissement confondus, de 100 mg/j pour la vitamine B<sub>1</sub>, de 40 mg/j pour la vitamine B<sub>2</sub>, de 200 mg/j pour la vitamine B<sub>5</sub>, de 2 mg/j pour la vitamine B<sub>12</sub>, ne suscitent pas d'observation particulière à ce jour.

### **β-carotène**

Le β-carotène est une forme d'apport de la vitamine A. Seul un ANC pour la vitamine A, en équivalent rétinol, a été fixé. En France, les apports en β-carotène sont estimés à 3,3 mg/j en moyenne et 7,3 mg/j pour le 95<sup>ème</sup> percentile.

L'Aesa, d'après un avis du SCF (SCF, 2000a), souligne notamment (i) la multitude des apports en β-carotène (aliments naturels, additifs alimentaires, compléments), (ii) la faible marge entre les doses auxquelles des effets bénéfiques du β-carotène sont rapportés et celles auxquelles des effets délétères sont décrits chez des fumeurs. Dans ce contexte, le SCF souligne que l'utilisation de β-carotène dans les compléments alimentaires nécessite une grande prudence.

L'Afssa attire également l'attention sur la multiplicité des apports de ce micronutriment et conseille une grande prudence compte tenu du risque pour les personnes exposées à un carcinogène environnemental (tabac, amiante), en particulier en tant que complément alimentaire (2006).

La Commission européenne rapporte les valeurs et recommandations proposées par différentes instances (i) EVM, 7 mg/j uniquement pour les compléments alimentaires (avec avis aux fumeurs), (ii) BfR, 2 mg/j uniquement pour les compléments alimentaires, pas d'enrichissement autorisé, (iii) Danish expert group, 5 mg/j.

L'Afssa note que les valeurs proposées sont du même ordre de grandeur que celles pour lesquelles des effets délétères sont associés. En l'état actuel des connaissances (*annexe 2*), l'Afssa considère qu'il est prudent de ne pas préconiser l'enrichissement de l'alimentation courante en β-carotène. Les résultats de simulations montrent qu'un apport de 7 mg par les compléments alimentaires conduit à un apport total en β-carotène d'environ 13 mg/j. Compte tenu de la possible conversion du β-carotène en vitamine A, cet apport s'ajouterait aux apports en vitamine A qui au 97,5<sup>e</sup> percentile dépasse déjà la limite de sécurité. Ainsi, en tout état de cause, l'apport par les compléments alimentaires, s'il subsistait pour le β-carotène, devrait être maintenu aux valeurs les plus basses, avec avertissement pour les personnes exposées à un carcinogène environnemental (tabac, amiante).

### **Potassium**

Un ANC précis n'a pu être fixé pour le potassium. En France, les apports alimentaires moyens en potassium s'élèvent à 2980 mg en moyenne et à 4416,5 mg pour le 95<sup>ème</sup> percentile. Ils couvrent largement le besoin minimum estimé à 585 mg (Martin et al., 2001).

L'Aesa estime que le risque d'effets délétères est faible lors d'apports alimentaires de l'ordre de ceux observés dans les pays européens (5-6 g/j chez les adultes) mais que des effets gastro-intestinaux ont été observés chez l'adulte sain lors de prise de suppléments de potassium à des doses comprises entre 1 et 5 g/j, et que des effets sur la fonction cardiaque ont été rapportés pour un apport de 5-7 g par jour chez des adultes en apparente bonne santé. L'Aesa estime cependant pas disposer de données suffisantes pour établir une limite de sécurité.

L'avis de l'Afssa (2008a) considère que la modification de la dose maximale dans les compléments alimentaires, fixée dans l'arrêté du 9 mai 2006, de 80 mg/j à 800 mg/j (élément), sous forme de sels de bicarbonate et de citrate, est recevable. En conséquence, l'apport supplémentaire, compléments alimentaires et enrichissement confondus, de 1000 mg/j pour les adultes, proposé par le Bfr et rapportée par la Commission européenne, n'appelle pas d'observation particulière.

### **Chlore et Sodium**

L'ANC du chlore est étroitement lié à celui du sodium, sous la forme de chlorure de sodium. A l'heure actuelle ces derniers font toujours l'objet de débat. En France, les apports alimentaires moyens en sodium s'élèvent à 2967,4 mg et à 4872,1 mg pour le 95<sup>ème</sup> percentile.

L'Aesa (2005a ; 2005d) a conclu que les données sont insuffisantes pour établir une limite de sécurité aussi bien pour le sodium que pour le chlore.

L'EVM considère qu'une limite de sécurité ne peut être établie pour ces substances et recommande que le sodium et le chlore ne soient pas utilisés dans les compléments alimentaires.



L'Afssa soulignait également que le chlore et le sodium sont apportés sous forme d'ions dans les aliments transformés de façon non intentionnelle, afin de garantir une neutralité des sels incorporés. L'avis précise que ces substances pourraient être incorporées selon le principe du *quantum satis* afin de satisfaire les éventuels impératifs technologiques relatifs à la formulation (2003a). Les inconvénients de l'addition de sodium à des fins nutritionnelles sont également discutés dans le rapport « Sel : évaluation et recommandations » (2002).

L'Afssa considère en conséquence qu'aucune adjonction de chlore ou de sodium n'est possible dans les compléments alimentaires et dans les aliments courants en dehors de leurs usages technologiques et organoleptiques.

### **5.2- Cas 3 : Teneur maximale d'enrichissement en vitamines et minéraux pour lesquels une limite de sécurité a été établie- Les données INCA2 ne fournissent pas de données d'apports.**

Pour ces nutriments, seules des données relatives aux limites de sécurité sont disponibles. Après avoir situé l'ANC du nutriment considéré, la vitamine B<sub>3</sub>, le fluor et le molybdène, une estimation des teneurs maximales d'enrichissement en cette vitamine et ces oligo-éléments dans les denrées alimentaires a été menée sur la base de l'ensemble des avis relatifs à ces micronutriments, rendus à ce jour par l'Afssa et par d'autres instances européennes.

#### **Vitamine B<sub>3</sub>**

L'ANC pour la vitamine B<sub>3</sub>, sous forme de acide nicotinique et nicotinamide, est estimé à 14 mg/j EN<sup>21</sup> pour l'homme et à 11 mg/j EN pour la femme.

L'Aesa, d'après un avis du SCF, a établi une limite de sécurité pour chacune des 2 formes de la niacine : la limite de sécurité pour le nicotinamide est évaluée à 900 mg/j et pour l'acide nicotinique à 10 mg/j (SCF, 2002a).

La table de composition des aliments élaborée par l'Afssa ne permet pas de distinguer les teneurs des différentes formes de niacine dans l'aliment. L'étude INCA 2 permet d'estimer les apports alimentaires en niacine à 19,3 mg en moyenne et à 31,0 mg pour le 95<sup>ème</sup> percentile. Il n'est pas possible de situer la limite de sécurité des 2 formes d'apports en regard de l'apport en niacine. Les résultats de simulations de l'OCA-EN ne sont donc pas interprétables.

Dans la revue de l'EVM (2002) concernant la niacine, il est précisé que la forme majoritairement répandue dans les compléments alimentaires est le nicotinamide, à des doses comprises entre 100 et 250 mg et que l'acide nicotinique est la forme utilisée pour la restauration des taux de niacine des farines en niacine à hauteur de 1,6 mg/100 g de farine, ce qui compense les pertes dues aux processus technologiques. Actuellement en France, la dose autorisée par l'arrêté du 9 mai 2006 est de 54 mg pour le nicotinamide et de 8 mg EN pour l'acide nicotinique dans les compléments alimentaires.

L'Afssa recommande que la forme nicotinamide de la niacine soit privilégiée si un enrichissement était envisagé.

#### **Fluor**

L'ANC pour le fluor est estimé à 2,5 mg/j pour l'homme et à 2 mg/j pour la femme.

L'Aesa (2005b) considère que les données sont suffisantes pour fixer une limite de sécurité et l'estime à 7 mg/j pour l'adulte.

D'après les données bibliographiques présentées en *annexe 2*, l'Afssa maintient sa position de mise en garde vis à vis des risques liés au fluor et précise, en tout état de cause, qu'un élargissement des sources d'apports en fluor, via l'enrichissement et les compléments alimentaires, conduirait à une exposition non contrôlée et à des risques de fluorose dentaire, en raison notamment de la grande variabilité du taux de fluor des eaux de distribution et des eaux minérales. L'Afssa recommande que l'enrichissement ne soit pas étendu à d'autres vecteurs alimentaires que ceux déjà utilisés (sel voire gomme à mâcher) et confirme que le fluor ne doit pas être incorporé dans les compléments alimentaires.

<sup>21</sup> Equivalent Niacine (EN) : somme de la niacine apportée par l'alimentation et celle que fournit la synthèse endogène à partir du tryptophane (60 mg de tryptophane = 1 mg de nicotinamide = 1 mg d'acide nicotinique).



**Molybdène**

Une valeur d'ANC précis pour le molybdène n'a pu être fixée. En effet, les données bibliographiques disponibles permettent seulement de le situer entre 30 et 50 µg/j.

L'Aesa, d'après un avis du SCF (2000d), considère que les données sont suffisantes pour fixer une limite de sécurité et l'estime à 600 µg/j. L'Aesa note par ailleurs que des interactions avec le métabolisme et l'utilisation d'autres nutriments, notamment le cuivre et le fer ont été observées.

En l'absence de données d'apports et de nouvelles données bibliographiques, il n'y a pas d'arguments justifiant la remise en cause de la dose journalière maximale dans les compléments alimentaires, à savoir 150 µg/j, fixée par la réglementation française. Compte tenu de l'insuffisance des données bibliographiques, l'enrichissement n'est pas scientifiquement justifié.

**5.3- Cas 4 : Evaluation de la teneur maximale d'enrichissement en vitamines et minéraux pour lesquels ni une limite de sécurité ni des données d'apports existent.**

Après avoir situé l'ANC du nutriment considéré et commenté l'absence d'une limite de sécurité, une estimation des teneurs maximales d'enrichissement en ces 2 vitamines et cet oligo-élément dans les denrées alimentaires a été menée sur la base de l'ensemble des avis relatifs à ces micronutriments, rendus à ce jour par l'Afssa et par d'autres instances européennes.

**Vitamine K<sub>1</sub> (phylloquinone)**

L'ANC pour la vitamine K est estimé à 45 µg/j chez l'adulte.

L'Aesa, d'après un avis du SCF (2003), estime qu'il n'existe pas de données pertinentes pour établir une limite de sécurité. Elle indique par ailleurs qu'à travers un nombre limité d'études chez l'homme, il n'apparaît pas d'effet délétère associé à un apport supplémentaire en phylloquinone de plus de 10 mg/j pendant des périodes de temps limitées et que ces données sont cohérentes avec les résultats d'études réalisées chez l'animal. Toutefois, le SCF souligne les risques encourus par les patients suivant un traitement anticoagulant anti-vitamine K (AVK) lors d'un apport supplémentaire en vitamine K.

Dans sa revue de la littérature, la Commission européenne rapporte la valeur de 1mg/j (apport supplémentaire) proposée par l'EVM.

Bien qu'une limite de sécurité ne puisse pas être définie pour la population générale, l'Afssa estime que la prévalence élevée de sujets suivant un traitement anticoagulant par AVK justifie une extrême prudence quant à l'enrichissement des aliments courants en vitamine K (2008c).

L'Afssa rejette en conséquence la possibilité d'un enrichissement des aliments courants en vitamine K car il fait courir un risque très difficilement maîtrisable chez les individus sous AVK.

Par ailleurs, l'Afssa maintient la dose maximale de 25 µg/j pour les compléments alimentaires, dose qui apparaît ne pas entraîner de risque pour la population sous AVK, et maintient le rejet de l'utilisation de doses supérieures, même encadrées par un étiquetage qui dissuaderait les personnes sous AVK de consommer ces compléments alimentaires.

**Vitamine B<sub>8</sub> (biotine)**

L'ANC pour la vitamine B<sub>8</sub> est estimé à 50 µg/j chez l'adulte.

L'Aesa, d'après un avis du SCF (2001a), considère qu'une limite de sécurité ne peut pas être fixée en raison du manque d'étude dose-réponse, et que les données sont insuffisantes pour évaluer la sécurité d'apports très élevés en biotine. L'Aesa considère que les apports couramment observés (entre 28 et 53 µg/j en moyenne selon les pays de la Communauté européenne, apports alimentaires et par les compléments confondus) ne représentent pas un risque pour la population générale.

Le rapport Afssa (2001) « enrichissement des aliments courants en vitamines et minéraux » ainsi que l'avis du 12 octobre 2004 établissent également que la vitamine B<sub>8</sub> fait partie du groupe des micronutriments pour lesquels aucune toxicité, même à forte dose, n'a été montrée à ce jour (2004d). Dans ce dernier avis, il a été considéré qu'une teneur maximale dans les compléments alimentaires à hauteur de 450 µg ne comportait pas de risques sanitaires. Dans sa revue générale, la Commission européenne rapporte la valeur proposée par l'EVM (0.9 mg/j, compléments alimentaires et enrichissement confondus). Cette valeur ne suscite pas d'observation particulière à ce jour.

## Chrome

L'ANC pour le chrome est estimé à 65 µg/j chez l'homme et 55 µg/j chez la femme.

Cette note n'envisage que le chrome trivalent, forme oxydée trouvée naturellement dans l'alimentation. Le chrome trivalent se présente, sur le marché, sous différentes formes, entre autres, le picolinate de chrome, le chlorure de chrome, le sulfate de chrome.

L'Aesa (2004c) fait état d'un nombre limité d'études de supplémentation orale de chrome trivalent et fixe une valeur guide de supplémentation à 1 mg/j, en plus du chrome apporté par l'alimentation courante pouvant atteindre 170 µg/j. Cette valeur guide de supplémentation ne concerne pas le picolinate de chrome car l'Aesa considère que les données de biodisponibilité chez l'Homme sont insuffisantes pour statuer. Par ailleurs, d'après les données bibliographiques (*annexe 2*), l'Afssa considère que :

- que les possibles effets bénéfiques revendiqués ne semblent montrés que sur des formes avancées d'obésité et d'insulino-résistance et relèveraient en conséquence du champ médical ;
- qu'il n'existe pas d'argument suggérant une possible diminution du risque d'obésité et d'insulino-résistance liée à la consommation de chrome dans la population générale ;
- que les effets métaboliques sont très largement dépendants de la forme d'apport, évoquant des effets pharmacologiques liés au picolinate de chrome plus que des effets nutritionnels liés à l'oligo-élément lui-même ;
- que la toxicité potentielle d'une supplémentation à long terme, selon sa forme d'apport, ne peut être exclue.

En conséquence, l'Afssa ne recommande pas l'enrichissement en chrome des denrées alimentaires pour la population générale, quelles que soient les formes d'apport.

### 5.4- Cas 5 : Eléments d'éclairage relatif aux nutriments hors annexe 1 de la directive 90/496.

Pour ces nutriments, il n'existe pas d'ANC ni de limite de sécurité, excepté pour le bore pour lequel une limite de sécurité a été fixée par l'Aesa. Après avoir expliqué l'absence d'une limite de sécurité, une estimation des teneurs maximales d'enrichissement en ces nutriments (nickel, étain, vanadium et silicium) dans les denrées alimentaires a été menée sur la base de l'ensemble des avis relatifs à ces micronutriments, rendus à ce jour par l'Afssa et par d'autres instances européennes.

## Bore

L'Aesa (2004b) rappelle qu'aucune fonction biochimique impliquant le bore n'a été identifiée à ce jour chez l'Homme et que de ce fait le bore n'est pas considéré comme un nutriment essentiel pour l'Homme. Des interactions avec le métabolisme et l'utilisation d'autres nutriments, notamment le calcium, ont été observées. L'absorption de bore conduit à des effets délétères chez l'animal et des cas d'intoxication ont été rapportés chez l'Homme. L'Aesa a fixé une limite de sécurité de 10 mg/j chez l'adulte (0,16 mg/kg de poids corporel/j), et a également fixé des limites de sécurité chez les enfants, qui varient en fonction de l'âge. L'Aesa rappelle que les eaux, et en particulier les eaux minérales, peuvent être une source importante de bore : par exemple en Allemagne, le contenu moyen en bore des eaux de boisson a été estimé à 2 mg/L, avec une eau embouteillée pouvant contenir plus de 4,35 mg/L de bore (moyenne : 0,75 mg/L). L'Aesa indique que sur la base des données limitées disponibles, les apports en bore liés à l'alimentation et à l'eau dans l'Union Européenne sont inférieurs à la limite de sécurité fixée, mais que la consommation de compléments contenant du bore pourrait entraîner des apports qui dépassent la limite de sécurité.

L'Afssa (2005c) souligne également la complexité de gérer les apports en bore par l'eau car la teneur en bore peut être élevée dans certaines eaux. L'Afssa rapporte également les démarches communautaires visant à limiter la concentration en bore dans les eaux de consommation courante, afin de la maintenir à un niveau tolérable pour la santé humaine (eaux de consommation courante et eaux minérales naturelles). Les techniques de traitement des eaux pour abaisser la teneur en bore sont encore d'application délicate. En conséquence, à l'instar de l'Aesa, l'Afssa conclut que la possibilité d'incorporer du bore dans les compléments alimentaires présenterait un risque de dépassement de la limite de sécurité pour le consommateur.

L'Afssa réitère son opinion défavorable à l'adjonction de bore dans les compléments alimentaires et précise que les effets de l'enrichissement des denrées alimentaires ne serait pas maîtrisable en raison du risque de cumuls. De plus, cet enrichissement serait en totale incohérence avec les efforts de réduction du taux de bore dans les eaux minérales et des eaux de distribution.

### Nickel

L'Aesa (2005c) rappelle que le nickel n'est pas un nutriment essentiel pour l'Homme. Par ailleurs, chez le rat, l'ingestion de sels de nickel, à la dose de 1,3 mg/kg de poids corporel/jour, peut provoquer des effets délétères sur plusieurs organes (sur les reins, la rate, les poumons et le système myéloïde) et augmente le taux de mortalité périnatale. L'Aesa rappelle également que le nickel provoque des réactions allergiques. Chez les individus sensibilisés au nickel par contact cutané ou souffrant d'une dermatite allergique de contact (pathologie estimée à 15% des femmes mais fréquemment non diagnostiquée), l'exposition à des sels de nickel par voie orale ou cutanée a pu provoquer un eczéma sur les mains. Des cas d'aggravation d'un eczéma des mains chez des individus sensibilisés au nickel ont été signalés à partir de doses orales de nickel d'environ 500 µg/j (environ 8 µg /kg de poids corporel/jour).

L'Aesa rapporte les estimations de consommation de nickel : les apports moyens varient de 82 µg/j à 150 µg/j, et peuvent atteindre 900 µg/j (environ 15 µg/kg de poids corporel/jour), lorsque des quantités importantes d'aliments contenant du nickel (cacao, fruits secs, légumineuses) sont consommées. Par ailleurs, une altération des ustensiles de cuisine qui peut engendrer une contamination des aliments peut aussi contribuer à augmenter la dose de nickel ingérée. L'Aesa estime finalement que (i) les apports alimentaires sont de 90 à 500 fois inférieurs à la dose la plus basse ayant causé des effets délétères chez le rat, (ii) les apports moyens par l'alimentation représentent environ le 1/3 des apports les plus faibles ayant provoqué une aggravation de l'eczéma chez les personnes sensibilisées au nickel, (iii) les données sont insuffisantes pour établir une limite de sécurité.

Dans le document de la FSA, l'EVM note les arguments développés par l'Aesa, puis indique que l'IOM (2000) a établi une limite de sécurité à 1 mg/j chez l'adulte, dose présentée comme tenant compte du risque de sensibilisation au nickel. L'EVM retient comme LOAEL, la dose de 1,3 mg/kg de poids corporel/ jour, dose issue des résultats d'une étude chez le rat de supplémentation en chlorure de nickel via l'eau de boisson, pendant 11 semaines, et applique un facteur de sécurité de 300. Une valeur de 260 µg/j, incluant les apports alimentaires est établie et considérée comme acceptable pour les personnes sensibles. Cette valeur inclut une contribution de 5 µg/j de nickel par les compléments alimentaires (FSA).

En 2007, dans le rapport intitulé « Evaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine », l'Afssa établit une fiche sur le nickel après consultation des CES « Eaux<sup>22</sup> » et « RCCP<sup>23</sup> ». Dans cette fiche (Afssa, 2005b), l'Afssa rappelle en particulier qu'il « convient de mettre en œuvre les moyens permettant de satisfaire à la limite de qualité (20 µg/L) fixée pour l'eau par le code de la santé publique, dans les meilleurs délais possibles ». Cette conclusion s'appuie sur l'analyse de la toxicité du nickel (classé cancérigène possible pour l'homme par le CIRC<sup>24</sup>), sa toxicité rénale chez l'animal et l'homme et le risque d'exacerbation des phénomènes allergiques.

Un avis de l'Afssa (2008b) a par ailleurs été rendu sur les risques pour l'homme de situations de contamination accidentelle par du nickel, de fourrages et de fruits et légumes destinés respectivement à l'alimentation animale et à l'alimentation humaine. Des différences notables de métabolisme et de toxicité entre les différentes formes physico-chimiques (spéciation) du nickel chez l'homme et l'animal ont été évoquées (Ishimatsu et al., 1995).

En conclusion, l'Afssa souligne l'incohérence qu'il y aurait à retenir une démarche de supplémentation (compléments alimentaires et enrichissement des aliments courants confondus) par un nutriment non essentiel, alors que (i) des moyens mis en œuvre pour limiter les apports en nickel par l'eau de consommation dans les limites validées en santé publique (dose journalière tolérable (DJT) : 22 µg/kg de poids corporel/jour, dose établie par l'OMS en 2005) et (ii) des risques observés chez les personnes sensibilisées au nickel.

<sup>22</sup> Evaluation des risques liés à l'eau.

<sup>23</sup> Evaluation des risques liés aux Résidus et Contaminants Chimiques et Physiques.

<sup>24</sup> Centre International de recherche sur le cancer.

### Etain

L'Aesa (2005e). rappelle que l'étain n'est pas considéré comme un nutriment essentiel, mais qu'il est présent dans les aliments sous forme de sels d'étain ou chlorure d'étain, et est autorisé comme additif alimentaire (E512). En France, la consommation moyenne d'étain est estimée à environ 2,7 mg/j, les principales sources étant les fruits et légumes en conserves. Compte tenu de la faible absorption des composés inorganiques, l'étain présente une faible toxicité comparativement à l'organo-étain. Par ailleurs, des études de courte durée ont été réalisées chez l'homme et ont montré une réduction de l'absorption du zinc pour des doses d'étain comprises entre 30 et 50 mg/j. L'Aesa estime ne pas disposer de données suffisantes pour établir une limite de sécurité.

L'EVM en 2003, rapporte une étude de 90 jours chez le rat permettant d'établir une NOAEL de 22-33 mg d'étain/kg de poids corporel/ jour. L'EVM (2003) applique un facteur de sécurité de 100 et considère que la dose de 13 mg/j ne présente pas de risque de provoquer des effets délétères. Cependant, une étude met en évidence qu'*in vivo* chez le lapin une dose de 20 mg/kg de chlorure d'étain pendant 12 semaines provoque des effets sur la quantité et la qualité des spermatozoïdes et des paramètres de fertilité aboutissant à une diminution globale de 41% de la fraction fonctionnelle du sperme (Yousef, 2005). En conséquence, l'Afssa considère que la valeur de complémentation proposée par l'EVM (13 mg/j) ne peut être retenue et rejoint l'opinion de l'Aesa sur l'impossibilité d'établir une limite de sécurité pour l'étain.

L'étain peut être un contaminant des denrées alimentaires. Des teneurs maximales réglementaires en étain ont été fixées (règlement CE 1881/2006) pour les aliments en conserves (200 mg/kg de denrées), les boissons en canette (100 mg/kg de boisson) et les préparations pour nourrissons (50 mg/kg de denrées).

L'Afssa souligne l'incohérence qu'il y aurait à retenir une démarche de supplémentation (compléments alimentaires et enrichissement des aliments courants confondus) par un nutriment non essentiel, au regard des teneurs maximales retenues dans les denrées alimentaires pour cette substance en tant que contaminant.

### Vanadium

L'Aesa (2004e) rappelle qu'il n'est pas considéré comme un nutriment essentiel pour l'Homme. Elle souligne également que l'ingestion de produits comportant du vanadium a des conséquences néfastes sur les reins, la rate, les poumons, ainsi que sur la pression artérielle, chez le rat. Le vanadium affecte également la reproduction et le développement des souris et des rats. Chez l'Homme, il peut provoquer des troubles digestifs. Cependant, les données actuelles ne permettent pas de définir une limite de sécurité. L'alimentation normale apporte environ 10 à 20 µg de vanadium par jour, valeur inférieure (d'un facteur 3) aux doses provoquant des effets indésirables. Cependant, l'apport lié aux suppléments utilisés par les athlètes et les culturistes (jusqu'à 0,3 mg/kg poids corporel/jour) peut atteindre des niveaux comparables à ceux provoquant des effets toxiques chez le rat et l'Homme (0,2 mg/kg de poids corporel/jour).

L'Aesa (2008) insiste sur le fait que la consommation prolongée de ces suppléments comporte un risque. Récemment, l'Aesa, en particulier le groupe scientifique AFC<sup>25</sup>, a émis un avis défavorable concernant les composés contenant du vanadium qui peuvent être utilisés dans certains types de denrées alimentaires, y compris les compléments alimentaires<sup>26</sup>.

La biodisponibilité de ces composés contenant du vanadium, excepté le pentoxyde de vanadium (absorption d'environ 2,5 % du vanadium ingéré), est plus élevée (entre 12 et 60 %) que celle du vanadium absorbé dans le cadre d'un régime alimentaire normal (inférieure à 5 %). Dès lors, les consommateurs pourraient être exposés à des doses plus élevées de vanadium par l'intermédiaire de produits contenant ces cinq composés (citrate de vanadium, bismaltolato oxo vanadium, bisglycinato oxo vanadium, sulfate de vanadyle et monovanadate d'ammonium) que dans un régime alimentaire normal. Compte tenu des informations disponibles sur la biodisponibilité du vanadium et des conclusions de l'avis adopté en 2004, le groupe scientifique AFC a conclu que la sécurité des six sources de vanadium, ajoutées à des denrées alimentaires destinées à la

<sup>25</sup> Groupe scientifique sur les additifs alimentaires, les arômes, les auxiliaires technologiques et les matériaux en contact avec les aliments.

<sup>26</sup> Le citrate de vanadium, le bismaltolato oxo vanadium et le bisglycinato oxo vanadium ajoutés à des fins nutritionnelles à des denrées alimentaires pour des usages particuliers et à des denrées alimentaires (y compris des compléments alimentaires) destinées à la population générale ; et le sulfate de vanadyle, le pentoxyde de vanadium et le monovanadate d'ammonium ajoutés à des fins nutritionnelles à des compléments alimentaires.

population générale (y compris dans les compléments alimentaires) et à des denrées alimentaires pour des usages nutritionnels particuliers, ne pouvait être établie.

L'IOM (2001) propose une dose de 1,8 mg/j tous apports confondus, en se fondant sur les apports observés dans les régimes occidentaux et en considérant que des effets délétères ne sont pas observés pour ces niveaux d'apports.

A l'instar de l'Aesa (2008b), l'Afssa, sur la base des évaluations et des risques évoqués, est défavorable à l'adjonction de vanadium, nutriment non essentiel, dans les aliments courants et les compléments alimentaires.

### **Silicium**

L'Aesa (2004d) rappelle qu'il n'est pas considéré comme un nutriment essentiel pour l'Homme. 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.

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'apport estimé de silicium contenu dans les aliments (20 à 50 mg de silicium/jour) correspond à 0,3 - 0,8 mg/kg de poids corporel/jour chez une personne de 60 kg. Il semble qu'à ces valeurs ne soient pas associés d'effets indésirables. 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 plutôt 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'Aesa considère que les données disponibles ne permettent pas de définir un apport maximum tolérable.

L'EVM (2003) considère que l'étude précitée 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. 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.

L'Afssa (2004a) rappelle que la silice synthétique (dioxyde de silicium : E551) est autorisée et utilisée quantum satis dans les compléments alimentaires en tant qu'anti-agglomérant. Les autres formes de silice autorisées en tant qu'additifs sont les suivantes : le silicate de calcium (E552), le silicate de magnésium et trisilicate de magnésium (E553a i) et ii), le silicate alumino-sodique (E555), le silicate alumino-potassique (E556), le silicate alumino-calciq (E559) et le silicate d'aluminium (E559).

L'Afssa insiste sur le fait que l'absorption intestinale du silicium dépend de la forme et de la structure du silicium ingéré. En conséquence, l'Afssa considère que la dose proposée par l'EVM, à savoir 700 mg/j, sous forme de dioxyde de silicium, forme pour laquelle on dispose d'un recul d'utilisation suffisant en tant qu'anti-agglomérant, ne présente pas de risque. Par ailleurs, l'Afssa considère qu'il n'y a pas d'intérêt à l'adjonction de silicium, nutriment non essentiel, dans les aliments courants et les compléments alimentaires.

L'Afssa attire par ailleurs l'attention sur l'existence de nano-particules de dioxyde de silicium (impact potentiel sur la biodisponibilité), sans que les usages ne puissent actuellement être clairement identifiés.



## 6- Synthèse des propositions de teneurs maximales d'enrichissement et doses journalières maximales dans les compléments alimentaires.

Le tableau suivant présente les apports alimentaires (issues de INCA2), les valeurs nutritionnelles de références (ANC et UL) utilisées pour estimer les teneurs maximales dans les denrées alimentaires enrichies et/ou dans les compléments, également résumées ci-après :

*Tableau 8 : Synthèse des teneurs maximales d'enrichissement et doses journalières maximales proposées en tenant compte des données d'apport (INCA 2) et des limites de sécurité (UL).*

	Apport nutritionnel total journalier (INCA2)		Valeurs nutritionnelles de références		Teneur maximale estimée	
	Apport moyen	95 <sup>ème</sup> percentile	ANC <sup>27</sup>	UL (SCF)	compléments alimentaires (dose journalière)	enrichissement des aliments courants (/100 kcal)
Rétinol (µg)	704,5	2389	800/600	3000	800	0
Vitamine D (µg)	2,56	5,46	5	50	5	3
Vitamine E (mg)	11,63	22,06	12	300	30	1,5
Vitamine K (µg)			45		25	0
Vitamine B <sub>1</sub> (mg)	1,23	1,96	1,3/1,1		100	
Vitamine B <sub>2</sub> (mg)	1,87	2,94	1,6/1,5		40	
Vitamine B <sub>3</sub> (mg)	19,29	30,96	14/11	(a) 900, (b) 10	-	-
Vitamine B <sub>5</sub> (mg)	5,63	8,53	5		200	
Vitamine B <sub>6</sub> (mg)	1,74	2,76	1,8/1,5	25	1,2	5,4
Vitamine B <sub>8</sub> (µg)			50		0,9	
Vitamine B <sub>9</sub> (µg)	289,4	466,1	330/300	1000	200	30
Vitamine B <sub>12</sub> (µg)	5,81	14,54	2,4		2	
Vitamine C (mg)	92,8	194,6	110		180	9
Béta-carotène (mg)	3332,9	7307,2			7	0
Calcium (mg)	913,1	1487,5	900	2500	800	43
Magnésium (mg)	291,7	457,8	420/360		300	0
Fer (mg)	13,12	21,22	9/16		14	0
Cuivre (mg)	1,46	2,78	2/1,5	5	2	0
Iode (µg)	119,5	187,4	150	600	150	20 (c)
Zinc (mg)	10,69	17,28	12/10	25	2,25	0
Manganèse (mg)	2,92	5,11			3,5	0
Sodium (mg)	2967,4	4872,1			non justifié	
Potassium (mg)	2979,7	4416,5			1000	
Sélénium (µg)	53,7	87,3	60/50	300	50	9
Chrome (µg)			65/55		25 (d)	0
Molybdène (µg)				600	150	0
Fluor (mg)			2,5/2	7	0	non justifié (e)
Chlore (mg)					non justifié	
Phosphore (mg)	1265,3	1915,3	750		250	0
Nickel					non justifié	
Bore					non justifié	
Vanadium					non justifié	
Etain					non justifié	
Silicium					700 (f)	0

(a) Nicotinamide, (b) acide nicotinique, (c) teneur exprimée en µg/g de sel de table et/ou en µg /100 g de produits de panification, (d) sous forme de chlorure de chrome et sulfate de chrome, (e) hors denrées déjà enrichies : sel de table et gommes à mâcher, (f) sous forme de dioxyde de silicium, (-) impossible de statuer

<sup>27</sup> Les ANC sont présentés pour les hommes puis pour les femmes lorsqu'il y a une distinction.



L'Afssa tient à souligner que les niveaux d'enrichissement mentionnés dans le tableau 8 sont des doses maximales à ne pas dépasser qui ne tiennent compte que de la sécurité du consommateur sans tenir compte de l'intérêt nutritionnel d'un tel enrichissement.

En conclusion, l'Afssa rappelle que :

- cet avis a pour but d'apporter aux gestionnaires des **éléments d'éclairage**, de manière non exhaustive, au cas par cas, et des points d'identification d'alerte relatifs aux modalités de l'enrichissement prévues par le règlement (CE) n°1925/2006 ;
- la notion d'intérêt nutritionnel de l'enrichissement est essentielle : le besoin nutritionnel moyen est à considérer pour situer des **teneurs optimales** d'enrichissement et la limite de sécurité ne permet de proposer que des **teneurs maximales** d'enrichissement à ne pas atteindre ;
- il est essentiel de sauvegarder **une alimentation équilibrée et diversifiée** afin de respecter un équilibre correct entre les nutriments. Il faut éviter de remettre en cause, par l'apport trop élevé de certains nutriments, même ceux considérés comme présentant peu de risques, les équilibres physiologiques naturels, les mécanismes souvent complexes du maintien de l'homéostasie et la régulation de la composition du milieu intestinal ;
- l'enrichissement en vitamines et minéraux doit s'accompagner d'une **information du consommateur** ;
- il est indispensable **d'évaluer régulièrement l'impact en terme de santé publique** de la consommation d'aliments enrichis et de compléments alimentaires.

## 7- Annexes

**Annexe 1 : Valeurs maximales d'enrichissement et doses maximales journalières pour les compléments alimentaires proposées par les différents modèles.****Tableau 1.1 :** Quantités maximales (en mg ou µg/100kcal) calculées selon les différents modèles pour les vitamines pour les denrées alimentaires enrichies

<b>Modèles</b>	ILSI	Danemark (DFVR)	Bfr	15% AJR <sup>28</sup>
<b>Vitamines</b>				
Vitamine A totale (µg)	0	0	0	120
Bétacarotène (µg)	-	0	0	
Vitamine B <sub>1</sub> -thiamine (mg)	10	5	1,3	0,2
Vitamine B <sub>2</sub> -riboflavine (mg)	44	3	1,5	0,24
Vitamine B <sub>3</sub> -niacine (mg)	191	48	17	2,7
Vitamine B <sub>5</sub> -acide pantothénique (mg)	109	17	6	0,9
Vitamine B <sub>6</sub> -pyridoxine (mg)	5	1	1,2	0,3
Vitamine B <sub>9</sub> -acide folique (µg)	122	45	200	30
Vitamine B <sub>12</sub> (µg)	662	190	3	0,15
Vitamine C (mg)	403	84	100	9
Vitamine D (µg)	9	3	0	0,75
Vitamine E (mg)	218	32	0	1,5

**Tableau 1.2 :** Quantités maximales (en mg ou µg/100kcal) calculées selon les différents modèles pour les minéraux pour les denrées alimentaires enrichies

<b>Modèles</b>	ILSI	Danemark (DFVR)	Bfr	15% AJR
<b>Minéraux</b>				
Calcium (mg)	30	43		120
Cuivre (mg)	2	0	0	0,3
Fer (mg)	5	0	0	2,1
Iode (µg)	165	0	0	22,5
Magnésium (mg)	54	0	15	45
Manganèse (mg)	-	-	0	0,3
Phosphore (mg)	312	294	0	120
Potassium (mg)	-	-	0	300
Sélénium (µg)	47	2	0	9
Sodium (mg)	-	-	0	90
Zinc (mg)	5	0	0	1,8

<sup>28</sup> Cette hypothèse est conventionnelle et sans lien avec la réglementation.

**Tableau 1.3 :** Quantités maximales (en dose quotidienne) à prendre en compte pour les vitamines par les compléments alimentaires

<b>Vitamines</b>	<b>Modèles</b>	ERNA-EPHM	Bfr	Réglementation française arrêté 9 mai 2006
Vitamine A totale (µg)		1000*	400	800
Bétacarotène (µg)		7*	2	-
Vitamine B <sub>1</sub> -thiamine (mg)		-	4	4,2
Vitamine B <sub>2</sub> -riboflavine (mg)		-	4,5	4,8
Vitamine B <sub>3</sub> -niacine (mg)		820	17	54
Vitamine B <sub>5</sub> -acide pantothénique (mg)		-	18	18
Vitamine B <sub>6</sub> -pyridoxine (mg)		93*	5,4	2
Vitamine B <sub>9</sub> -acide folique (µg)		600	400	200
Vitamine B <sub>12</sub> (µg)		-	9*	3
Vitamine C (mg)		1750	225	180
Vitamine D (µg)		35	5	5
Vitamine E (mg)		970*	15	30

\* lorsque plusieurs valeurs étaient proposées, la plus élevée a été retenue

**Tableau 1.4 :** Quantités maximales (en dose quotidienne) à prendre en compte pour les minéraux par les compléments alimentaires

<b>Minéraux</b>	<b>Modèles</b>	ERNA-EPHM	Bfr	Réglementation française arrêté 9 mai 2006
Calcium (mg)		1500*	500	800
Cuivre (mg)		2-	0	2
Fer (mg)		20*	0	14
Iode (µg)		200*	100	150
Magnésium (mg)		250	250	300
Manganèse (mg)		2	0	3,5
Phosphore (mg)		1250	250	450
Potassium (mg)		-	500	80
Sélénium (µg)		200	30	50
Sodium (mg)		-	0	
Zinc (mg)		15	2,25	15

## **Annexe 2 : Eléments d'information complémentaires relatif à la vitamine A, le $\beta$ -carotène, l'acide folique, la vitamine C, la vitamine D, l'iode, le fluor, et le chrome.**

### **Concernant la vitamine A**

Les formules vitaminiques d'apport de la vitamine A sont le rétinol, l'acétate de rétinol, le palmitate de rétinol et le  $\beta$ -carotène.

En 2004, le rapport de l'Afssa sur l'évaluation des besoins nutritionnels des animaux en vitamines A, D et E ainsi que des risques pour la santé animale et la santé du consommateur, liés à des apports élevés chez les animaux producteurs d'aliments (2004c) rappelle notamment que : (i) les besoins nutritionnels en vitamines A pour la population française sont couverts par une alimentation équilibrée et diversifiée ; (ii) sur la base des données issues de l'enquête INCA1, il n'existe pas de groupe à risque d'insuffisance d'apport en vitamine A et (iii) la vitamine A fait partie des micronutriments pour lesquels il existe un risque de dépassement des recommandations françaises au regard de l'aspect sécuritaire, notamment chez les nourrissons et enfants en bas âge qui ont des apports moyens en vitamine A supérieurs aux ANC.

Le SCF (2002c) précise, quant à lui, qu'il conviendrait que les femmes ménopausées restreignent leur apport total à 1500  $\mu\text{g}/\text{j}$  en raison de l'accroissement du risque de fracture associé à des consommations supérieures.

Des publications confirment que la prévalence d'apports inadéquats en vitamine A totale est très faible chez les adultes français et bien moindre que pour d'autres vitamines ou minéraux (Touvier et al., 2005, de Lauzon et al., 2004) et qu'on ne peut identifier de groupes à risque de déficit en vitamine A totale dans la population française.

L'Afssa considère, à ce jour, que ces données ne remettent pas en cause les valeurs de limites de sécurité et confirme la restriction concernant les apports en vitamine A des femmes ménopausées. L'Afssa signale également que, d'après les données de consommation issues de l'enquête INCA2, 3% de la population adulte dépassent la limite de sécurité et que 13,5% des femmes ménopausées dépassent la limite de 1500  $\mu\text{g}/\text{j}$ .

### **Concernant le $\beta$ -carotène**

Les effets délétaires associés à la consommation d'une dose élevée de  $\beta$ -carotène dépendent en partie de sa forme d'apport et de l'exposition des sujets à des carcinogènes environnementaux (tabac, amiante). En effet, lors de la consommation d'aliments courants (en dehors de la prise en compte d'aliments enrichis), les seuls effets secondaires rapportés lors de l'ingestion de hautes doses de  $\beta$ -carotène concernent une coloration orangée de la peau (« carotenodermia ») (Bendich, 1988).

Cependant, les études ATBC<sup>29</sup> et CARET<sup>30</sup> rapportent qu'une supplémentation en  $\beta$ -carotène à des doses quotidiennes de 20 à 30 mg sont associés à une augmentation du risque de cancer du poumon. De plus, Touvier et ses collaborateurs ont montré que des femmes fumeuses ayant un apport élevé de  $\beta$ -carotène avaient un risque accru de cancer du poumon (Touvier et al., 2005). Dans l'étude SU.VI.MAX la consommation d'un complément dosé à 6 mg/j de  $\beta$ -carotène a augmenté les risques de cancer de la peau (mélanome) chez les femmes adultes (dans cette étude, la supplémentation consistait en un cocktail de nutriments : 120 mg de vitamine C, 30 mg de vitamine E, 6 mg de  $\beta$ -carotène, 100 mg de sélénium et 20 mg de zinc) (Herberg et al., 2007).

Il faut souligner que les mécanismes conduisant à l'augmentation de l'incidence de cancer dans ces groupes de population ne sont pas élucidés.

### **Concernant l'acide folique**

Le SCF (2000b) a établi les limites de sécurité pour l'**acide folique**, forme synthétique de la vitamine B<sub>9</sub>, à savoir 1000  $\mu\text{g}/\text{j}$  pour les adultes et précise que cette limite s'applique également aux femmes enceintes et allaitantes. Cette limite de sécurité est fondée sur l'observation de symptômes neurologiques (engourdissement et fourmillements au niveau des extrémités, mauvaise coordination, problèmes cognitifs) due à la supplémentation en **acide folique** (5 mg/j), chez les patients atteints d'anémie pernicieuse, forme d'anémie rare due à une carence en vitamine B<sub>12</sub>. En effet, la correction de l'anémie chez des sujets carencés en B<sub>12</sub> par un apport en vitamine B<sub>9</sub> augmente la probabilité d'une atteinte neurologique. Aucune limite de sécurité n'avait pu être établie

<sup>29</sup> Alpha-Tocopherol Beta-Carotene cancer prevention study.

<sup>30</sup> Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial.

pour la forme naturelle de la vitamine B<sub>9</sub> (**folates**). L'apport supplémentaire en acide folique est actuellement une réalité dans l'alimentation courante via les aliments enrichis (céréales pour petit déjeuner).

Sans préjuger des conclusions à venir de l'Aesa concernant les bénéfices et les risques de l'enrichissement en acide folique pour la population générale, l'Afssa souhaite d'ores et déjà évoquer les résultats contradictoires de récentes publications évoquant soit une réduction soit une augmentation du risque de cancer en situation d'apport élevé en vitamine B<sub>9</sub> (acide folique et/ou folates).

Une étude a montré que les personnes présentant un polymorphisme de la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR), induisant de plus faibles taux plasmatiques de folates, avaient un risque réduit de cancer du côlon (Van Guelpen et al., 2006). Dans une étude prospective portant sur 25400 femmes, l'ingestion de **folates** naturellement présents dans l'alimentation (jusqu'à 337 µg/j) ou l'ingestion d'aliments enrichis apportant jusqu'à 412 µg/j de folates, ne serait pas significativement associée à un risque de cancer du sein, alors que la supplémentation en **acide folique** à des doses supérieures à 400 µg/j augmenterait le risque relatif de cancer du sein (Stolzenberg-Solomon et al., 2006). De la même façon, dans une étude d'intervention proposant de l'**acide folique** pour la prévention des adénomes colo-rectaux, la supplémentation (1mg/j sur une durée de 3 à 8 ans) est associée à un risque augmenté de progression d'adénomes colo-rectaux, vers le stade de gros adénomes et à l'incidence d'autres cancers, notamment du cancer de la prostate (Cole et al., 2007). Ce risque pourrait être lié soit à une stimulation de la synthèse d'ADN soit à une hyperméthylation de l'ADN par le méthyl-tétrahydrofolate (produit de la réduction du méthylène-tétrahydrofolate par la MTHFR).

Par ailleurs, il est reconnu que la supplémentation en acide folique des femmes en tout début de grossesse à un effet bénéfique sur la prévention des anomalies du tube neural.

#### **Concernant la vitamine C**

Même si les effets pro-oxydants de la vitamine C décrits à ce jour méritent d'être confirmés par d'autres travaux, les données de la littérature s'accordent sur des effets pro-oxydants à partir d'apport de 500 mg/j ou des teneurs plasmatiques supérieures à 100 µM. Cette teneur plasmatique est au-dessus de celle observée après un apport de vitamine C issue de l'alimentation (à hauteur de 200 mg), à savoir 60-80 µmol/l. Ces effets pro-oxydants sont donc propres à la vitamine C apportée en complément de l'alimentation, dans la mesure où seuls des compléments peuvent permettre d'atteindre la dose de 500 mg/j et des teneurs plasmatiques de 100 µM.

L'Afssa (*avis en cours de rédaction*) précise également que :

- l'effet pro-oxydant de la vitamine C, tout comme son effet antioxydant, est tissu-spécifique ;
- la vitamine C peut indépendamment de sa propriété antioxydante avoir des effets pro-oxydants en présence ou non de fer ;
- les propriétés pro-oxydantes et antioxydantes de la vitamine C peuvent conduire à une modification de la réponse adaptative lors d'apports élevés dont les conséquences peuvent être objectivées en situation de stress sur certains tissus exposés ;
- la vitamine C pourrait libérer le fer de sites de complexation permettant de réguler son activité pro-oxydante ;
- l'interaction entre fer et vitamine C favoriserait la réaction de Fenton et la production du radical hydroxyle très réactif.

#### **Concernant la vitamine D**

L'Afssa rappelle que la vitamine D fournie par voie exogène est non seulement apportée voie alimentaire mais aussi par voie médicamenteuse pour une partie non négligeable de la population générale (prévention de la carence en vitamine D chez tous les nourrissons jusqu'à 2-5 ans, chez les femmes enceintes, chez les personnes âgées). Or les effets délétères d'apports chroniques dépassant 20-40 µg/j, sur la fonction rénale et le risque de néphrolithiase par exemple, n'ont été que très peu étudiés. De ce fait, il serait prudent de limiter les vecteurs d'enrichissement à quelques types d'aliments (lait et produits laitiers, huiles et matières grasses à tartiner, substituts de lait, ...) comme c'est le cas aujourd'hui dans la plupart des pays européens.

**Concernant le chrome**

La toxicité du chrome rapportée dans la littérature scientifique concerne essentiellement le picolinate de chrome (sel de l'acide 2-pyridine carboxylique, mieux absorbé que les autres formes). Des études *in vitro* mettent en évidence un effet clastogénique du picolinate de chrome et certains auteurs le considèrent comme un agent mutagène (Stearns et al., 2002, Whittaker et al., 2005, Coryell & Stearns, 2006). En revanche, une autre étude mesurant les dommages oxydatifs de l'ADN de kératinocytes (Hininger et al., 2007) n'a pas mis en évidence de génotoxicité.

Les études *in vivo* disponibles à ce jour n'apportent pas d'arguments démontrant un risque associé à l'exposition au picolinate de chrome chez le rongeur. Concernant le risque de génotoxicité, une récente recherche d'aberration chromosomique chez des rats recevant du picolinate de chrome (à la dose de 33, 250 ou 2000 mg/kg de poids corporel), s'est avérée négative (Komorowski et al., 2008). Une autre étude récente chez la souris a montré qu'un apport alimentaire quotidien de picolinate de chrome à hauteur de 200 mg/kg d'aliments pendant la gestation et l'allaitement, n'a entraîné aucun effet délétère sur le développement neurologique de la portée (Bailey et al., 2008).

En ce qui concerne les études de toxicité chez l'Homme, aucune n'a montré d'effet toxique du picolinate de chrome à des doses variant de 500 µg/j à 1 mg/j pendant des durées comprises entre 4 et 10 mois (Anderson et al., 1997, Cheng et al., 1999, Cefalu et al., 1999).

Les nouvelles études disponibles à ce jour semblent écarter le risque de toxicité sur le génome et le développement neurologique, dans des conditions d'apport physiologique. Cependant, compte tenu des données citées précédemment et de l'étude de Preuss et al. (2008) qui montre des effets différents du chrome en fonction de la forme d'apport, l'Afssa estime que : (i) les données ne sont pas suffisantes pour établir une limite de sécurité ; (ii) la sécurité d'une supplémentation prolongée en picolinate de chrome n'est pas établie ; (iii) l'utilisation du chrome relève davantage de la thérapeutique que de l'alimentation.

L'analyse des résultats des essais de supplémentation par le chrome trivalent fait clairement apparaître deux types de populations : (i) la population générale, où on n'observe pas de réponse à la supplémentation (Althuis et al., 2002) et (ii) les populations particulières (sujets âgés, obèses, personnes atteintes de syndrome métabolique et diabétiques de type 2) dont le statut en chrome est déficitaire et qui peuvent répondre en fonction de la forme, de la dose et de la durée de la supplémentation.

Depuis les dix dernières années, des études ont mis en évidence le rôle du chrome dans l'amélioration du contrôle glycémique et des paramètres biologiques liés, chez des sujets intolérants au glucose (Ravina et al., 1995), des diabétiques de type 1 et de type 2, et des sujets atteints de diabète gestationnel et de diabète induit par les corticostéroïdes (Anderson, 2000). Des essais d'intervention ont montré une diminution de l'insulino-résistance (Martin et al., 2006, Albarracin et al., 2008) pour des apports en picolinate de chrome de respectivement 1000 µg et 600 µg/j. Ces effets semblent être dose-dépendants et liés à la forme d'apport ; ainsi une autre étude pour laquelle le chrome était apporté sous forme de levure, à la dose de 400 µg/j et non sous forme de picolinate de chrome, n'a pas confirmé ces résultats (Kleefstra et al., 2007).

Ainsi, l'Afssa estime que l'efficacité du chrome sur l'insulino-résistance ne soit montrée que pour le picolinate de chrome et pour des formes avancées d'obésité et d'insulino-résistance sévère (Wang et al., 2007).

En revanche dans la population générale, les études ont montré que l'utilisation du chrome sous forme de picolinate pour perdre du poids (Lukaski et al., 2007) ou pour augmenter la masse musculaire n'est pas pertinente (Lukaski, 2000 ; Pittler et al., 2003).

**Concernant le fluor**

Le risque principal et le plus fréquent lié à un apport excessif de fluor par ingestion est celui de la fluorose dentaire. Elle est due à un surdosage en fluor, pendant plusieurs mois ou années, survenant lors de la période de minéralisation des dents. Ainsi, un apport excessif de fluorures au cours de la maturation de l'émail avant l'éruption des dents, entre la naissance et l'âge de 8 ans, âge auquel la formation de l'émail est achevée, peut conduire à un abaissement de la teneur en minéraux de l'émail et à une fluorose dentaire, non seulement des dents de lait, mais surtout des dents permanentes. L'incidence et la gravité de la fluorose dentaire sont dépendantes de la dose. La fluorose est irréversible et caractérisée par l'aspect tacheté de l'émail dentaire. En France, la prévalence de fluorose dentaire est estimée à environ 3% selon les enquêtes épidémiologiques.

Chez l'adulte, l'accrétion du fluor dans les os augmente la densité osseuse, mais un apport excessif (à des doses supérieures à 8 mg/j) et de façon chronique peut être responsable d'une fluorose



osseuse caractérisée par une atteinte des os, des articulations (arthropathies), et des tissus de soutien ligamentaire et tendineux. Des études ont montré que l'administration orale à visée thérapeutique de fluorures pendant plusieurs années (à partir de 0,6 mg par kg de poids corporel et par jour) chez des femmes ménopausées augmentait de manière significative le risque de fractures osseuses non vertébrales (Aesa, 2005).

En 2008, l'avis de l'Aesa relatif au monofluorophosphate de sodium rappelle que les limites de sécurité pour le fluor, déclinées en fonction de l'âge (Aesa, 2005) peuvent être dépassées dès lors qu'une supplémentation est proposée, notamment pour les enfants consommant une eau dont la teneur en fluor est de 1 mg/L. L'Aesa (2008c), à l'instar de l'Afssaps (2008), considère qu'il existe un risque de fluorose dentaire modérée à partir d'un seuil d'apport de 0,1 mg par kg de poids corporel et par jour.

L'Afssaps précise dans sa mise au point publiée en 2008 qu'à cette dose, on peut observer des perturbations métaboliques des améloblastes et des odontoblastes. L'accumulation et la méconnaissance des diverses sources d'apport de fluor (eaux de boisson, aliments, suppléments fluorés donnés notamment aux enfants en bas âge) sont à l'origine de la plupart des cas de fluorose dentaire. En conséquence, l'Afssaps recommande que toute prescription de fluor médicamenteux (gouttes/comprimés) soit précédée d'un bilan personnalisé des apports journaliers en fluor. Ainsi, en cohérence avec la position de l'Afssa concernant les conditions d'utilisation des eaux de consommation (2003b), l'Afssaps estime que la posologie recommandée en fluor est de 0,05 mg par kg de poids corporel et par jour, sans dépasser 1 mg par jour tous apports fluorés confondus, lorsque l'eau consommée a une teneur en fluor inférieure ou égale à 0,3 mg/L. Dans les régions où l'eau de distribution présente une teneur en fluor supérieure à 0,3 mg/L, aucune supplémentation n'est nécessaire.

Ces données confirment la difficulté d'une politique d'utilisation du fluor dans la prévention de la carie dentaire dans un contexte où les sources d'apport sont nombreuses.

#### **Concernant l'iode**

Dans les pays industrialisés, les produits laitiers constituent la source principale d'apport en iode. L'apport moyen est estimé à 120 µg/j.

L'avis de l'Afssa du 31 juillet 2002 relève le taux d'enrichissement de 10-15 µg/g à 15-20 µg/g du sel iodé destiné aux particuliers et à la restauration collective et hors foyer.

Pour mémoire, le rapport de l'Afssa intitulé « Evaluation de l'impact nutritionnel de l'introduction de composés iodés dans les produits agroalimentaires » indique différents éléments à prendre en compte pour corriger la déficience en iode de la population française tout en protégeant les jeunes enfants des risques de dépassement de la limite de sécurité, sans recourir à l'enrichissement systématique :

- toute proposition d'un nouvel aliment vecteur d'iode en vue d'améliorer les apports en iode au niveau de la population générale est subordonnée à une diminution de 15 à 20 % des concentrations en iode dans les produits laitiers, dont la richesse en iode expose les plus forts consommateurs et en particulier les jeunes enfants, à des risques de dépassement des limites supérieures de sécurité. Les propositions permettant d'atteindre cette condition préalable à tout enrichissement sont discutées dans le futur rapport, intitulé « Impact des pratiques en alimentation animale sur la composition des produits animaux destinés à l'homme. Cas de l'iode » (*en cours de rédaction*) ;
- un enrichissement à 20 µg d'iode par 100 g de la totalité du pain, des biscottes et de viennoiseries enrichissables en iode aurait un impact particulièrement net sur la distribution des apports alimentaires en iode dans la population. Cet enrichissement représente une diminution moyenne d'environ 50 % du risque d'inadéquation des apports en iode chez les adultes, et réduit à moins de 5 % la prévalence des apports alimentaires en iode inférieurs au besoin de base ;
- le sel alimentaire pourrait être un vecteur d'enrichissement en iode des produits de panification (pain, biscottes, viennoiseries) ;
- la concentration en iode du sel destiné à l'enrichissement en iode du pain, des biscottes et des viennoiseries est indépendante de celle du sel de table et de cuisson et sa variation est liée à l'évolution des données de consommation de ces produits.

## 8- Références bibliographiques

- Aesa (2004a) Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin C (L-Ascorbic acid, its calcium, potassium and sodium salts and L-ascorbyl-6-palmitate), *The Efsa journal*, **59**, [http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific Opinion/opinion\\_nda\\_06\\_ej59\\_vitc\\_en1\\_2.pdf](http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific%20Opinion/opinion_nda_06_ej59_vitc_en1_2.pdf).
- Aesa (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 Boron (Sodium Borate and Boric Acid), *The Efsa journal*, **80**, [http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific Opinion/opinion\\_nda08\\_ej80\\_boron\\_v2\\_en1.pdf](http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific%20Opinion/opinion_nda08_ej80_boron_v2_en1.pdf).
- Aesa (2004c) 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 Chromium.
- Aesa (2004d) 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.
- Aesa (2004e) 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 Vanadium, *The Efsa journal*, **33**, 1-22.
- Aesa (2005a) 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 Chloride, *The Efsa journal*, **210**, [http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific Opinion/nda\\_opinion\\_ej210\\_chloride\\_v2\\_en1\\_1.pdf](http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific%20Opinion/nda_opinion_ej210_chloride_v2_en1_1.pdf).
- Aesa (2005b) 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 Fluoride, *The Efsa journal*, **192**, 1-65.
- Aesa (2005c) 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 Nickel, *The Efsa journal*, **146**, 1-21.
- Aesa (2005d) 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 Sodium, *The Efsa journal*, **209**, [http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific Opinion/nda\\_opinion\\_ej209\\_sodium\\_v2\\_en1.pdf](http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific%20Opinion/nda_opinion_ej209_sodium_v2_en1.pdf).
- Aesa (2005e) 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 Tin, *The Efsa journal*, **254**, 1-25.
- Aesa (2008a) Calcium fluoride as a source of fluoride added for nutritional purposes to food supplements 1 Scientific Opinion of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food, *The EFSA Journal* **882**, 1-15.
- Aesa (2008 b) Vanadium citrate, bismaltolato oxo vanadium and bisglycinato oxo vanadium added for nutritional purposes to foods for particular nutritional uses and foods (including food supplements) intended for the general population and vanadyl sulphate, vanadium pentoxide and ammonium monovanadate added for nutritional purposes to food supplements, *The Efsa journal*, **634**, 1-15.
- Aesa (2008c) Scientific Opinion of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food related to Sodium monofluorophosphate as a source of fluoride added for nutritional purposes to food supplements, *The Efsa journal*, **886**
- Afssa (2001) Conditions pour un enrichissement satisfaisant pour la nutrition et la sécurité des consommateurs. <http://www.afssa.fr/Documents/NUT-Ra-vitaminesmineraux.pdf>.
- Afssa (2002) Rapport Sel :Evaluation et recommandations, <http://www.afssa.fr/Documents/NUT-Ra-Sel.pdf>.
- Afssa (2003a) Avis du 28 avril 2003 relatif à l'évaluation du projet d'arrêté concernant les nutriments et les substances pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires. Plus précisément, l'évaluation concerne la détermination de doses maximales pour la

- vitamine K, le fluor, le chlore, le sodium et le phosphore,  
<http://www.afssa.fr/Documents/NUT2003sa0032.pdf>.
- Afssa (2003b) Rapport du Comité d'experts spécialisé "Eaux" concernant la proposition de fixation d'une valeur limite pour le fluor dans les eaux minérales naturelles.  
<http://www.afssa.fr/Documents/EAUX-Ra-Fluor.pdf>.
- Afssa (2004a) Avis du 16 décembre 2004 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 » <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2004sa0211.pdf>.
- Afssa (2004b) Cahier des charges pour le choix d'un couple Nutriments-Aliment Vecteur.
- Afssa (2004c) Evaluation des besoins nutritionnels des animaux en vitamines A, D et E ainsi que des risques pour la santé animale et la santé du consommateur, liés à des apports élevés chez les animaux producteurs d'aliments. <http://www.afssa.fr/Documents/ALAN-Ra-vitaminesADE.pdf>.
- Afssa (2004d) Avis du 12 octobre 2004 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., <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2004sa0210.pdf>.
- Afssa (2005a) Évaluation de l'impact nutritionnel de l'introduction de composés iodés dans les produits agroalimentaires, <http://www.afssa.fr/Documents/NUT-RA-impactiode.pdf>.
- Afssa (2005b) Evaluation des risques sanitaires liés au dépassement de la limite de qualité du nickel dans les eaux destinées à la consommation humaine, *Evaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites de références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine*, **Fiche 12**, <http://www.afssa.fr/Documents/EAUX-Ra-LimitesRef.pdf>.
- Afssa (2005c) Avis du 1 décembre 2005 relatif à une demande d'évaluation relative à un projet de directive visant à compléter la liste des vitamines et minéraux pouvant être utilisés dans les compléments alimentaires : ajout du bore dans l'annexe 1 et de l'acide borique, diborate de sodium et du 5-MéthylTétraHydroFolate (5-MTHF) dans l'annexe 2 de la directive 2002/46/CE relative aux compléments alimentaires, <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2005sa0340.pdf>.
- Afssa (2006) Avis du 16 janvier 2006 relatif à l'évaluation de la sécurité et des allégations (concernant le bronzage) d'un complément alimentaire, à base d'un extrait de fougère (*Polypodium leucotomos*), de thé vert, de bêta-carotène et de magnésium, <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2004sa0314.pdf>.
- Afssa (2008a) Avis du 28 janvier 2008 relatif à l'évaluation des justificatifs concernant le dépassement des doses maximales admises par l'arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans des compléments alimentaires pour le potassium à la dose de 800 mg (élément), sous forme de bicarbonate ou citrate au lieu de la dose de 80 mg autorisée, <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2006sa0358.pdf>.
- Afssa (2008b) Avis du 1 juillet 2008 relatif à la demande d'informations générales sur la toxicité du Nickel dans la chaîne alimentaire, <http://www.afssa.fr/Documents/RCCP2007sa0245.pdf>.
- Afssa (2008c) Avis du 13 juillet 2008 relatif à l'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires: vitamine K, <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2007sa0315.pdf>.
- Afssa (2008d) Avis du 13 octobre 2008 relatif à l'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires: synthèse des travaux de simulations d'apports en vitamines et minéraux à partir de l'étude INCA 2 selon différents scénarios.
- Afssaps (2008) Utilisation du fluor dans la prévention de la carie dentaire avant l'âge de 18 ans, [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr).
- Albarracin, C. A., Fuqua, B. C., Evans, J. L. and Goldfine, I. D. (2008) Chromium picolinate and biotin combination improves glucose metabolism in treated, uncontrolled overweight to obese patients with type 2 diabetes, *Diabetes Metab Res Rev*, **24**, 41-51.
- Anderson, R. A. (2000) Chromium in the prevention and control of diabetes, *Diabetes Metab*, **26**, 22-7.

- Anderson, R. A. (1997a) Chromium as an essential nutrient for humans, *Regul Toxicol Pharmacol*, **26**, S35-41.
- Arnaud, J. (2001) *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*, Paris
- Bagchi, D., Stohs, S. J., Downs, B. W., Bagchi, M. and Preuss, H. G. (2002) Cytotoxicity and oxidative mechanisms of different forms of chromium, *Toxicology*, **180**, 5-22.
- Bailey, M. M., Boohaker, J. G., Jernigan, P. L., Townsend, M. B., Sturdivant, J., Rasco, J. F., Vincent, J. B. and Hood, R. D. (2008) Effects of Pre- and Postnatal Exposure to Chromium Picolinate or Picolinic Acid on Neurological Development in CD-1 Mice, *Biol Trace Elem Res*, **124**, 70-82.
- Bendich, A. (1988) The safety of beta-carotene, *Nutr Cancer*, **11**, 207-14.
- Cefalu, W. T., Bell-Farrow, A. D., Stegner, J., Wang, Z. Q., King, T., Morgan, T. and Terry, J. G. (1999) Effect of chromium picolinate on insulin sensitivity in vivo, *J. Trace Elem. Exp. Med.*, **12**, 71-83
- Cheng, N., Zhu, X., Shi, H., Wu, W., Chi, J., Cheng, J. and Anderson, R. A. (1999) Follow-up survey of people in China with type 2 diabetes mellitus consuming supplemental chromium, *J. Trace Elem. Exp. Med.*, **12**, 55-60.
- Cole, B. F., Baron, J. A., Sandler, R. S., Haile, R. W., Ahnen, D. J., Bresalier, R. S., McKeown-Eyssen, G., Summers, R. W., Rothstein, R. I., Burke, C. A., Snover, D. C., Church, T. R., Allen, J. I., Robertson, D. J., Beck, G. J., Bond, J. H., Byers, T., Mandel, J. S., Mott, L. A., Pearson, L. H., Barry, E. L., Rees, J. R., Marcon, N., Saibil, F., Ueland, P. M. and Greenberg, E. R. (2007) Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial, *Jama*, **297**, 2351-9.
- Coryell, V. H. and Stearns, D. M. (2006) Molecular analysis of hprt mutations induced by chromium picolinate in CHO AA8 cells, *Mutat Res*, **610**, 114-23.
- Coudray, C and Hercberg, S in Martin, A., Azaïs-Braesco, V., Bresson, J. L., Couet, C., Cynober, L., Guéguen, L., Lairon, D., Laville, M., Legrand, P., Patureau Mirand, P., Pérès, G., Potier de Courcy, G. and Vidailhet, M. (2001) *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*, Paris.
- De Lauzon, B., Volatier, J. L. and Martin, A. (2004) A Monte Carlo simulation to validate the EAR cut-point method for assessing the prevalence of nutrient inadequacy at the population level, *Public Health Nutr*, **7**, 893-900.
- Domke, A. (2004a) Use of Minerals in Foods - Toxicological and nutritional-physiological aspects, *Federal Institute for Risk Assessment (BfR)*.
- Domke, A. (2004b) Use of Vitamins in Foods - Toxicological and nutritional-physiological aspects., *Federal Institute for Risk Assessment (BfR)*.
- ERNA/EHPM (2004) Vitamin and Mineral Supplements : a risk management model.
- EVM (2002) Review of niacin.
- EVM (2003) Safe upper levels for vitamins and minerals, *Food Standard Agency*, <http://www.foodstandards.gov.uk>.
- Farrer, J. H. and Rajfer, J. (1984) Silicate urolithiasis, *J Urol*, **132**, 739-740.
- Flynn, A., Moreiras, O., Stehle, P., Fletcher, R. J., Muller, D. J. and Rolland, V. (2003) Vitamins and minerals: a model for safe addition to foods, *Eur J Nutr*, **42**, 118-30.
- FSA Comparison of upper levels set for individual nutrients by EVM and IOM where EFSA/SCF did not set tolerable upper intake levels (with focus on supplemental intake, *EVM*).
- Guégen, L. (2001) *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*, Paris
- Hercberg, S., Ezzedine, K., Guinot, C., Preziosi, P., Galan, P., Bertrais, S., Estaquio, C., Briancon, S., Favier, A., Latreille, J. and Malvy, D. (2007) Antioxidant supplementation increases the risk of skin cancers in women but not in men, *Journal of Nutrition*, **137**, 2098-2105.
- Hininger, I., Benaraba, R., Osman, M., Faure, H., Marie Roussel, A. and Anderson, R. A. (2007) Safety of trivalent chromium complexes: no evidence for DNA damage in human HaCaT keratinocytes, *Free Radic Biol Med*, **42**, 1759-65.
- IOM (2000) Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc *Food and Nutrition Board and Institute of Medicine*.
- Ishimatsu, S., Kawamoto, T., Matsuno, K. and Kodama, Y. (1995) Distribution of various nickel compounds in rat organs after oral administration, *Biol Trace Elem Res*, **49**, 43-52.
- Lukaski, H. C. (2000) Magnesium, zinc, and chromium nutrition and physical activity, *Am J Clin Nutr*, **72**, 585S-93S.



- Lukaski, H. C., Siders, W. A. and Penland, J. G. (2007) Chromium picolinate supplementation in women: effects on body weight, composition, and iron status, *Nutrition*, **23**, 187-95.
- Kleefstra, N., Houweling, S. T., Bakker, S. J., Verhoeven, S., Gans, R. O., Meyboom-de Jong, B. and Bilo, H. J. (2007) Chromium treatment has no effect in patients with type 2 diabetes in a Western population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Diabetes Care*, **30**, 1092-6.
- Komorowski, J. R., Greenberg, D. and Juturu, V. (2008) Chromium picolinate does not produce chromosome damage, *Toxicol In Vitro*, **22**, 819-26.
- 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.
- Martin, A., Azaïs-Braesco, V., Bresson, J. L., Couet, C., Cynober, L., Guéguen, L., Lairon, D., Laville, M., Legrand, P., Patureau Mirand, P., Pérès, G., Potier de Courcy, G. and Vidailhet, M. (2001) *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*, Paris.
- Martin, J., Wang, Z. Q., Zhang, X. H., Wachtel, D., Volaufova, J., Matthews, D. E. and Cefalu, W. T. (2006) Chromium picolinate supplementation attenuates body weight gain and increases insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes, *Diabetes Care*, **29**, 1826-32.
- Pittler, M. H., Stevinson, C. and Ernst, E. (2003) Chromium picolinate for reducing body weight: meta-analysis of randomized trials, *Int J Obes Relat Metab Disord*, **27**, 522-9.
- Preuss, H. G., Echard, B., Perricone, N. V., Bagchi, D., Yasmin, T. and Stohs, S. J. (2008) Comparing metabolic effects of six different commercial trivalent chromium compounds, *J Inorg Biochem*, **102**, 1986-90.
- Rasmussen, S. E., Andersen, N. L., Dragsted, L. O. and Larsen, J. C. (2006) A safe strategy for addition of vitamins and minerals to foods, *Eur J Nutr*, **45**, 123-35.
- Ravina, A., Slezak, L., Rubal, A. and Mirsky, N. (1995) Clinical use of the trace element chromium (III) in the treatment of diabetes mellitus, *J Trace Elem Exper Med*, **8**, 183-190.
- Rayssiguier, Y., Boirie, Y., Durlach, J. in Martin, A., Azaïs-Braesco, V., Bresson, J. L., Couet, C., Cynober, L., Guéguen, L., Lairon, D., Laville, M., Legrand, P., Patureau Mirand, P., Pérès, G., Potier de Courcy, G. and Vidailhet, M. (2001) *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*, Paris.
- SCF (2000a) Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of beta carotene.
- SCF (2000b) Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of folate.
- SCF (2000c) Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of manganese.
- SCF (2000d) Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of molybdenum.
- SCF (2000e) Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of vitamin B2.
- SCF (2000f) Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of vitamin B12.
- SCF (2001a) Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of biotin.
- SCF (2001b) Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of vitamin B1.
- SCF (2002a) Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of nicotinic acid and nicotinamide (niacin).
- SCF (2002b) Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of pantothenic acid.
- SCF (2002c) Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of preformed Vitamine A (retinol and retinyl esters).
- SCF (2003) Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of vitamin K.
- Stolzenberg-Solomon, R. Z., Chang, S. C., Leitzmann, M. F., Johnson, K. A., Johnson, C., Buys, S. S., Hoover, R. N. and Ziegler, R. G. (2006) Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial, *Am J Clin Nutr*, **83**, 895-904.

- Stearns, D. M., Silveira, S. M., Wolf, K. K. and Luke, A. M. (2002) Chromium(III) tris(picolate) is mutagenic at the hypoxanthine (guanine) phosphoribosyltransferase locus in Chinese hamster ovary cells, *Mutat Res*, 513, 135-42.
- SU.VI.MAX (1994) Portions alimentaires : manuel photos pour l'estimation des quantités.
- 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.
- Touvier, M., Boutron-Ruault, M. C., Volatier, J. L. and Martin, A. (2005) Efficacy and safety of regular vitamin and mineral supplement use in France: results from the ECCA study, *Int J Vitam Nutr Res*, **75**, 201-9.
- Van Guelpen, B., Hultdin, J., Johansson, I., Hallmans, G., Stenling, R., Riboli, E., Winkvist, A. and Palmqvist, R. (2006) Low folate levels may protect against colorectal cancer, *Gut*, **55**, 1461-6.
- Wang, Z. Q., Qin, J., Martin, J., Zhang, X. H., Sereda, O., Anderson, R. A., Pinsonat, P. and Cefalu, W. T. (2007) Phenotype of subjects with type 2 diabetes mellitus may determine clinical response to chromium supplementation, *Metabolism*, **56**, 1652-5.
- Whittaker, P., San, R. H., Clarke, J. J., Seifried, H. E. and Dunkel, V. C. (2005) Mutagenicity of chromium picolinate and its components in *Salmonella typhimurium* and L5178Y mouse lymphoma cells, *Food Chem Toxicol*, 43, 1619-25.
- Yousef, M. I. (2005) Protective role of ascorbic acid to enhance reproductive performance of male rabbits treated with stannous chloride, *Toxicology*, **207**, 81-9.

**La Directrice Générale  
Pascale BRIAND**