

**Rapport du groupe vitamines et minéraux sur l'enrichissement des aliments
courants en vitamines et minéraux : conditions pour un enrichissement
satisfaisant pour la nutrition et la sécurité du consommateur**

ANNEXES

Liste des annexes

Annexe 1. Membres du groupe de travail

Annexe 2. Lexique

Annexe 3. Vitamines et minéraux: estimation du statut nutritionnel en France à partir de 3 enquêtes principales

Annexe 4. Commentaires et tableau sur les limites de sécurité concernant les éléments minéraux

Annexe 5. Commentaires et tableau concernant les limites de sécurité des vitamines

Annexe 6. Note sur les résultats de l'enquête de l'OCA sur les consommateurs de compléments alimentaires

Annexe 7. Caractéristiques de l'étude de simulation OCA (9)

Annexe 8. L'étude ILSI-Europe sur l'enrichissement en micronutriments de l'alimentation en Europe (11)

Annexe 9. Sécurité des teneurs maximales d'enrichissement en micronutriments dans l'alimentation courante

Annexe 10. Analyse détaillée des teneurs optimales d'enrichissement proposés pour 6 vitamines et 3 éléments minéraux selon la méthode de simulation de l'OCA (9)

Annexe 1. Membres du groupe de travail

Experts

Geneviève Potier de Courcy
Michèle Garabédian
Gilbert Pérès

Léon Guéguen
Jean-Claude Guillard
Irène Margaritis
Pierre Valeix

Ainsi que :

Serge Hercberg
Monique Ferry
Joëlle Goudable
Jean-Louis Bresson
Bruno Lesourd
Bruno Melin

Administrations

Jean-Louis Berta (Afssa)
Isabelle Vanrullen (Afssa)
Jean-Luc Volatier (Afssa)
Joëlle Maffre (Afssa)
Dominique Baelde (DGCCRF)
Catherine Rioux (DGCCRF)
Marie Thisse (DGAL)
Philippe Verger (INRA)
Michel Chauliac (DGS)
AFSSAPS

Professions

Josée Cloutier (Kellogg's/ANIA)
Marie-Odile Gailing (Nestlé/ANIA)
Catherine Mignot (Roche/Synpa)
Azaïs-Braesco /Annie Loch (Danone/ANIA)
Brigitte Le Révérend/ André Kozlovsky (SODIAAL)
Brigitte Laurent/Anne-Marie Berthier (ANIA)
Catherine Leroy (SBA-SOPARIND)

Annexe 2. Lexique

Aliments courants et populations concernées par ces aliments

Le groupe entend par aliment courant tout aliment pouvant être mis à disposition du consommateur, dans tout commerce, et pour tout type de population :

- quel que soit l'âge (incluant les enfants à partir de 4 ans, les adultes et les personnes âgées) ;
- quelle que soit la situation physiologique (incluant, par exemple, les femmes enceintes ou encore les personnes ayant une activité physique intense) ;
- quelle que soit la typologie de consommation alimentaire, y compris régionale.

Carence

Le terme de carence est réservé aux états de déficits s'accompagnant de manifestations cliniques évidentes (1).

Déficience

Le terme de déficience (en vitamines ou minéraux) est réservé aux états de déficits objectivables uniquement sur le plan biologique, par l'utilisation de marqueurs de réserves ou permettant de mettre en évidence des conséquences fonctionnelles en rapport avec l'insuffisance des nutriments. Les états de déficience vitaminiq ue et minérale ne s'accompagnent pas de manifestations cliniques spécifiques évidentes (mais ces situations pourraient avoir des conséquences dans le déterminisme de phénomènes morbides ou altérer la qualité de la santé) (1).

Insuffisance d'apport

Les apports moyens sont inférieurs aux apports nutritionnels conseillés selon les critères décrits à l'Annexe 3, mais il n'y a pas de marqueur biologique de déficience (ou ceux-ci ont une validité discutable), ni de manifestation clinique de carence, ou bien la fiabilité des tables de composition pour le nutriment considéré n'est pas assurée, ou encore, la qualité des enquêtes épidémiologiques est insuffisante. Les insuffisances d'apport ne préjugent pas de l'existence d'une déficience ou d'une carence telles qu'elles sont définies ci-dessus.

Parts de consommation

Pour un individu donné, proportion de parts de produits enrichis consommés dans l'ensemble de sa consommation de produits enrichissables.

Teneur maximale

Quantité d'un micronutriment qui peut être ajoutée à un aliment sans entraîner de risque de sécurité pour les plus forts consommateurs (> 95^{ème} percentile).

Teneur optimale

Quantité d'un micronutriment qui peut être ajoutée à un aliment sans entraîner de risque de sécurité pour les plus forts consommateurs (> 95^{ème} percentile), **et** qui présente un intérêt nutritionnel potentiel car elle permet aux plus faibles consommateurs (< 10^{ème} percentile) d'atteindre ou de se rapprocher de l'AJR pour ce nutriment.

Annexe 3. Vitamines et minéraux: estimation du statut nutritionnel en France à partir de 3 enquêtes principales¹

Cette estimation porte sur 9 vitamines (hors vitamine D) et 5 éléments minéraux; il n'y a pas de valeur biologique pour PP, B12, Ca et Mg. Les ANC considérés sont ceux de 2001 (4)

| TRANCHE D'AGE | SEX | RISQUES DE DÉFICIENCE = médiane < 0,9 ANC et biologie ≥ 10%* | ZONE D'INCERTITUDE = médiane < 0,9 ANC et biologie < 10%** ou médiane > 0,9 ANC et biologie ≥ 10%* | STATUT SATISFAISANT = médiane > 1 ANC et / ou biologie < 10%** | APPORTS ELEVES = médiane > 1,5 ANC 95 ^{ème} perc. > 5 ANC maxima > 10 ANC ou > seuils de sécurité |
|-------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADULTES VIEILLISSANTS AUTONOMES (> 62/65 ans) | H | B1, C | B2, B6 (βcarotène), E Mg, (Zn), (Cu) | PP, B9, B12 A Ca, Fe | B12 A, rétinol, (βcarotène) (Zn) ^{oo} |
| | F | B1, B6, C Ca | B2 E Mg, (Zn), (Cu) | PP, B9, B12 A, (βcarotène) Fe | B12 A, (βcarotène) (Zn) ^{oo} |
| ADULTES ACTIFS 18-65 ans | H | Iode | B6, C (βcarotène), E Mg, (Zn), (Cu) | B1, B2, PP, B9, B12 A Ca, Fe | B12, A, rétinol, (βcarotène) Ca ^o , (Zn) ^{oo} , iode ^{ooo} |
| | F | Fe (18 à 30 ans) Ca, Iode | B6, B9 (18-30 ans), C E Mg, (Zn), (Cu) | B1, B2, PP, B9, B12 A, (βcarotène) Fe | B12 A, rétinol, (βcarotène) Ca, (Zn) ^{oo} , iode ^{ooo} |
| ADOLESCENTS 14-18 ans*** | G | E | B2, B6 Mg | B1, PP, B9, B12, C A, (βcarotène) Ca, Fe | B12 A, rétinol (Zn) ^{oo} |
| | F | E Ca, Fe | B2, B6, B9 Mg, (Cu) | B1, PP, B12, C A, (βcarotène) | B12 rétinol (Zn) ^{oo} |
| ENFANTS 6-10 ans*** | G | | B2 | B1, PP, B6, B9, B12, C A, (βcarotène), E Ca, Fe, Mg, (Cu) | B12 A, rétinol Ca ^o , (Zn) ^{oo} |
| | F | | B2 | B1, PP, B6, B9, B12, C, A, (βcarotène), E Ca, Fe, Mg | B12 rétinol Ca ^o , (Zn) ^{oo} |

La classe d'âge 10-14 ans n'a pas été prise en compte, faute de valeurs biologiques suffisantes

*: plus de 10 % de la population en dessous du seuil biologique définissant les risques élevés de déficience

** : moins de 10% de la population en dessous des seuils biologiques définissant les risques élevés de déficience

*** : la zone d'incertitude pour ces deux tranches d'âge a été estimée sur les valeurs biologiques d'une seule étude (Herberg et al., 1994) et doit être considérée avec prudence, les données alimentaires étant dans tous les cas satisfaisants mais les seuils biologiques encore discutés pour la B2 et la B6.

^o: apports > 2 ANC au 95^{ème} percentile et/ou > 4 ANC à la valeur la plus élevée;

^{oo}: apports dépassant la quantité définie par le CSHPF comme seuil de sécurité;

^{ooo}: au dessus des seuils biologiques définissant le risque d'excès (> 35-50 µg/dl).

(): entre parenthèses, les nutriments dont la teneur dans les aliments est encore incertaine ou sous-évaluée (Zn et Cu), les besoins encore mal précisés (Cu), ou les ANC estimés (βcarotène=50% des ANC en vitamine A totale).

1 : ESVITAF, 1986; Herberg et al., 1994; Costa de Carvalho et al., 1996

Annexe 4. Commentaires et tableau sur les limites de sécurité concernant les éléments minéraux

Annexe 4-a : Limites de sécurité pour les apports minéraux. Selon les ANC 2001 (Cnera-Afssa)

Léon Guéguen – 12 mars 2001

Reprise, pour chaque élément considéré, de la rubrique « Au-delà des ANC, toxicité » du chapitre 7 de l'ouvrage « Apports nutritionnels conseillés (ANC) pour la population française », Cnera-Afssa, 2001.

Justifications fournies lorsque les valeurs françaises diffèrent de celles adoptées dans le projet ILSI-Europe ce qui n'est pas le cas pour le magnésium et l'iode.

Calcium

Les nouveaux « apports adéquats » américains qui visent une rétention calcique maximale vont déjà au-delà des ANC tels qu'ils sont ici définis. Ils sont toutefois inférieurs aux 1500 mg par jour préconisés après 50 ans par certains auteurs et une conférence de consensus sur l'ostéoporose, dans le but de freiner la résorption osseuse, notamment en limitant l'hyperparathyroïdie secondaire chez les personnes âgées. Il est vrai que l'efficacité d'importants suppléments calciques (500 à 1500 mg.j-1) pour réduire la perte d'os cortical (sans effet sur l'os trabéculaire) et l'incidence des fractures a été démontrée (Chapuy et al., 1992,1994 ; Chevalley et al., 1994 ; Cummings et al., 1995 ; Recker et al., 1996 ; Cunimig et al., 1997 ; Dawson-Hugues et al., 1997 ; Meunier, 1999).

Des apports supérieurs aux ANC peuvent être légitimement prescrits de façon individuelle, mais cela relève de la thérapeutique et non de l'alimentation courante. Contrairement aux Etats-Unis où l'accès aux aliments enrichis et aux suppléments calciques est très facile, des apports aussi élevés ne peuvent être assurés en France par les régimes alimentaires usuels. Il ne serait donc pas raisonnable de conseiller de tels apports à des groupes de population dont seulement une faible frange (puisqu'il s'agit d'ANC) pourrait en tirer un éventuel bénéfice. De tels suppléments pourraient être prescrits aux sujets à haut

risque fracturaire (Riis et al., 1987 ; Prince et al., 1995 ; Reid et al., 1995 ; Kanis, 1999), dès lors que leur dépistage serait assuré par des méthodes modernes de densitométrie osseuse ou par la mesure de marqueurs biochimiques de la résorption osseuse. Il s'agirait notamment des femmes âgées qui pourraient tirer profit d'un supplément calcique (Cumming, 1990) associé à un traitement hormonal de substitution (Nilves et al., 1998).

Enfin, sachant que l'apport calcique West que l'un des facteurs de prévention de l'ostéoporose il conviendrait alors de mettre l'accent sur les autres moyens dont l'efficacité préventive est reconnue : vitamine D, traitement hormonal substitutif de la ménopause, activité physique, etc.

Les résultats récents sur l'intérêt d'un apport élevé de calcium pour diminuer la pression artérielle (McCarron et al., 1991 ; Allender et al., 1996 ; Osborne et al., 1996) et pour prévenir les cancers du côlon et de la prostate sont encore trop controversés pour qu'ils puissent justifier des apports supérieurs aux ANC, mais n'en constituent pas moins des arguments supplémentaires en faveur d'une alimentation calcique convenable.

Des apports très élevés de calcium (jusqu'à 2 g.j-1 ne semblent pas exercer d'effets défavorables chez le sujet sain (Whiting et Wood, 1997). Cependant, de tels apports prolongés peuvent conduire, chez des sujets sensibles, à une hypercalciurie et donc à une lithiase urinaire et à une néphrocalcinose, ce risque étant aggravé en cas d'hypervitaminose D. La lithiase oxalique, la plus fréquente, ne semble toutefois pas concernée puisqu'un excès de calcium, en contrecarrant l'absorption intestinale de l'acide oxalique serait un facteur protecteur (Liebman et Cho & 1997 ; Curham et al, 1997). L'hypercalciurie et l'insuffisance rénale résultant d'un très gros apport calcique (syndrome du buveurs de lait) est exceptionnelle (Whiting et Wood, 1997). Enfin, un excès de calcium alimentaire peut aussi inhiber l'absorption intestinale d'autres éléments comme le magnésium, le zinc et surtout le fer (Hallberg et al., 1992).

Il semble donc prudent de maintenir la limite de sécurité à 2 g de Ca par jour et de ne pas tolérer 2,5 g par jour comme le font les dernières recommandations américaines (Institute of Medicine, 1999).

Phosphore

La consommation de phosphore dans l'alimentation courante (voir § 5.8.) est toujours très excédentaire par rapport aux apports conseillés, le rapport Ca : P des régimes courants étant de 0,5 à 0,6. Le problème posé est donc celui du risque d'un excès absolu ou relatif de phosphore.

Comme la phosphorémie augmente de façon quasi linéaire avec la quantité de phosphore ingérée, le risque d'excès provient de l'hyperphosphorémie dont les principales conséquences sont des troubles de régulation hormonale du métabolisme calcique (en particulier par la parathormone), des calcifications ectopiques, notamment rénales, et éventuellement des interactions avec l'absorption intestinale de certains oligo-éléments.

Dans les conditions alimentaires courantes, il n'y a pratiquement pas de risque de toxicité aiguë ou chronique du phosphore (Ellinger, 1977). Ainsi, un Comité d'Experts FAO/OMS avait fixé en 1963 un niveau « inconditionnel » acceptable de phosphore à 30 mg par kg de poids, quel que soit l'apport de calcium, et un niveau « conditionnel » à 30-70 mg par kg pour les régimes normaux ou riches en calcium, soit dans les meilleures conditions près de 5g de P par jour.

Pendant, des effets secondaires éventuels d'un plus faible excès de P sur le métabolisme calcique et la minéralisation osseuse ne peuvent être négligés. Si l'apport simultané de P est favorable à la rétention osseuse de Ca en diminuant son excrétion urinaire (même si la perte endogène fécale est au i augmentée), il peut aussi à plus long terme, notamment lorsqu'il est associé à un apport insuffisant en Ca, modifier défavorablement le remodelage osseux sous l'effet d'une hyperparathyroïdie secondaire provoquée par une légère baisse de la concentration sérique en calcium ionisé. La nécessaire élimination urinaire de l'excédent de P absorbé pourrait aussi être la cause primaire de l'activation des parathyroïdes l'hypercalcémie du nourrisson recevant du lait de vache très excédentaire en P par rapport au calcium (ce qui n'est pas le eu du lait humain) est bien connue (Specker et al., 1991b).

Cette action osseuse négative d'un déséquilibre phosphocalcique (par excès de P ou en Ca) a été bien mise en évidence chez plusieurs espèces animales et est connue depuis longtemps (revues : Draper et Boit 1979; Guéguen 1982; Pointillart et Guéguen 1985 ; Calvo, 1994) Il est ainsi établi de façon incontestable qu'un excès de P, associé à un rapport Ca: P inférieur à 1, provoque une perte de masse osseuse.

Les experts du Food and Nutrition Board américain (Institute of Medicine, 1999) tirent parti de l'insuffisance des données sur l'homme, due aux difficultés de l'expérimentation humaine pour occulter la possibilité d'un effet secondaire sur l'os d'un excès de P. Deux principaux arguments ont été utilisés : d'une part cet effet n'a pas été démontré chez l'Homme et il n'est pas possible d'extrapoler les résultats obtenus chez des animaux dont les régimes sont beaucoup plus riches en P que ceux de l'Homme (en fait compte tenu de besoins très supérieurs ils le sont aussi en Ca, d'autre part même si l'hyperparathyroïdie provoquée est bien admise, ses conséquences défavorables sur l'os ne sont pas évidentes.

Pour le premier argument, les conclusions de ce rapport reposent sur des résultats obtenus sur l'Homme par la méthode des bilans dont on connaît l'imprécision lorsque le bilan est proche de zéro (deux erreurs en sens opposé sur les quantités ingérées et excrétées conduisent alors à une très forte surestimation des quantités retenues). Ainsi, une différence de bilan calcique de 20 à 30 mg par jour ne peut pas être statistiquement significative dans un essai comportant un nombre trop faible de sujets adultes, alors que ses conséquences osseuses à long terme sont très importantes (voir § 4.4.). Il en est ainsi des deux travaux cités qui ne montrent pas d'effet défavorable d'un excès de P sur l'os (Heaney et Recker 1987; Bizik et al., 1996), excès modéré (1,6 à 2,2 g.j-1) associé à un apport largement suffisant de calcium et sans augmentation de la phosphorémie. De plus, l'effet d'une surcharge en P sur l'activité parathyroïdienne ou la minéralisation osseuse a été confirmé dans plusieurs travaux sur l'Homme (Goldsmith et al., 1976 ; Bell *et al.*, 1977 ; Zemel et Linkswiler, 1981 ; Silverberg et al., 1986; Calvo et Heath, 1988 ; Calvo et al., 1988, 1990; Calvo et Park, 1996), cet effet résultant d'une augmentation de la résorption osseuse, voire d'une inactivation des premières phases de la formation osseuse (Kärkäinen et Lamberg-Allardt, 1996).

Pour le second argument, il est vrai qu'une hyperparathyroïdie peut avoir une action anabolique sur l'os. Cela a été démontré sur l'os iliaque de patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire (Charhon et al., 1982) et bien argumenté dans la revue de Dempster et al. (1993). Cependant cette action anabolique pourrait ne s'exercer que sur l'os trabéculaire (Dempster *et al.*, 1993) et ne se produirait que pour des administrations ponctuelles intermittentes de PTH par injection et non pas pour des perfusions continues (Hock et Gera, 1992 ; Hodsman et al., 1993).

Même si l'effet d'un excès de P sur la sécrétion de PTH semble indépendant des niveaux de calcium et de calcitriol (Hernandez et al., 1996), il doit être particulièrement pris en compte lorsque rapport de calcium est faible, d'autant plus que l'excès de P diminue aussi la synthèse rénale du calcitriol (Portale et al., 1989 ; Calvo et Park, 1996).

Les mécanismes de régulation de l'homéostasie calcique et de l'adaptation à des apports faibles seraient donc perturbés chez les sujets les plus sensibles, notamment les femmes postménopausées et les personnes âgées (Calvo et Park, 1996).

Les limites de sécurité adoptées aux Etats-Unis (Institute of Medicine, 1999) sont de 4 g.j⁻¹ de P pour les adultes et les adolescents et de 3 g.j⁻¹ pour les enfants et les personnes âgées. Des valeurs aussi élevées ne sont pas acceptables, d'une part parce qu'elles ne prennent pas en compte les effets osseux secondaires éventuels de l'excès relatif de P, d'autre part parce que les bases et le mode de calcul sont incohérents : apport alimentaire acceptable de 10 g.j⁻¹ chez l'adulte correspondant à la limite supérieure de la phosphorémie « normale » chez l'enfant (alors que cette limite chez l'adulte correspond à une ingestion de 3 à 3,5 g.j⁻¹ !) et facteur d'incertitude arbitraire de 2,5.

Quoi qu'il en soit, un apport alimentaire aussi élevé serait très artificiel, exposerait inutilement les personnes dont les fonctions rénales sont affaiblies et augmenterait à long terme le risque d'ostéoporose. En conséquence, Il nous semble logique et prudent de garder une limite de sécurité de 2,5g de P par jour que les régimes courants ne permettent d'ailleurs pas d'atteindre, sauf enrichissement inconsidéré ou recours abusif à des aliments traités aux polyphosphates. Il est cependant bien admis par tous que la tolérance à l'excès de P est meilleure quand rapport de calcium est suffisant notamment quand l'excès de P est dû à la consommation de produits laitiers qui apportent du calcium (Anderson, 1991 ; Bizik et al., 1996).

Fer

Si la constitution et le maintien de réserves en fer correctes paraissent souhaitables, rien ne permet d'affirmer avec certitude dans l'état actuel des connaissances que des réserves en fer maximales apportent un effet bénéfique à la santé des individus. Certaines prédispositions génétiques conduisent à une accumulation du fer dans les réserves. La cause la plus fréquente est l'hémochromatose (Brissot et Deugnier, 1993). Dans ce cas la surcharge en fer, qui est liée à une hyperabsorption digestive (Lynch « al. », 1989), apparaît même dans le cas d'une alimentation tout à fait normale. L'accumulation de fer se fait surtout dans les cellules parenchymateuses et entraîne des dommages au niveau des organes (foie, coeur pancréas ... (Salouen et al., 1992)).

Par ailleurs, l'excès de fer, particulièrement en présence de vitamine C, peut augmenter le stress oxydatif en raison de la réactivité du fer dans la production et la propagation des radicaux libres (Rehema et al., 1998). Récemment, Lund et al. (1999) ont montré que l'administration du sulfate de fer chez l'Homme augmente la capacité des selles à produire des radicaux libres qui pourraient causer des dommages importants dans le côlon. Ces derniers seraient impliqués dans l'étiologie et l'évolution de nombreuses pathologies chroniques ou aiguës, en particulier les maladies cardiovasculaires et le cancer.

La prise accidentelle de fortes doses (plus de 3 g de composés ferreux) peut être responsable d'intoxication aiguë mortelle (notamment chez l'enfant).

La dose limite de sécurité retenue par la CEDAP est de 28mg.j⁻¹ (2 fois l'AJR) (CEDAP, 1998).

Zinc

L'administration de zinc ne présente un intérêt démontré que lors d'un déficit confirmé. Ainsi, chez la femme enceinte, des études d'intervention ont montré que l'administration de zinc à une posologie variant de 15 à 90 mg.j⁻¹ pouvait diminuer le risque de complication à l'accouchement et de prématurité et augmenter le poids de naissance (Bouglé et al. 1995). De même, des doses allant de 10 à 50 mg.j⁻¹ sont cliniquement efficaces sur les fonctions immunitaires et la croissance lorsque la zincémie est basse. L'efficacité est contestable si la zincémie est normale.

L'intérêt d'une polysupplémentation au long cours à visée antioxydante dans la prévention des maladies cardiovasculaires et des cancers reste à démontrer.

Avec des doses supérieures à 50 mg.j⁻¹ de zinc apparaissent des baisses plasmatiques de la ferritine, du cuivre de la superoxyde dismutase cuivre-zinc dépendante du HDL-cholestérol ainsi qu'une augmentation des lipoperoxydes, d'où un risque accru de pathologies oxydatives. Des doses pharmacologiques ont un effet négatif sur l'immunité (Sandström, 1995). Cependant des apports plus faibles variant de 15 (Martin, 1996) à 40 (Hathcock, 1996) mg.j⁻¹ sont proposées comme limite de sécurité. Une monosupplémentation à long terme (supérieure à 30 jours) au delà de 20 mg.j⁻¹ devrait ce faire sous contrôle médical.

Cuivre

Le comité d'experts FAO/OMS (1971) a conclu que des effets délétères chez l'Homme peuvent être produits à partir de 0,5 mg de Cu par kg de poids corporel et par jour (> 35 mg.j⁻¹ chez l'adulte). Un excès de cuivre peut produire une hépatite et un ictère hémolytique grave. Cette toxicité dépend beaucoup des individus, des composants du repas et des facteurs protecteurs ou hépatotoxiques. Les effets toxiques du cuivre comme la peroxydation lipidique ou les dommages de l'ADN, sont liés directement à son rôle dans la production des radicaux libres de l'oxygène (Bremmer, 1998), bien que la superoxyde dismutase participe à leur destruction. Une étude récente a montré que l'ingestion de 3 ou de 6 mg de Cu.j⁻¹ pendant 6 semaines ne s'accompagne pas d'effets indésirables chez l'Homme (FOODCUE 1998). Les intoxications en cuivre d'origine alimentaire sont très rares dans le monde et très souvent en relation avec l'eau de boisson ou la cuisson dans des récipients en cuivre (cirrhose indienne). Les suppléments non contrôlés en oligoéléments peuvent également représenter un risque d'intoxication en cuivre.

Sélénium

En dehors d'un effet nutritionnel (correction de carence), le sélénium possède des propriétés thérapeutiques de type pharmacologique notamment en cancérologie. Des résultats prometteurs ont également été décrits en pathologie rhumatologique et cardiologique (Nève, 1993). Des doses quotidiennes d'au moins 200 µg par jour doivent alors être employées (Nève 1995).

Les apports alimentaires pouvant entraîner une toxicité sont encore moins bien définis. Jusqu'à 1000 µg par jour, l'apport de sélénium n'entraînerait pas de signe clinique d'intoxication. La DL50 par voie orale chez l'homme est estimée entre 0,5 et 1g de sélénium minéral (Nève 1995).

Une valeur maximale de 5 µg.kg⁻¹.j⁻¹ a été définie comme la dose n'induisant aucun risque d'effet délétère toute une vie durant (Levander et Whanger, 1996). Une dose limite de sécurité de 150 µg.j⁻¹ a cependant été proposée en France en utilisant un facteur de sécurité de 10 (Martin, 1996) ; cette limite est basse lorsque l'on sait que les apports journaliers de certains Européens (Finlande) sont de 100-200µg.j⁻¹.

Chrome

L'efficacité du picolinate de chrome à haute dose (1000 µg.j⁻¹) a été récemment démontrée chez le diabétique de type 2 (Anderson et al., 1997c), mais les bénéfices d'une supplémentation chez le sujet sain ne sont observés qu'en cas de statut bas en chrome : les suppléments proposés sur des allégations fausses doivent être dénoncés. Cependant l'intérêt des apports de chrome sous forme de compléments (25 à 50 µg.j⁻¹) ne doit pas pour autant être sous-estimé pour des groupes de population à statut bas tels que le sujet âgé, l'enfant malnutri ou les sujets atteints de syndrome X. Si une supplémentation sans contrôle n'apparaît pas souhaitable, en revanche la reconnaissance du chrome

comme essentiel dans la formulation de compléments nutritionnels pour de tels groupes à risque devrait être encouragée.

La toxicité du chrome III est classiquement admise comme pratiquement nulle. Le rat après 6 mois à dose élevée de picolinate ou de chlorure de chrome, ne présente pas d'anomalie sanguine ou histologique. En revanche le chrome VI est très toxique : l'intoxication chronique provoque des dermites, des néphrites, et une hépatite.

Les références citées peuvent être consultées dans la liste générale des références à la fin de l'ouvrage « Apports nutritionnels conseillés pour la population française », Cnerna-Afssa, 2001, ed. Tee & Doc, Lavoisier Paris.

Annexe 4-b : Tableau sur les limites de sécurité concernant les éléments minéraux

➤ Limites de sécurité

| | Intérêt Nutritionnel | Limite de sécurité proposée dans les ANC | Limite de sécurité déterminée par le SCF | Limite de sécurité proposée dans le document ILSI | Interactions |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ca (mg) | AJR 800 ANC 900 66% ANC 594 Intérêt <u>thérapeutique</u> individuel Groupes à risque : adolescentes et femmes après la ménopause. | ➤ 2g/j <i>issu de Whiting et Wood, 1997</i> chez les sujets sensibles, en apport prolongé, cette dose entraîne un risque d'hypercalciurie (lithiase urinaire et néphrocalcinose) | - prévu | ➤ 2,5 g/j US FNB Tolerable Upper Intake Levels Apports supplémentaires souhaitables (18% AJR/100kcal et 25% de la part de marché) | ✓ inhibition de l'absorption intestinale de Mg, Zn et Fe. Hallberg et al, 1992 Risque d'hypercalciurie augmenté en cas d'hypervitaminose D. |
| P (mg) | AJR 800 ANC 750 66% ANC 495 Consommation moyenne en France très excédentaire (de 1500 à 1600 mg/j) | ➤ 2,5 g/j Risque de toxicité aiguë très faible dans les conditions d'alimentation courante : hyperphosphorémie, calcifications atopiques, interaction avec l'absorption intestinale de certains oligo éléments. Mais risque en cas d'excès plus faible : effet secondaire sur le métabolisme calcique et la minéralisation osseuse. | - prévu | ➤ 4 g/j US FNB Tolerable Upper Intake Levels Pourrait être ajouté sans risque d'excès (18% AJR/100kcal et 25% de la part de marché) ▲ la possibilité d'un effet secondaire sur l'os d'un excès de phosphore est occultée dans l'analyse du FNB ▲ mode de calcul critiquable (Voir ANC 2001) (4) | L'effet sur la perte osseuse est favorisé en cas de déséquilibre phospho calcique par apports trop faibles de calcium. |

| | Intérêt Nutritionnel | Limite de sécurité proposée dans les ANC | Limite de sécurité déterminée par le SCF | Limite de sécurité proposée dans le document ILSI | Interactions |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Mg (mg) | <p>AJR 300</p> <p>ANC 6 mg/kg/j Soit 180 mg/j pour 60 kg</p> <p>66% ANC 118,8</p> <p>18% des hommes et 23% des femmes sont au dessous de 2/3 des ANC</p> | <p>➤ 650mg/j</p> <p>Des apports <u>pharmacologiques</u> plus importants peuvent être sans conséquence compte tenu de l'homéostasie rénale.</p> | - prévu | <p>➤ 700</p> <p>US FNB Tolerable Upper Intake Levels</p> <p>Pourrait être ajouté sans risque d'excès (18% AJR/100kcal et 25% de la part de marché)</p> | |
| Fe (mg) | <p>AJR 14</p> <p>ANC ♀ 16 ♂ 9</p> <p>66% ANC ♀ 10,5 ♂ 5,9</p> <p>Rien ne permet d'affirmer avec certitude que des réserves maximales en fer apportent un effet bénéfique à la santé.</p> | <p>➤ 28 mg/j</p> <p>CEDAP, 1998</p> <p><i>Accumulation de fer dans les réserves chez les sujets sensibles</i> Brissot et Deugnier, 1993</p> <p>Ce risque existe si l'alimentation est normale.</p> <p>Risque d'augmentation du stress oxydatif (surtout en présence de vit.C) Rehema et al, 1998</p> <p>La prise accidentelle de fortes doses (plus de 3 g de composés ferreux) peut être responsable d'intoxication aiguë mortelle (notamment chez l'enfant)</p> | - prévu | | Le risque oxydatif est augmenté en présence de Vit C |

| | Intérêt Nutritionnel | Limite de sécurité proposée dans les ANC | Limite de sécurité déterminée par le SCF | Limite de sécurité proposée dans le document ILSI | Interactions |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Zn (mg) | <p>AJR 15</p> <p>ANC¹ ROA ♀ 7 ♂ 9</p> <p>POA ♀ 12 ♂ 14</p> <p>66% ANC² ROA ♀ 4,6 ♂ 5,9</p> <p>POA ♀ 7,9 ♂ 9,2</p> <p>Intérêt démontré de l'administration de zinc <u>uniquement lorsqu'un déficit est démontré</u> : ex 1 : femme enceinte Bougle et al, 1995 ex 2 : efficacité clinique sur les fonctions immunitaires et la croissance (10-50 mg/j)</p> | <p>➤ 15 Martin, 1996</p> <p>➤ 40 Hatchcock, 1996</p> <p>Au delà de 50 mg/j : baisses plasmatiques de la ferritine, du cuivre, de la superoxyde dismutase cuivre-zinc dépendante, du HDL-cholestérol et augmentation des lipoperoxydes → Risque accru de pathologies oxidatives.</p> <p>Des doses pharmacologiques ont un effet négatif sur l'immunité Sandström, 1995</p> <p>Une monosupplémentation à long terme (> 30 j) au delà de 20 mg/j devrait se faire sous contrôle médical.</p> | - prévu | Pourrait être ajouté sans risque d'excès (18% AJR/100kcal et 25% de la part de marché) | cuivre |

¹ L'absorption intestinale du zinc varie en fonction de la composition du repas en produits d'origine animale ou végétale : ROA : repas riche en produits d'origine animale
POA : repas pauvre en produits d'origine animale

| | Intérêt Nutritionnel | Limite de sécurité proposée dans les ANC | Limite de sécurité déterminée par le SCF | Limite de sécurité proposée dans le document ILSI | Interactions |
|----------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------|
| Cu (mg) | <p>AJR -</p> <p>ANC ♀ 1,5 ♂ 2</p> <p>66% ANC ♀ 0,9 ♂ 1,3</p> | <p>➤ pas de limite fixée faute d'éléments suffisants</p> <p>Risque d'effets toxiques lié à l'effet proxydant</p> <p>✓ Effets délétères chez l'homme à partir de 0,5 mg/j/kg <i>FAO/WHO, 1971</i></p> <p>Risque d'hépatite et d'ictère hémolytique grave. Les effets toxiques (peroxydation lipidique, dommages de l'ADN) sont reliés directement à son rôle dans la production des radicaux libres de l'oxygène <i>Bremmer, 1998</i></p> <p>L'ingestion de 3 ou de 6 mg de cuivre par jour pendant 6 semaines ne s'accompagne pas d'effets indésirables chez l'homme <i>FOODCUE, 1998</i></p> | - | | zinc |

| | Intérêt Nutritionnel | Limite de sécurité proposée dans les ANC | Limite de sécurité déterminée par le SCF | Limite de sécurité proposée dans le document ILSI | Interactions |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------|
| F (mg) | <p>AJR -</p> <p>ANC ♀ 2 ♂ 2,5</p> <p>66% ANC ♀ 1,3 ♂ 1,6</p> <p>Il existe depuis 1985 une autorisation d'enrichissement du sel en fluor (250 mg/kg exprimé en ion fluorure). L'additif autorisé est KF. L'avis d'autorisation d'enrichissement en fluor de l'eau de boisson atteint 0,5 mg/l. (problème de certaines eaux minérales).</p> | <p>➤ 4.0</p> <p>Tenir compte de la fluoration de l'eau du robinet et du sel.</p> <p>Fluorose dentaire chez l'enfant consommant de l'eau contenant plus de 1,6 mg/l de fluor.</p> <p>Fluorose osseuse lorsque des doses de 10 mg/j sont utilisées pendant plus de 10 ans <i>Institute of medicine, 1999</i></p> <p>Intoxication aiguë observée à des doses supérieures à 500 mg/j.</p> | - prévu | <i>US FNB Tolerable Upper Intake Levels</i> | |

| | Intérêt Nutritionnel | Limite de sécurité proposée dans les ANC | Limite de sécurité déterminée par le SCF | Limite de sécurité proposée dans le document ILSI | Interactions |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------|
| I (µg) | <p>AJR -</p> <p>ANC 150</p> <p>66% ANC 99</p> <p>Iodation du sel : actuellement de 10 à 15 mg/kg de sel (l'augmentation à 15 à 20mg/kg est prévue et doit repasser devant le CES Nutrition dans les mois à venir. L'additif est NaI.</p> | <p>➤ 500 µg/j</p> <p><i>LiM. (1987)</i></p> <p><i>Gardner DF (1988)</i></p> <p><i>Paul T (1988)</i></p> <p><i>Chow CC (1991)</i></p> <p><i>Voir les autres références en dernière page</i></p> <p>Thyrotoxicose chez des individus présentant des anomalies fonctionnelles pré existantes</p> <p>Dans les régions en développement, l'introduction mal contrôlée du sel iodé entraîne une recrudescence d'hyperthyroïdie (maladie de Basedow)</p> <p><i>Gomo et al, 1999</i></p> <p>Potentiel carcinogène des iodates ?</p> | - prévu | 1000 µg/j | enfants |

| | Intérêt Nutritionnel | Limite de sécurité proposée dans les ANC | Limite de sécurité déterminée par le SCF | Limite de sécurité proposée dans le document ILSI | Interactions |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------|
| Se (µg) | <p>AJR -</p> <p>ANC ♀ 60 ♂ 70</p> <p>66% ANC ♀ 39,6 ♂ 46,2</p> <p>Pour la correction de carences</p> <p>Propriétés thérapeutiques pour des doses de 200 µg/j Les apports journaliers des Finlandais sont de 100-200 µg/j</p> | <p>➤ 150 µg/j Martin, 1996</p> <p>Dose n'induisant aucun risque d'effets délétères toute une vie durant : 5 µg/kg/j <i>Levander et Whanger, 1996</i></p> <p>Des neuropathies pourraient être déclenchées à des doses de 50 mg/j <i>Guilland, 1996</i></p> | <p>➤ 300 µg/j</p> <p>1-3 60 µg/j 4-6 ans 90 µg/j 7-10 ans 130 µg/j 11-14 ans 200 µg/j 15-17 ans 250 µg/j (Variation en fonction du poids) <i>SCF, 2000</i></p> <p>18% AJR/100kcal et 25% de la part de marché</p> | <p>➤ 300 µg/j <i>SCF, 2000</i></p> | |
| Cr (µg) | <p>AJR -</p> <p>ANC 50 à 70</p> <p>66% ANC 33 à 46,2</p> <p>Intérêt nutritionnel uniquement si le statut en chrome est bas</p> <p>Intérêt d'une supplémentation sous forme de compléments (25 à 50 µg/j) chez le sujet âgé, l'enfant malnutri, les</p> | <p><i>Pas de limite fixée</i></p> <p>Cr III considéré non toxique</p> | | <p><i>Pas abordé</i></p> | |

| | Intérêt Nutritionnel | Limite de sécurité proposée dans les ANC | Limite de sécurité déterminée par le SCF | Limite de sécurité proposée dans le document ILSI | Interactions |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------|
| | sujets atteints du syndrome X. | | | | |
| Na | | - | - | - | |
| K | Consommation largement excédentaire par rapport aux besoins Modérer les apports de chlorure et de sodium (6-8g/j) | - | - | - | |
| Cl | | - | - | - | |
| Mn (mg/j) | <p>AJR -</p> <p>ANC 1 à 2,5</p> <p>66% ANC 0,6 à 1,6</p> <p>Largement assurés par l'alimentation courante (2 à 9)</p> <p>Les eaux riches en manganèse (haute biodisponibilité du manganèse, plus de 2 mg/l) peuvent conduire à des effets délétères sur le SNC.</p> | <p>➤ 4,2 à 10 mg/j</p> <p><i>effets délétères possibles sur le système nerveux central Gregger, 1998</i></p> <p>Les quantités présentes dans l'alimentation permettent largement de couvrir les besoins, le dépassement présente un risque sans bénéfice potentiel pour la santé. Pas de limite chiffrée.</p> | <p><i>Pas de limite fixée</i></p> <p>Trop peu de données Neurotoxique par voie orale <i>SCF, Octobre 2000</i></p> | Pas abordé | |
| Mo (µg) | <p>AJR -</p> <p>ANC 30 à 50</p> <p>66% ANC 19,8 à 33</p> <p>Largement assurés par l'alimentation courante</p> | <p>➤ 350 µg/j</p> | <p>➤ 600 µg/j <i>SCF 2000</i></p> | Pas abordé | |

Références bibliographiques concernant les limites de sécurité de l'iode

- Backer H., Hollowell J. - Use of iodine for water disinfection: iodine toxicity and maximum recommended dose. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 679-684.
- Billica R. D., Pool S. L. - Thyroid function changes related to use of iodinated water in the U.S. space program. *Aviat Space Environ Med* 2000; 71: 1120-1125.
- Boyages S. C., Bloot A. M., Maberly G. F., Eastman C. J., Mu L., Qidong Q., Derun L., Van der Gaag R. D., Drexhage H. A. - Thyroid autoimmunity in endemic goitre caused by excessive iodine intake. *Clin Endocrinol* 1989; 31: 453-465.
- Chow C. C., Phillips D. I. W., Lazarus J. H., Parkes A. B. - Effect of low dose iodide supplementation on thyroid function in potentially susceptible subjects: are dietary iodide levels in Britain acceptable ? *Clin Endocrinol* 1991; 34: 413-416.
- Delange F., De Benoist B., Alnwick D. - Risks of iodine-induced hyperthyroidism after correction of iodine deficiency by iodized salt. *Thyroid* 1999; 9: 545-556.
- Gardner D. F., Centor R. M., Utiger R. D. - Effects of low dose oral iodide supplementation on thyroid function in normal men. *Clin Endocrinol* 1988; 28: 283-288.
- Li M., Liu D., Qu C., Zhang P., Qian Q., Zhang C., Jia Q., Wang H., Eastman C. J., Boyages S. C., Collins J. K., Jupp J. J., Maberly G. F. - Endemic goitre in central China caused by excessive iodine intake. *Lancet* 1987; 2: 257-259.
- McMonigal K. A., Braverman L. E., Dunn J. T., Stanbury J. B., Wear M. L., Hamm P. B., Sauer R. L., Billica R.D., Pool S.L.-Thyroid function changes related to use of iodinated water in the US space program. *Aviat Space Environ Med*; 71:1120-1125.
- Paul T., Meyers B., Witorsch R. J., Pino S., Chipkin S., Ingbar S. H., Braverman L. E. - The effect of small increases in dietary iodine on thyroid function in euthyroid subjects. *Metabolism* 1988; 37: 121-124.
- Pennington J. A. T. - A review of iodine toxicity reports. *J Am Diet Assoc* 1990; 90: 1571-1581.

Annexe 5. Commentaires et tableau concernant les limites de sécurité des vitamines

Annexe 5.a M Garabédian . Données utilisées pour la définition des limites de sécurité – cas des vitamines hydrosolubles.

Des signes de surcharge en vitamine D ont été trouvés après apports prolongés de 250 à 1250 µg/jour de vitamine D chez l'adulte (1) et de 112-750 µg/jour chez le nourrisson et le jeune enfant (2). A l'inverse, des apports quotidiens de 250 µg/j pendant 7 semaines chez l'adulte n'ont pas induit d'hypercalcémie ni d'hypercalciurie (3) et des doses quotidiennes de 25 à 50 µg/j semblent bien tolérées chez le nourrisson (4,5).

C'est à partir de ces données qu'ont été proposées en France les doses seuil de 25 µg/j pour l'adulte (NOAEL/ 10 ; NOAE=LOAEL=250 µg/j) et de 50 µg/j pour les nourrissons (6).

Depuis, plusieurs publications ont fait état d'intoxication par la vitamine D chez des adultes consommant des laits enrichis en vitamine D (7,8). Ces publications et d'autres ont aussi rapporté la grande variabilité entre les contenus affichés et réels de vitamine D dans les laits enrichis (7,9-11).

Par ailleurs, une publication récente montre une relation linéaire entre apports vitaminiques D pendant 8 semaines et niveau circulant des réserves en vitamine D chez L'homme adulte bien portant (11). A partir de ces résultats on peut estimer qu'un apport de 25 µg/j augmente les réserves en 25 hydroxyvitamine D de 12 ng/ml. ce seul apport suffit donc à élever au dessus du seuil de carence (10 à 13ng/ml) les réserves d'un individu ayant des réserves nulles (ne s'exposant pas au soleil et ne consommant pas d'aliments riches en Vitamine D).

Ces données incitent à la plus grande prudence quant aux limites de sécurité à adopter pour la vitamine D. Il ne paraît en particulier pas raisonnable, d'enrichir l'alimentation courante, de telle sorte qu'elle apporte plus que les doses reconnues comme étant efficaces pou prévenir et corriger une carence avérée en vitamine D chez l'enfant la femme enceinte et les personnes âgées, c'est à dire 10 à 25 µg/j.

1. Anning Sr et al The toxic effect of calciférol. Quart J Med 1948 ;17: 203-228
2. Vidailhet M Intoxication et hypersensibilité à la vitamine D, In journées Parisiennes de Pédiatrie, 1991. Médecine-Sciences Flammarion, Pâris 1991. pp77-79.
3. Berlin T et al. Studies on the relationship between vitamin D3 status and urinary excretion of calcium in healthy subjects : effects of increased levels of 25-hydroxyvitamin D3. Scand J Lab invest 1986; 46 : 723-729.
4. Fomon SJ et al. Influences of vitamin D on linear growth of normal full-term infants J Nutr 1966,88 ;345-350.
5. Garabédian M. et al. Statut vitaminique D du nourrisson vivant en France: résultats d'une enquête multicentrique chez 411 enfants bien portants de 8 à 10 mois. In : Journées Parisiennes de Pédiatrie 1991. Médecine-Sciences Flammarion Paris 1991. pp -51-57.
6. Rapport sur les limites de sécurité dans les consommations alimentaires des vitamines et minéraux (17.10.1994 et avis du CSHPF, Section alimentation et nutrition (12 septembre 1995).
7. Jacobus CH et al. Hypervitaminosis D associated with drinking milk. N Eng J Med 1992; 326 : 1173 -7.
8. Blank S et al. An outbreak of hypervitaminosis D associated with the overfortification of milk from a home-delivery dairy. Am J Public health 1995; 85 : 656-9.
9. Holick MF. The vitamin D content of fortified milk and infant formula. N Engl J Med 1992; 326 : 1178 – 81.
10. Hicks T et al Procedures used by North Caroline for vitamins A and D fortification of milk. J Dairy Sci 1996 ; 79 : 329-333.
- Faulkner H et al. A survey of vitamin A and D contents of fortified milk in Ontario. J Dairy Sci 2000; 83 : 1210 –16.
- 12 Barger-Lux MJ et al Vitamin D and its major metabolites : serum levels after graded oral dosing in healthy men. Osteoporosis Int 1998; 8 : 222 – 30.

Annexe 5.b. Données utilisées pour la définition des limites de sécurité – cas des vitamines hydrosolubles.

J-C Guillard – UFR de Médecine - Dijon

1. Cas de la thiamine

L'ingestion orale de quantités très élevées de thiamine n'entraîne pas de réactions secondaires chez l'homme. Cette absence de toxicité est sans aucun doute liée au fait que l'absorption intestinale de la thiamine se fait par un mécanisme de transport actif saturable : l'absorption maximale par cette voie est de 5 mg de thiamine/jour. La thiamine peut être absorbée par un processus de diffusion passive quand le transport actif est saturé. Cependant, ce dernier mécanisme est peu efficace.

Il est bien établi par contre que des doses élevées de thiamine administrées par voie intraveineuse, ou par voie parentérale, peuvent être à l'origine de réactions secondaires. Chez l'homme, les réactions secondaires à la thiamine sont rarement observées de nos jours du fait de la diminution des posologies utilisées. Les accidents observés lors de l'administration par voie parentérale dans les années 1940-1950 concernaient le système cardiovasculaire et le système neuromusculaire : maux de tête, faiblesse, convulsions, paralysie, vasodilatation, tachycardie, arythmie cardiaque. L'effet secondaire le plus fréquent était alors une réaction d'hypersensibilité avec choc anaphylactique.

Au total, la toxicité de la thiamine administrée per os est limitée du fait d'une absorption limitée à forte dose et de capacités de stockage faibles au niveau de l'organisme. Aucun cas de toxicité à la suite de l'ingestion per os de fortes doses de thiamine n'ayant été rapporté jusqu'à présent à notre connaissance, aucune limite de sécurité n'a été fixée pour cette vitamine.

2. Cas de la riboflavine

La toxicité de la riboflavine semble nulle chez l'homme. Les doses de riboflavine les plus importantes administrées par voie orale sont celles utilisées dans les études de Schoenen et al. (1994, 1998) et de Zempleni et al. (1996). Dans l'étude de Zempleni et al. (1996), aucun effet secondaire ne fut noté chez des sujets recevant jusqu'à 60 mg par voie orale et 11,6 mg de riboflavine par voie intraveineuse. De même, Schoenen et al. (1994) ne rapportent aucun effet secondaire chez des patients traités pour la migraine par 400 mg de riboflavine/jour pendant 3 mois. Dans une seconde étude (Schoenen et al., 1998), 55 patients souffrant de migraine reçurent soit un placebo pendant 3 mois. Deux cas de diarrhée et de polyurie furent notés dans le groupe riboflavine et un cas de crampes abdominales dans le groupe placebo. Il semble difficile de tenir compte de ces symptômes du fait de leur caractère peu spécifique. Dans le cas de la riboflavine, comme dans le cas de la thiamine, les faibles capacités d'absorption intestinale et de stockage limitent les risques de toxicité chez l'homme. De ce fait, aucune limite de sécurité ne peut être fixée pour cette vitamine. Il est cependant important de noter qu'aucun travail ayant pour principal objectif l'étude de l'innocuité de la riboflavine n'a été conduit chez l'homme.

3. Cas de la vitamine B6 (Ce cas est développé plus amplement en annexe 5-b)

La consommation d'aliments riches en vitamine B₆ n'a jamais été associée à des effets secondaires. Les effets secondaires rapportés dans la littérature médicale sont associés à la consommation de doses très élevées de pyridoxine HCl (PN,HCl) prescrites pour traiter des pathologies telles que le syndrome du canal carpien ou le syndrome prémenstruel. De telles doses ont été associées au développement d'une neuropathie sensorielle et de lésions dermatologiques (Cohen et Bendich, 1986 ; Schaumburg et Berger, 1988). La relation de cause à effet entre consommation importante de pyridoxine et neuropathie a été établie chez les animaux en 1942 (Unna et Antopol, 1940) et chez l'Homme en 1983 (Schaumburg et al., 1983).

La neuropathie sensorielle

La première observation clinique de neurotoxicité induite par la pyridoxine chez l'Homme a été publiée en 1983 par Schaumburg et al. Ces auteurs décrivent 7 adultes (5 femmes et 2 hommes) qui présentaient une

neuropathie des extrémités après avoir consommé 2000 à 6000 mg de pyridoxine/jour pendant 2 à 40 mois. Quatre d'entre eux avaient un déficit neurologique sévère et étaient incapables de marcher. Les signes et les symptômes neurologiques furent diagnostiqués de manière objective et régressèrent à l'arrêt de la prise de pyridoxine en laissant des séquelles pour deux d'entre eux. Tous avaient un signe de Lhermitte témoignant d'une atteinte des cordons postérieurs médullaires. D'autres cas de neuropathie sensorielle périphérique associées à la consommation de doses élevées de pyridoxine furent rapportés dans les années 1980 (Baer, 1984 ; Bredesen et Parry, 1984 ; de Zigher et al., 1985 ; Friedman et al., 1986). La pathogenèse de la neuropathie sensorielle périphérique et la relation dose/réponse ont été bien décrites à l'aide des modèles animaux (Phillips et al., 1978 ; Schaeppli et Krinke, 1985). L'ensemble des données indique que le risque de développer une neuropathie diminue rapidement lorsque des doses inférieures à 1 g de pyridoxine/jour sont consommées (Bernstein et Lobitz, 1998 ; Del Tredici et al., 1985).

Autres effets secondaires

Des lésions dermatologiques douloureuses et défigurantes ont été rapportées chez des individus consommant 2 à 4 g de pyridoxine/jour pendant plus d'un an (Friedman et al., 1986 ; Schaumburg et Berger, 1988). Plus récemment (Tanaka et al., 1996), une photodermatose a été notée chez un patient consommant une dose de 30 mg de pyridoxine/jour. Cependant, les données sont trop limitées pour pouvoir établir une relation dose/effet. De plus, le ou les mécanisme(s) à l'origine des dermatoses induites par la pyridoxine ne sont pas établis clairement (Schaumburg et Berger, 1988). Un phénomène de dépendance a été observé chez un nouveau-né dont la mère avait été traitée par 50 mg de pyridoxine pendant les 5 derniers mois de sa grossesse (Hunt et al., 1954). Ce nouveau-né fut atteint de convulsions qui répondirent à un traitement par la pyridoxine. Récemment enfin, un cas de rhabdomyolyse a été observé chez un nouveau né homocystinurique au bout de sept jours de traitement par 500 mg de pyridoxine/jour (Shoji et al., 1998).

Relation dose/effet et définition de la limite de sécurité

Bernstein et Lobitz (1988) traitèrent 70 patients atteints de neuropathie diabétique ou de syndrome du canal carpien par 100 à 150 mg de pyridoxine/jour pendant une durée pouvant atteindre cinq ans. Aucun effet secondaire ne fut observé chez ces patients malgré un examen neurologique rigoureux. De même, Del Tredici et al. (1985) n'observent aucun effet secondaire chez des patients traités par 100 à 300 mg de pyridoxine/jour pendant 4 mois. D'autres auteurs (Brush et al., 1985 ; Ellis et al., 1984 ; Mitawelli et al., 1984 ; Tolis et al., 1977) ne rapportent aucun effet secondaire de type neurologique chez des centaines de patients traités par des doses comprises entre 100 et 500 mg/jour. Deux publications suggèrent que la dose journalière toxique est de l'ordre de 500 mg/jour (Berger et Schaumburg, 1984 ; Schaumburg et al., 1983). Cependant, Berger et Schaumburg (1984) décrivent le cas d'une jeune femme ayant consommé 200 mg de pyridoxine/jour pendant deux ans et qui développa une neuropathie sensorielle lorsque la dose journalière administrée atteint 500 mg/jour, plusieurs équipes ont observé une neuropathie sensorielle pour des doses inférieures à 500 mg/jour. Bredesen et Parry (1984) ont rassemblé 16 patients ayant tous une neuropathie sensitive de type axonopathie provoquée par la prise de 200 mg à 5 g de PN HCl/jour. Deux patients ont eu une biopsie nerveuse montrant une dégénérescence axonale. Ces auteurs affirmèrent que les symptômes apparaissent un mois à trois ans après le début du traitement, en fonction de la dose et que lorsque la dose journalière est égale ou supérieure à 2 g, la neuropathie apparaît en moins d'un an. L'année suivante, Parry et Bredesen (1985) rapportent le cas de deux patients consommant 500 mg/jour pendant 8 ou 36 mois et d'un patient consommant 100 à 200 mg/jour et qui développèrent une neuropathie sensorielle. Deux études (Dalton 1985 ; Dalton et Dalton, 1987) apparaissent encore plus significatives et font état d'une neuropathie sensorielle chez des femmes traitées pour un syndrome prémenstruel par moins de 500 mg de pyridoxine/jour. Dans une lettre à l'éditeur, Dalton (1985) rapporte une neuropathie sensorielle (caractérisée par une hyperesthésie, des fasciculations, des engourdissements, des paresthésies, une ataxie) chez 40% des femmes (n = 58) traitées par des doses comprises entre 50 et 300 mg de pyridoxine/jour. Dans une publication ultérieure (Dalton et Dalton, 1987), il apparaît que parmi 173 femmes traitées pour un syndrome prémenstruel par 50 à 500 mg de pyridoxine/jour, 103 (soit 60 %) développèrent des symptômes neurologiques. Les posologies étaient comparables chez les femmes avec neuropathie (117 ± 92 mg/j) et celles sans neuropathie (116 ± 66 mg/j). Ce qui différenciait le groupe « neuropathie » était le temps d'exposition et la dose totale absorbée. Cette étude permettait de conclure qu'une neuropathie pouvait être

repérée avec seulement 50 mg/j ce qui était le cas de 20 % des neuropathies repérées. L'amélioration a été obtenue en 3 mois après le sevrage et la guérison en 6 mois pour toutes les patientes.

Un apport supérieur ou égal à 50 mg PN-HCl/jour semble donc être potentiellement neurotoxique. On peut donc admettre que la LOAEL est de l'ordre de 50 mg/jour chez la femme ; peut-être plus chez l'homme. En utilisant un facteur de sécurité de 10, la dose-seuil de sécurité est donc égale à 5 mg/jour. Le Scientific Committee on Food a fixé l'apport maximal tolérable (tolerable upper intake level) à 25 mg/jour en se basant sur l'apport moyen des femmes atteintes de neuropathie soit environ 100 mg/jour et en appliquant un facteur de sécurité de 4 (2 pour tenir compte du fait que les effets s'observent à long terme et 2 pour tenir compte des approximations dont souffre cette étude). Aux Etats-Unis, le Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine (FNB, 1998) a considéré que le NOAEL est égal à 200 mg/jour en se basant sur deux études (Bernstein et Lobitz, 1998 ; Del Tridici et al., 1985) et a fixé la limite supérieure à 100 mg/jour en choisissant un facteur de sécurité égal à 2.

4. Cas de la niacine

Les données concernant l'absorption intestinale de la niacine sont en nombre limité. Chez l'homme, 85 % d'une dose unique de 3 g de niacine furent retrouvés dans les urines. Les capacités d'absorption de l'intestin ne semblent donc pas limitées.

Effets vasodilatateurs :

L'ingestion per os de doses pharmacologiques de niacine peut entraîner une vasodilatation. L'acide nicotinique (ce n'est pas le cas du nicotinamide) stimule la libération locale d'histamine. Il possède de ce fait une action vasodilatatrice sur les capillaires. Une réaction de flush est notée pour une dose aussi basse que 30 mg (Estep et al., 1977 ; Henkin et al., 1990 ; McKenney et al., 1994).

Effets gastro-intestinaux :

La niacine pourrait exercer des effets délétères sur le tube digestif. Dans l'étude du Groupe de Recherche sur les Maladies Coronariennes, 13,9 % des sujets souffraient de gastralgie, 8,5 % de nausée et 4,6 % de diarrhée (The Coronary Drug Project Research Group, 1975). De même, 30 à 50 % des sujets de cette étude avaient des transaminases et des phosphatases alcalines sériques élevées. Une telle augmentation de ces activités enzymatiques atteste de l'hépatotoxicité de la niacine. Des nausées, des vomissements et une hépatotoxicité sont généralement observés pour des apports de 3 g de nicotinamide/jour (Rader et al., 1992) et de 1,5 g d'acide nicotinique/jour (McKenney et al., 1994).

La niacine à haute dose a aussi des effets secondaires au niveau rénal, cardiaque et au niveau de la peau.

Dose-seuil de sécurité

L'hépatotoxicité de la niacine est un fait établi : 30 à 50 % des personnes traitées avec 3g/j pendant plusieurs années présentent des signes biologiques d'atteinte hépatique. L'observation d'un ictère sévère après une prise de 750 mg/j est la seule information qui permette d'établir une LOAEL. En appliquant un facteur de sécurité de 10, la dose-seuil de sécurité serait de 75 mg/j.

Les manifestations cutanées sont aussi d'observation courante ; la moins gênante d'entre elles, l'érythème, peut s'observer à partir de 50-100 mg/jour. En appliquant un facteur de sécurité de 10, la dose-seuil de sécurité serait de 5 mg/jour et se situerait à l'intérieur des apports nutritionnels conseillés. Utiliser un facteur de 3 fixerait la dose-seuil de sécurité à 33 mg/j (soit environ deux fois les A.N.C.). Compte tenu de l'incertitude concernant les atteintes hépatiques, cette dose-seuil correspondant à environ deux fois les A.N.C. (14 mg/j) est, en l'état actuel, la plus justifiée : elle correspond au 1/100 de la dose (3 g/j) pour laquelle on a de nombreuses informations sur les effets secondaires.

5. Cas de l'acide folique

Aucun effet secondaire n'a été associé à la consommation de doses importantes de folates alimentaires (Butterworth et Tamura, 1989). Des effets secondaires ne sont notés que lors de l'ingestion de doses élevées d'acide folique (acide péroylglutamique).

L'absorption intestinale de l'acide folique a lieu par un mécanisme de transport actif pour les doses proches des A.N.C. et par un mécanisme de diffusion passive pour les doses élevées. L'acide folique est métabolisé dans la muqueuse intestinale en 5-méthyl tétrahydrofolate, la principale forme circulante dans le plasma et pouvant être captée par les cellules de l'organisme. Cette étape d'activation de l'acide folique pourrait en fait limiter les effets secondaires des doses élevées d'acide folique, qui sont éliminées par voie urinaire sans avoir été activées en 5-méthyl tétrahydrofolate. De fait, la toxicité de l'acide folique est faible.

L'acide folique à doses élevées pourrait être neurotoxique. La neurotoxicité des folates serait due à l'acide 5-méthyltétrahydrofolique (5-CH₃-H₄PteGlu), la principale forme de transport de l'acide folique. En accord avec cette hypothèse, l'augmentation de 5-CH₃-H₄PteGlu, qui est observée dans la déficience en vitamine B₁₂, aurait un effet délétère sur le système nerveux central et pourrait rendre compte des atteintes neurologiques observées chez les malades atteints d'anémie pernicieuse (Ruck et al., 1980). Au plan expérimental, une relation entre acide folique et épilepsie a été établie. Des symptômes d'épilepsie peuvent être évoqués chez les rats recevant par voie intraveineuse des doses de 25-200 nmol (10 à 100 mg) (Tremblay et al., 1984). Au plan clinique, de larges doses d'acide folique augmentent la fréquence des crises d'épilepsie chez les malades traités par les antiépileptiques (Miller et al., 1982). Dans une étude (Chien et al., 1975) conduite chez des patients épileptiques traités par des agents anticonvulsivants, il est apparu que certains sujets étaient sensibles à des doses d'acide folique de l'ordre de 7 mg administrées par voie intraveineuse, alors que chez d'autres sujets la perfusion i.v. de 75 mg d'acide folique était sans effet. Il est intéressant de noter qu'in vitro, soit sur les cellules isolées, soit sur les tissus isolés, l'acide folique est apparu comme neuroexcitateur.

Un apport excessif en acide folique (5 mg/j) per os peut masquer les signes hématologiques d'une anémie mégaloblastique due à une carence en vitamine B₁₂. Ceci est un problème sérieux, car la détérioration neurologique peut progresser malgré un bilan hématologique normal et l'atteinte peut devenir irréversible (Schwartz et al., 1950 ; Editorial, 1947).

Enfin, quelques études suggèrent qu'une supplémentation par l'acide folique peut inhiber l'absorption intestinale du zinc (Milne et al., 1984 ; Mukherjee et al., 1984 ; Simmer et al., 1987). Ces observations cliniques ne furent pas confirmées par la suite sur le plan expérimental aussi bien chez l'homme que chez le rat. C'est ainsi que récemment une étude en double aveugle ne mit en évidence aucune différence au niveau des teneurs plasmatique et érythrocytaire de zinc entre le groupe supplémenté (10 mg d'acide folique/jour pendant 6 mois) et le groupe placebo (Butterworth Jr et al., 1988). De même, Krebs et al. (1988) montrèrent que l'administration de 30 mg d'acide folique n'altère pas l'absorption intestinale d'un isotope stable du zinc (Zn).

L'ensemble des données indiquent que l'acide folique (synthétique) lorsqu'il est ingéré en quantité importante peut être à l'origine d'effets secondaires. Les données obtenues chez l'animal ou in vitro mettent en évidence que l'acide folique est neurotoxique et épileptogène à des doses égales à 10 mg. Les données obtenues ne permettent pas de conclure quant à la neurotoxicité de l'acide folique chez l'homme. De ce fait, la limite de sécurité a été fixée en considérant qu'une dose de 5 mg d'acide folique peut masquer les signes hématologiques et favoriser la progression des symptômes neurologiques chez les personnes carencées en vitamine B₁₂. En appliquant un facteur de sécurité égal à 5, la limite supérieure a été fixée à 1 mg/jour.

6. Cas de la biotine

La toxicité de la biotine n'a jamais été rapportée chez l'homme. Elle doit être en tout cas très faible, car les enfants atteints d'un déficit enzymatique congénital curable par la biotine, tolèrent des injections de 10 mg/jour pendant plusieurs mois. De ce fait, la toxicité de la biotine semble nulle et aucune limite de sécurité n'a été fixée pour cette vitamine.

7. Cas de l'acide pantothénique

Les animaux tolèrent des doses de 200 mg/kg/j pendant de longues périodes. Des doses de l'ordre de 10 g/jour sont à l'origine de troubles intestinaux, voire de diarrhée. La DL₅₀ est de 2,5 g/kg chez la souris et de 3,5 g/kg chez le rat. Chez l'homme, aucune réaction secondaire n'a été notée lors de l'administration de doses élevées d'acide pantothénique. De ce fait, aucune limite de sécurité n'a été fixée pour cette vitamine.

8. Cas de la vitamine B12

L'absorption de la vitamine B₁₂ au niveau de l'iléon met en jeu un mécanisme de diffusion passive et un mécanisme de fixation sur un récepteur spécifique après avoir formé un complexe avec le facteur intrinsèque. La diffusion passive n'intervient que pour les doses comprises entre 10 et 1000 µg. La quantité maximale pouvant être absorbée est égale à 1,5 µg. L'absorption passive de la vitamine B₁₂ est très peu efficace (seulement 1 à 5 % de la dose ingérée sont absorbés). Cependant, lorsque les doses ingérées sont > 100 µg, la quantité absorbée est égale ou supérieure à celle pouvant être absorbée par le mécanisme dépendant du facteur intrinsèque.

L'absorption de cette vitamine semble donc très régulée aux doses < 10 µg (soit 4 fois les A.N.C. pour cette vitamine) et limitée pour les doses > 100 µg. La toxicité de la vitamine B₁₂ est extrêmement faible, comme l'indique l'expérimentation animale. C'est ainsi que les animaux tolèrent sans développer de réactions secondaires des doses de l'ordre du g/kg. Des doses élevées (2 mg/kg) n'ont pas d'effet sur le fonctionnement du système nerveux central ainsi que le montre une expérimentation neurophysiologique chez le chat (Holm et al., 1974). Chez l'homme, quelque cas rares de réaction allergique ou de choc anaphylactique ont été rapportés dans la littérature (Faivre et al., 1975).

9. Cas de la vitamine C

La tolérance de l'homme à l'acide ascorbique est mal connue. Les mécanismes physiologiques contrôlant l'absorption de l'acide ascorbique, les teneurs tissulaires, le métabolisme, l'élimination rénale de cette vitamine suggèrent cependant que, si des doses importantes sont ingérées, la vitamine C ne s'accumule pas dans l'organisme.

Des quantités importantes de vitamine C pourraient donc être ingérées chaque jour et être bien tolérées : 15 à 30 g/jour d'après Wintermeyer (1981), 15 g/jour par voie orale pendant plusieurs mois d'après White (1981) et 100 g/jour par voie orale d'après Pauling (1981). Une « dose-limite de sécurité » (c'est-à-dire la quantité de vitamine C pouvant être consommée l'espace d'une vie sans effet sur la santé) a été proposée par Wintermeyer (1981) : 15 mg/kg chez l'homme. Soit pour un homme de 70 kg, 1050 mg/jour. S'il y a très peu de données dans la littérature permettant de dire que des doses allant jusqu'à un gramme/jour pendant des semaines vont conduire à une toxicité, la toxicité de doses plus élevées a cependant été évoquée. Les craintes formulées ont été nombreuses et variées : lithiase urinaire, interaction avec les ions métalliques et la vitamine B₁₂, pouvoir mutagène, toxicité fœtale, effet prooxydant, etc.

L'acide ascorbique a fortes doses peut-il être générateur de lithiase urinaire ? On peut le craindre du fait du métabolisme de la vitamine C. L'urine est la principale voie d'excrétion de l'acide ascorbique chez l'homme, et l'acide oxalique est un de ses principaux métabolites. L'absorption de fortes doses de vitamine C peut donc augmenter l'oxalurie physiologique dans des proportions susceptibles d'entraîner une précipitation et une lithiase urinaire. En présence de doses faibles d'acide ascorbique, 35 à 50 % de l'excrétion urinaire d'oxalate proviennent du métabolisme de la vitamine C. Les études sur l'excrétion d'acide oxalique après ingestion de doses de quelques grammes/jour ont abouti à des conclusions discordantes. Malgré l'absence de cohérence dans les conditions expérimentales, et parfois le manque de spécificité des méthodes de dosage de l'acide oxalique utilisées, il apparaît clairement que l'augmentation de l'oxalurie est faible même en présence de doses de plusieurs grammes de vitamine C/jour et qu'elle n'est pas proportionnelle à la dose de vitamine C ingérée. Chez les sujets ayant des antécédents de lithiase urinaire, une augmentation de l'oxalurie a été notée chez quelques individus seulement (Briggs, 1976). Dans une autre étude (Butz, Kohlbecker, 1980) portant sur 41 lithiasiques, la prise de 1 g/jour d'acide ascorbique pendant 5 jours n'a augmenté l'oxalurie que de 17 à 22 mg/j. Au total, il apparaît donc que le métabolisme de l'acide ascorbique contribue à l'excrétion urinaire de l'acide oxalique et que, même avec de fortes doses de vitamine C (> 1 g/jour), l'excrétion n'excède pas la valeur d'oxalate considérée comme critique dans la

formation des calculs. Néanmoins, il peut être recommandé d'évaluer les risques d'hyperoxalurie chez les sujets lithiasiques et consommant des doses élevées de vitamine C.

L'excrétion urinaire de l'acide urique ne semble pas modifiée lors de l'ingestion de doses d'acide ascorbique supérieures à 1 g. L'acide ascorbique et l'acide urique étant réabsorbés selon un mécanisme actif faisant intervenir un « transporteur » commun, il apparaît logique de penser que l'acide ascorbique à haute dose augmente l'excrétion urinaire de l'acide urique. Une augmentation de l'uricosurie n'a pas été observée pour une dose orale aiguë < 2 g, mais a été mise en évidence pour des doses uniques > 4 g (Stein et al., 1976). L'hyperuricosurie et l'acidification de l'urine par la vitamine C pourraient favoriser la précipitation des urates et, secondairement, une lithiase rénale (Stein et al., 1976).

Sur la base d'études in vitro, Herbert et Jacob (1974) rapportent que des doses importantes de vitamine C détruisent la vitamine B₁₂ contenue dans les aliments ingérés simultanément. Ces observations semblent plutôt résulter de problèmes méthodologiques et n'ont pas été confirmées par la suite.

La vitamine C pourrait interférer au niveau du métabolisme des électrolytes et des ions métalliques. C'est ainsi que la vitamine C interfère avec l'absorption du cuivre. Chez le cobaye, l'administration de 25 mg d'acide ascorbique/kg/jour réduit de 30 à 60 % la concentration de cuivre hépatique ; cet effet pourrait être dû à une diminution de la liaison du cuivre à la métallothionéine. La vitamine C stimule l'absorption du fer non-héminique. Cook et al. (1984) étudièrent les effets d'une supplémentation par 2 g d'acide ascorbique/j (1 g à chaque repas principal) sur le métabolisme du fer ; ils ne mirent en évidence aucune augmentation de la ferritinémie, que ce soit après 4 mois ou 24 mois de supplémentation. Ils conclurent que des mécanismes régulateurs devaient contrebalancer l'augmentation de l'absorption intestinale du fer non-héminique induite par l'acide ascorbique. Cependant, il n'est pas certain que de hautes doses de vitamine C ne puissent pas poser des problèmes chez les malades atteints d'hémochromatose, ou de thalassémie, ou d'anémie sidérolastique.

De nombreux effets cliniques indésirables de l'acide ascorbique à forte dose ont été cités. Il ne s'agit là le plus souvent que d'observations ayant un caractère anecdotique. Les réactions aux mégadoses les plus communes sont les troubles intestinaux : diarrhées, nausées, crampes abdominales. Ces troubles pourraient être liés à un effet osmotique direct de la vitamine C sur l'intestin. Cependant, une étude contrôlée à la dose de 10 g/jour chez des cancéreux en phase avancée, a montré une distribution identique des cas de diarrhée chez les sujets traités et chez ceux ayant reçu un placebo. De même, de nombreux autres effets cliniques indésirables tels que la potentialisation de l'ulcère gastroduodéal ou de la thrombose vasculaire par la vitamine C ne reposent que sur des observations isolées, où les coïncidences pourraient jouer un rôle majeur. La mention d'un éventuel risque de carence secondaire à la cessation brusque de fortes doses d'acide ascorbique a été rapportée par quelques auteurs (Cochrane, 1965 ; Rhead et Schrauzer, 1971) mais n'a reçu aucun appui expérimental jusqu'à présent.

Quant à l'effet pro-oxydant de la vitamine C les études récentes de Podmore et al. (1998) et de Rehman et al. (1998) ne permettent pas de préciser si l'acide ascorbique à la dose de 500 mg/jour peut avoir des effets délétères sur l'ADN (Halliwell, 1999).

Dose-seuil de sécurité

La dose de 15 mg/kg/j (soit 1 g/j pour un adulte) proposée par Wintermeyer, en accord avec les données de la littérature, peut être proposée.

Une limite de sécurité de 1 g/jour peut être fixée en se référant aux troubles gastro-intestinaux (diarrhée, etc.) qui sont notés pour des doses au moins égales à 5 g/jour en appliquant un facteur de sécurité égal à 5. Il est intéressant de noter que la consommation régulière de suppléments contenant de la vitamine C a été associée à un développement plus rapide de l'athérosclérose : chez les sujets consommant plus de 500 mg de vitamine C sous forme de supplément, l'épaisseur intima-média des artères carotides augmentait 2,7 fois plus que chez les sujets ne consommant pas de suppléments contenant de la vitamine C (Anonyme, 2000).

Références bibliographiques

- Anonyme (2000) Supplemental vitamin C may hasten atherosclerosis. *Geriatrics*, 5 : 15-16.
- Baer RL (1984) Cutaneous skin changes probably due to pyridoxine abuse. *J Am Acad Derm* 10 : 527-528.
- Berger A, Schaumberg HH (1984) More on neuropathy from pyridoxine abuse. *N Engl J Med* 311 : 986-7
- Berstein AL, Lobitz CS (1988) A clinical and electrophysiologic study of the treatment of painful diabetic neuropathies with pyridoxine. In : *Clinical and Physiological Applications of Vitamin B6*. Alan R Liss Inc : 415-423
- Bredesen D, Parry G (1984) Pyridoxine neuropathy. *Neurology* 34 sup.1 :136
- Briggs MH (1976) Letter : vitamin C – induced hyperoxaluria. *Lancet* 1 :154
- Brush MG, Perry M (1985) Pyridoxine and the premenstrual syndrome. *Lancet* i : 1399
- Butterworth CE, Hatch K, Cole P, Sauberlich He, Tamura T, Cornwell PE, Soong SJ (1988) Zinc concentration in plasma and erythrocytes of subjects receiving folic acid supplementation. *Am J Clin Nutr* 47 : 484-86
- Butterworth CE, Tamura T (1989) Folic acid safety and toxicity : a brief review. *Am J Clin Nutr* 50 : 353-58
- Butz M, Hoffmann H, Kohlbecker G (1980) Dietary influence on serum and urinary oxalate in healthy subjects and oxalate formers. *Urol Int* 35 : 309-315.
- Chien LT, Krumdieck CL, Scott CW, Butterworth CE (1975) Harmful effects of megadoses of vitamins : electroencephalogram abnormalities and seizures induced by intravenous folate in drug-treated epileptics. *Am J Clin Nutr* 28 : 51-58
- Cochran WA (1965) Overnutrition in prenatal and neonatal life : a problem ? *Can Med Assoc J* 93 : 893-899
- Cohen M, Bendich A (1986) Safety of pyridoxine – A review of human and animal studies. *Tox Letts* 34 : 129-39
- Cook JD, Watson SS, Simpson KH, Lipschitz DA, Skikne BS (1984) The effect of high ascorbic supplementation on body iron stores. *Blood* 64 : 721-726.
- Dalton K (1985) Pyridoxine overdose in premenstrual syndrome. *Lancet* 1168-69
- Dalton K, Dalton MJT (1987) Characteristics of pyridoxine overdose neuropathy syndrome. *Acta Neurol Scand* 76 : 8-11
- Dalton TA, Berry RS (1992) Hepatotoxicity associated with sustained-release niacin. *Am J Med* 93 : 102-104
- Del Tredici AM, Bernstein AL, Chinn K (1985) Carpal tunnel syndrome and vitamin B6 therapy. In : Reynolds RD, Leklem JE, eds. *Vitamin B6 : its role in Health and Disease. Current topics in Nutrition and Disease*. New York, NY : Alan R. Liss.
- De Zegher F, Przyrembel H, Chalmers RA, Wolff ED, Huijmans JGM (1985) Successful treatment of infantile type 1 primary hyperoxaluria complicated by pyridoxine toxicity. *The Lancet*, 2 : 392-393.
- Editorial. (1947) *N Engl J Med* 237 : 713.
- Ellis J, Folkers K, Watanabe T, Kaji M, Saji S, Caldwell JW, Temple CA, Wood FS (1979) Clinical results of a cross-over treatment with pyridoxine and placebo of the carpal tunnel syndrome. *Am J Clin Nutr*, 32 : 2040-2046.
- Estep DL, Gay GR, Rappolt RT Sr. (1977) Preliminary report of the effects of propranolol HCl on the discomfort caused by niacin. *Clin Toxicol* 11 : 325-28
- Faivre M, Saif N, Barral C (1975) *Lyon Médical* 233 : 987.
- Friedman MA, Resnick JS, Baer RL (1986). Subepidermal vesicular dermatosis and sensory peripheral neuropathy caused by pyridoxine abuse. *J Am Acad Dermatol* 14 : 915-917.
- Halliwell B (1999) Vitamin C : poison, prophylactic or panacea ? *TIBS* 24 : 255-259.

- Henkin Y, Johnson KC, Segrest JP (1990) Rechallenge with crystalline niacin after drug-induced hepatitis from sustained-release niacin. *J Am Med Assoc* 264 : 241-243.
- Herbert V, Jacob EJ (1974) Destruction of vitamin B12 by ascorbic acid. *J Am Med Assoc* 230 : 241-242.
- Holm E, Krämer W, Kurtz B, Fischer B (1974) Neurophysiological findings in cats with large doses of hydroxycobalamin. *Arzneim Forschung* 24 : 1289-1290.
- Krebs NF, Hambidge KM, Hagerman RJ et al. (1988) *Am J Clin Nutr* 47 : 783 (abstract)
- McKenney JM, Proctor JD, Harris S, Chinchili VM (1994) A comparison of the efficacy and toxic effects of sustained-vs immediate-release niacin in hypercholesterolemic patients. *J Am Med Assoc* 271 : 672-677.
- Miller DR, Hayes KC (1982) In : *Hathcock JN ed. Nutritional Toxicology, vol 1, Academic Press, New York* p 81
- Milne DB, Canfield WK, Mahalkho JR, Sandstead HH. (1984) Effect of oral folic acid supplements on zinc, copper, and iron absorption and excretion. *Am J Clin Nutr* 39 : 535-539.
- Mitwalli A, Blair G, Oreopoulos DG (1984) Safety of intermediate doses of pyridoxine. *Can Med Assoc J* 131 : 14.
- Mukherjee MD, Sanstead HH, Ratnaparkhi WV, Johnson LK, Milne DB, Stelling HJ (1984) Maternal zinc, iron, folic acid and protein nutriture and outcome of human pregnancy. *Am J Clin Nutr* 40 : 496-507.
- Parry GJ, Bredesen DE (1985) Sensory neuropathy with low-dose pyridoxine. *Neurol* 35 : 1466-68
- Pauling L (1981) Vitamin C prophylaxis for posttransfusion hepatitis. *Am J Clin Nutr* 34 : 1978-1980.
- Phillips WE, Mills JH, Charbonneau SM, Tryphonas L, Hatina GV, Zawidzka Z, Bryce FR, Munro IC (1978) Subacute toxicity of pyridoxine hydrochloride in the beagle dog. *Toxicol Appl Pharmacol* 44 : 323-333.
- Rader JI, Calvert RJ, Hathcock JN (1992) Hepatic toxicity of unmodified and time-release preparations of niacin. *Am J Med* 92 : 77-81
- Rhead WJ, Schrauzer GN (1971) Risk of long-term ascorbic acid overdosage. *Nutr Rev* 29 : 262-263.
- Ruck A, Kramer S, Metz J, Brennan MJW. (1980) Methyltetrahydrofolate is a potent and selective agent of kainic acid receptors. *Nature* 287 : 852-853.
- Schaeppi U, Krinke G (1985) Differential vulnerability of 3 rapidly conducting somatosensory pathways in the dog with vitamin B6 neuropathy. *Agents Actions* 16 : 567-579.
- Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, Vick N, Rasmus S, Pleasure D, Brown MJ (1983) Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. *N Engl J Med* 309 : 445-448.
- Schaumburg HH, Berger A (1988) Pyridoxine neurotoxicity. In : *Clinical and Physiological Applications of Vitamin B6*. New York, NY : Alan R. Liss.
- Schoenen J, Jacqy J, Lenaerts M (1998) Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 50 : 466-470.
- Schoenen J, Lenaerts M, Bastings E (1994) High-dose riboflavin as a prophylactic treatment of migraine : results of an open pilot study. *Cephalalgia* 14 : 328-329.
- Schwartz SO, Kaplan SR, Armstrong BE (1950) The long-term evaluation of folic acid in the treatment of pernicious anemia. *J Lab Clin Med* 35 : 894-898.
- Simmer K, Iles CA, James C, Thompson RP (1987) Are iron-folate supplements harmful ? *Am J Clin Nutr* 45 : 122-125.
- Shoji Y, Takahashi T, Sato W, Shoji Y, Takada G (1998) Acute-life threatening event with rhabdomyolysis after starting on high-dose pyridoxine therapy in an infant with homocystinuria. *J Inher Metab Dis* 21 : 439-440.
- Stein HB, Hasan A, Fox IH. (1976) Ascorbic acid-induced uricosuria. *Ann Intern Med* 84 : 385-338.

Tanaka M, Niizeki H, Shimizu S, Miyakawa S (1996) Photoallergic eruption due to pyridoxine hydrochloride. *J Dermatol*, 23 : 708-709.

The Coronary Drug Project Research Group. (1975) Clofibrate and Niacin in Coronary Heart Disease. *J Am Med Assoc* 231 : 360

Tolis G, Laliberte R, Guyda H, Naftolin F (1977) Ineffectiveness of pyridoxine (B6) to alter secretion of growth hormone and prolactin and absence of therapeutic effects on galactorrhea-amenorrhea syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 44 : 1197-1199.

Tremblay E, Berger M, Nitecka L, Cavalheiro E, Ben-Ari Y. (1984) *Neuroscience* 12 :569

Unna K, Antopol W (1940) Toxicity of vitamin B6. *Proc Soc Exp Biol Med* 43 : 116-118

White DJ (1981) *N Engl J Med* 304 : 1491.

Wintermeyer U (1981) Vitamin C, Entdeckung, Identifizierung und Synthese, heutige Bedeutung in Medizin und Lebensmitteltechnologie (Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart)

Zempleni J, Galloway JR, McCormick DB (1996) Pharmacokinetics of orally and +intravenously administered riboflavin in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 63 : 54-66.

Annexe 5.c. Développement concernant la toxicité de la vitamine B6

La consommation d'aliments riches en vitamine B6 n'a jamais été associée à des effets secondaires. Les effets secondaires rapportés dans la littérature médicale sont associés à la consommation de doses très élevées de pyridoxine prescrites pour traiter des pathologies telles que le syndrome du canal carpien ou le syndrome prémenstruel. De telles doses ont été associées au développement d'une neuropathie sensorielle et de lésions dermatologiques (Cohen et Bendich, 1986 ; Schaumburg et Berger, 1988). La relation de cause à effet entre consommation importante de pyridoxine et neuropathie a été établie chez les animaux en 1942 (Unna et Antopol, 1940) et chez l'Homme en 1983 (Schaumburg et al., 1983).

La neuropathie sensorielle

La première observation clinique de neurotoxicité induite par la pyridoxine chez l'Homme a été publiée en 1983 par Schaumburg et al. Ces auteurs décrivent 7 cas (5 femmes et 2 hommes) qui présentaient une neuropathie des extrémités après avoir consommé 2000 à 6000 mg de pyridoxine/jour pendant 2 à 40 mois. Quatre sujets étaient incapables de marcher. Les signes et les symptômes neurologiques furent diagnostiqués de manière objective et régressèrent à l'arrêt de la prise de pyridoxine chez tous les patients. D'autres cas de neuropathie sensorielle périphérique associées à la consommation de doses élevées de pyridoxine furent rapportés dans les années 1980 (Baer et Sullivan, 1984 ; Bredesen et Parry, 1984 ; de Zigher et al., 1985 ; Friedman et al., 1986). La pathogenèse de la neuropathie sensorielle périphérique et la relation dose/réponse ont été bien décrites chez les modèles animaux (Phillips et al., 1978 ; Schaeppi et Krinke, 1985). L'ensemble des données indique que le risque de développer une neuropathie diminue rapidement lorsque des doses inférieures à 1 g de pyridoxine/jour sont consommées (Bernstein et Lobitz, 1998 ; Del Tredici et al., 1985).

Autres effets secondaires

Des lésions dermatologiques douloureuses et défigurantes ont été rapportées chez des individus consommant 2 à 4 g de pyridoxine/jour pendant plus d'un an (Friedman et al., 1986 ; Schaumburg et Berger, 1988). Cependant, les données sont trop limitées pour pouvoir établir une relation dose/effet. De plus, le ou les mécanisme(s) à l'origine des dermatoses induites par la pyridoxine ne sont pas établis clairement (Schaumburg et Berger, 1988).

D'autres effets secondaires ont été observés. Un phénomène de dépendance a été observé chez un nouveau-né dont la mère avait été traitée par 50 mg de pyridoxine pendant les 5 derniers mois de sa grossesse (Hunter et al., 1954). Ce nouveau-né fut atteint de convulsions qui répondirent à un traitement par la pyridoxine. Le cas de rhabdomyolyse A VOIR

Relation dose/effet et définition de la limite de sécurité

Bernstein et Lobitz (1988) traitèrent 70 patients atteints de neuropathie diabétique ou de syndrome du canal carpien par 100 à 150 mg de pyridoxine/jour pendant une durée pouvant atteindre cinq ans. Aucun effet secondaire ne fut observé chez ces patients malgré un examen neurologique rigoureux. De même, Del Tredici et al. (1985) n'observent aucun effet secondaire chez des patients traités par 100 à 300 mg de pyridoxine/jour pendant 4 mois. D'autres auteurs (Brush et al., 1985 ; Ellis et al., 1984 ; Mitawelli et al., 1984 ; Tollis et al., 1977) ne rapportent aucun effet secondaire de type neurologique chez des centaines de patients traités par des doses comprises entre 100 et 500 mg/jour. Deux publications suggèrent que la dose journalière toxique est de l'ordre de 500 mg/jour (Berger et Schaumburg, 1984 ; Schaumburg et al., 1983). Berger et Schaumburg (1984) décrivent le cas d'une jeune femme ayant consommé 200 mg de pyridoxine/jour pendant deux ans qui développa une neuropathie sensorielle lorsque la dose journalière administrée atteint 500 mg/jour. Plusieurs équipes ont observé une neuropathie sensorielle pour des doses inférieures à 500 mg/jour. Parry et Bredesen (1985) rapportent le cas de deux patients consommant 500 mg/jour pendant 8 ou 36 mois et d'un patient consommant 100 à 200 mg/jour et qui développèrent une neuropathie sensorielle. Deux études (Dalton 1985 ; Dalton et Dalton, 1987) font état d'une neuropathie sensorielle chez des patients consommant moins de 200 mg de pyridoxine/jour. Dans une lettre à l'éditeur, Dalton (1985) rapporte une neuropathie sensorielle (caractérisée par une brûlure, shooting, tingling pains, des paresthésies, une clumsiness, une ataxie, ou un perioral numbness) chez 40% des femmes (n = 58) traitées par des doses comprises entre 50 et 300 mg de pyridoxine/jour. Dans une publication ultérieure (Dalton et Dalton, 1987), il apparaît que parmi 173 femmes traitées pour un syndrome prémenstruel par 50 à 500 mg de pyridoxine/jour, 103 développèrent des symptômes neurologiques. Cette dernière observation souffre de plusieurs défauts : la dose réelle de pyridoxine consommée + pas d'examen clinique fait par un neurologue confirmé.

*Rapport du CES « Nutrition humaine » sur l'enrichissement des aliments courants en vitamines et minéraux :
conditions pour un enrichissement satisfaisant pour la nutrition et la sécurité du consommateur*

ANNEXES

Aux Etats-Unis, le NOAEL est considéré comme égal à 200 mg/jour et la limite de sécurité a été établie à 100 mg/jour en prenant 2 comme facteur de sécurité en se basant sur le fait que les données pour cette zone sont peu fiables ! C'est bizarre il aurait été préférable de prendre un facteur de sécurité plus élevé !

Annexe 5.d. Tableau concernant les limites de sécurité des vitamines

| Intérêt nutritionnel | Limite de sécurité proposée dans les ANC | Limite de sécurité proposée dans le SCF | Limite de sécurité proposée dans le document ILSI | Limite de sécurité proposée par le FNB |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Thiamine AJR = 1,4 mg ANC 2001: H = 1,3mg/jour F = 1,1 mg/jour 66% ANC = 0,7 à 0,9 mg Béribéri très exceptionnel dans pays industrialisés mais existence de groupes à risque : malades alcooliques graves, grands dénutris, sujets âgés vivant en institution, Deux types de troubles : neurologiques et cardiaques</p> | <p>Pas de limite de sécurité fixée « Des doses quotidiennes de 500 mg ingérées pendant des années n'entraînent aucune anomalie décelable » Pas d'études systématiques conduites chez les individus qui utilisent des doses > plusieurs fois les ANC Effets secondaires observés si administrée par voie parentérale (choc anaphylactique) ou par voie intramusculaire (prurit avec 100 mg) Absence d'effet secondaire si administration orale expliquée par absorption réduite des doses > 5 mg</p> | <p>Doit être étudiée par le SCF</p> | <p>Safe Upper level fixé à 50 mg/jour, d'après le rapport Shrimpton</p> | <p>Pas de limite de sécurité fixée Deux facteurs invoqués : rapide diminution de l'absorption pour des doses > 5 mg et excrétion urinaire rapide de la thiamine</p> |

| Intérêt nutritionnel | Limite de sécurité proposée dans les ANC | Limite de sécurité proposée dans le SCF | Limite de sécurité proposée dans le document ILSI | Limite de sécurité proposée par le FNB |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Riboflavine AJR = 1,6 mg ANC 2001 : H = 1,6 mg/jour F = 1,5 mg/jour 66% ANC = 1 à 1,1 mg | Vitamine considérée comme non toxique Pas de limite de sécurité fixée Pas d'étude systématique de la toxicité chez l'Homme Capacité d'absorption intestinale limitée | Pas de limite fixée Seul effet secondaire rapporté chez l'animal de laboratoire recevant des doses élevées (50 mg/kg de poids corporel) : lithiase rénale = formation de cristaux de riboflavine Chez l'Homme : sur 55 patients traités par 400 mg de riboflavine/jour pendant 3 mois, une diarrhée et une polyurie furent notées chez deux patients (Schoenen et al., 1998) | Safe Upper level fixé d'après le rapport Shrimpton : 200 mg/jour | Pas d'effets secondaires rapportés pour des doses élevées de riboflavine Facteurs invoqués : solubilité limitée, capacité d'absorption limitée, excrétion urinaire rapide |
| Niacine AJR : 18 mg ANC 2001 H = 14 mg/jour F = 11 mg/jour 66% ANC = 7,3 à 9,2 mg | Limite de sécurité fixée à 33 mg/jour Il faut distinguer les effets secondaires et toxiques de l'acide nicotinique de ceux de l'amide nicotinique Acide nicotinique ⇒ vasodilatation cutanée pour des doses allant de 30 à 1000 mg/jour – Pas de flush avec l'amide nicotinique Hépatotoxicité, intolérance au glucose, troubles oculaires : observés lors de l'administration de doses élevées d'acide nicotinique (> 1 g/jour) | Doit être étudiée par le SCF | 1500 mg/jour | LOAEL fixé à 50 mg d'acide nicotinique/jour basé sur l'observation de réactions de flush chez 4 patients sur 6 traité par cette dose pendant 92 jours (Sebrell et Butler, 1938) Même effet observé chez 5 patients sur 100 traités par 50 mg d'acide nicotinique/jour ; A 100 mg/jour, 50% des patients ont une réaction de flush (Spies et al., 1938) Limite de sécurité fixée à 35 mg/jour |

| Intérêt nutritionnel | Limite de sécurité proposée dans les ANC | Limite de sécurité proposée dans le SCF | Limite de sécurité proposée dans le document ILSI | Limite de sécurité proposée par le FNB |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acide pantothénique AJR = 6 mg ANC 2001 H et F = 5 mg/jour 66% ANC = 3,3 mg | Aucune limite de sécurité fixée car aucun effet secondaire rapporté dans la littérature | Doit être étudiée par le SCF | Safe Upper Intake level = 500 mg/jour fixé d'après le rapport Shrimpton | Pas de limite de sécurité fixée |
| Vitamine B6 AJR = 2 mg ANC 2001 H = 1,8 mg/jour F = 1,5 mg/jour 66% ANC = 1,0 à 1,2 mg | Doses de 50 mg/jour capables de déclencher des neuropathies (Dalton et Dalton, 1987) ⇒ limite de sécurité = 5 mg/jour car facteur de sécurité = 10 | Rapport 2000 du SCF : le SCF utilise les données de Dalton et Dalton (1987) mais se base sur un LOAEL de 100 mg et un facteur de sécurité de 4 et propose de ce fait une limite de sécurité de 25 mg (20 mg pour les 15-17 ans ; 15 mg pour les 11-14 ans ; 10 mg pour les 7-10 ans ; 7 mg pour les 4-6 ans ; (5 mg pour les 1-3 ans) | 25 mg/jour d'après la valeur fixée par le SCF | Ne prend pas en compte l'étude de Dalton et Dalton (1987) Un NOAEL de 200 mg/jour est utilisé et un facteur de sécurité de 2 permettant de calculer une limite de sécurité égale à 100 mg/jour |
| Biotine AJR = 0,15 mg ANC 2001 H et F = 50 µg/jour 66% ANC = 33 µg | Pas de limite de sécurité fixée | Doit être étudiée par le SCF | 2500 µg d'après le Safe Upper Limit du rapport Shrimpton | Pas de limite de sécurité fixée |
| Folates AJR = 200 µg ANC 2001 : H = 330 µg/jour et F = 300 µg/jour 66% ANC = 200 à 220 µg | Effets secondaires observés seulement avec acide folique synthétique ; aucun effet noté avec folates alimentaires Ingestion d'acide folique à dose égale ou supérieure à 5 mg ⇒ troubles neurologiques chez les patients carencés en B12 ⇒ limite de sécurité = 1 mg si facteur de sécurité = 5 | LOAEL estimé à 5mg , c'est-à-dire la dose pouvant masquer les troubles hématologiques en cas de carence en vitamine B12 Limite de sécurité fixée à 1 mg pour les adultes (800 µg pour les 15-17 ans ; 600 µg pour les 11-14 ans ; 400 µg pour les 7-10 ans ; 300 µg pour les 4-6 ans ; 200 µg pour les 1-3 ans) | 1000 µg d'après la valeur fixée par le SCF | LOAEL fixé à 5 mg/jour en se basant sur : À cette dose, plus de 100 cas de troubles neurologiques ont été rapportés dans la littérature En utilisant un facteur de sécurité de 5, la limite de sécurité a été fixée à 1 mg/jour |

| Intérêt nutritionnel | Limite de sécurité proposée dans les ANC | Limite de sécurité proposée dans le SCF | Limite de sécurité proposée dans le document ILSI | Limite de sécurité proposée par le FNB |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vitamine B12 AJR = 1 µg ANC = H et F = 2,4 µg/jour 66% ANC = 1,6 µg | Aucune limite de sécurité fixée lors de l'administration par voie orale, mais effets secondaires pour les formes injectables | Pas de limite de sécurité fixée car pas d'effet secondaire connu | Safe Upper Intake Level = 3000 µg/jour d'après le Tolerable Upper Intake Level de l'US Food National Board | Pas de limite de sécurité fixée car en 1986, 26% de la population américaine consommait de la B12 sans notification de toxicité |
| Vitamine C AJR = 60mg ANC 2001 H et F = 110 mg/jour 66% ANC = 73 mg | Limite de sécurité fixée à partir des doses entraînant des troubles gastro-intestinaux (diarrhée), soit 5 mg ⇒ 1 mg/jour si facteur de sécurité = 5 | Doit être étudiée par le SCF | 2000 mg d'après le Tolerable Upper Intake level de l'US Food National Board | Pas d'effet tératogène, carcinogène Effets secondaires notés seulement à partir de 3 g/jour : diarrhée, troubles gastrointestinaux, hyperoxalourie, formation de calculs rénaux, augmentation de l'excrétion de l'acide urique, effets pro-oxydants, phénomène de rebond Fixation du LOAEL à 3g/jour, soitavec un facteur de sécurité égal à 1,5, une limite de sécurité égal à 2g/jour |

Annexe 6. Note sur les résultats de l'enquête de l'OCA sur les consommateurs de compléments alimentaires

Geneviève Potier de Courcy

L'étude MONICA indique que les consommateurs de compléments représentent 15% de la population française des hommes de 50 à 60 ans. L'enquête réalisée par l'OCA en 1998-1999 (non publiée) sur les lieux d'achat et portant sur 800 consommateurs de complément en France, apporte les informations suivantes :

En ce qui concerne les caractéristiques générales :

- 2/3 d'entre eux sont des femmes
- 42% ont entre 15 et 34 ans et 44% entre 35 et 54 ans, et donc peu sont âgés
- 55% sont des consommateurs périodiques
- les proportions d'employés ou professions intermédiaires (38%), et de cadres et professions libérales (14,6%) y sont très supérieures à la moyenne nationale, qui sont respectivement de 20 et 4,8%
- leur IMC est < 24 pour 72% d'entre eux et 6% seulement > 29.

Par ailleurs, pour 79% d'entre eux, les motivations de consommation sont la fatigue, le stress ou les examens, et 14% seulement invoquent des raisons nutritionnelles.

Leur alimentation traduit un plus grand souci des préoccupations de santé si l'on en juge par une plus forte consommation de fruits et légumes, de thé, de céréales, de poissons, et une moindre consommation de viande et charcuterie, et graisses et huiles, par rapport aux enquêtes représentatives (ASPCC).

Pour ce qui concerne spécifiquement les quantités de nutriments consommés, on y observe que :

- sur les 415 produits cités, 2 grandes familles émergent de l'ensemble, 21% de la famille de la vitamine C, 19% de celle du magnésium, les autres proportions importantes appartenant à des produits multivitaminés avec ou sans minéraux, ou inversement

- les apports significatifs de nutriments (>10%ANC) représentent par jour et par consommateur normo-évaluant (moyennes H et F):

rétinol : 99 et 107 µg

vit. A totale : 126 et 180 ER (AJR= 800 ER)

vit B1 : 5,8 et 0,9 mg (AJR = 1,4 mg)

vit. B2 : 0,8 et 0,5 mg (AJR = 1,6 mg)

vit B6 : 1,5 et 3,7 mg (AJR = 2 mg)

vit. B9 : 48 et 45,4 µg (AJR = 200 µg)

vit .B12 : 0,77 et 0,6 µg (AJR = 1 µg)

vit. C : 171 et 172 mg (AJR = 60 mg)

vit D : 0,5 et 0,6 µg (AJR = 5 µg)

vit . E : 2,3 et 3,6 mg (AJR = 10 mg)

fer : 4,9 et 7 mg (AJR = 14 mg)

magnésium : 51 et 64 mg (AJR = 300 mg)

ce qui donne au total, **avec l'alimentation** (en moyenne H et F par jour) :

bêta carotène : 2,66 et 3,11 mg (= 1,1 et 1,73 ANC à 50% de vitamine A totale)

rétinol : 964 et 867 µg

vit. A totale : 1407 et 1388 ER (ANC= 800 et 600 ER)

vit B1 : 7,3 et 2 mg (ANC = 1,3 et 1,1 mg)

vit. B2 : 2,8 et 2,2 mg (ANC = 1,6 et 1,5 mg)

vit B3 : 24,3 et 21,4 mg (ANC = 14 et 11 mg)

vit. B5 7,4 et 7,9 mg (ANC = 5 mg)

vit B6 : 3,5 et 5,4 mg (ANC = 1,8 et 1,5 mg)

vit. B9 : 315 et 286 µg (ANC = 330 et 300 µg)

vit .B12 : 7,5 et 6,8 µg (ANC = 2,4 µg)

vit. C : 255 et 263 mg (ANC = 110 mg)

vit D : 3,5 et 3,3 µg (ANC = 5 µg)

vit. E : 8,6 et 10 mg (ANC= 12 mg)

calcium : 1034 et 960 mg (ANC = 900 mg)

fer : 20 et 19 mg (ANC = 9 et 16 mg)
magnésium : 328 et 343 mg (ANC = 420 et 360 mg)

Les enseignements que l'on peut tirer de ces données sont que les consommateurs de compléments se placent en moyenne très haut dans les apports de vitamines et minéraux, à l'exception de quelques nutriments, légèrement en dessous des ANC. Les nutriments pour lesquels il pourrait y avoir une probabilité de dépassement semblent être : le rétinol et la vitamine A totale (mais il s'agit surtout d'un apport élevé par l'alimentation proprement dite), la niacine, la vitamine B6 et le fer.

Dans l'ensemble, il ne semble pas qu'on ait à faire à une population à fort risque d'insuffisance d'apport par l'alimentation proprement dite, au vu de son origine socio-professionnelle, de son indice de corpulence et de la qualité nutritionnelle de son choix alimentaire.

Référence bibliographique

Marques-Vidal P, Arveiler D, Evans A, Montaye M, Ruidavets JB, Haas B, Yarnell J, Bingham A, Ferrières J, Amouyel P, Ducimetière P. Characteristics of male vitamin supplement users aged 50-59 years in France and northern Ireland : the prime study. *Int J Vitam Nutr Res*, 2000, 70 (3), 102-109

Annexe 7. Caractéristiques de l'étude de simulation OCA (9)

- Les simulations ont porté sur 8 vitamines : la vitamine A, sous les deux formes de rétinol et de son précurseur, le *bêta* carotène, les vitamines D, E, C, B2, B6, B9, et sur 3 éléments minéraux, le calcium, le fer et le magnésium.
- La **liste des produits susceptibles d'être enrichis** a été mise au point avec les organisations professionnelles à partir du Répertoire Général des Aliments et concerne 278 produits sur les 590 que comportait l'enquête ASPCC (voir table dans le document (9)).
- L'énergie a été préférée au poids ou au volume car elle représente mieux la densité nutritionnelle de l'aliment. 4 niveaux d'**enrichissement par 100 kcal** de l'aliment ont été retenus et testés : 10%, 20%, 40% et 100% des apports journaliers recommandés ou AJR (annexe 1 du document 9).
- 5 niveaux de parts de marché, ou pour être plus exact de parts de consommation, ont été choisis : 3%, 5%, 10%, 50% et 100%. L'hypothèse d'un enrichissement à 100% de consommation pour les 278 aliments retenus a été envisagée dans l'éventualité que certains individus ne consomment *que* des produits enrichis, parmi ceux qu'il est possible d'enrichir. Bien que peu probable, cette hypothèse reste possible pour une petite proportion de la population.
- Dans cette analyse, les limites d'apport maximal considérées sont issues soit des limites de sécurité retenues par le CSHPF en septembre 1995 (6) , soit de l'avis n° 27 de la CEDAP d'octobre 1998 (8).
- Dans cette étude, les risques d'excès ont été évalués " en vérifiant que la population ayant les apports les plus élevés (97,5^{ème} percentile) reste en dessous de 10% des limites d'apport maximal, pour tenir compte des 2,5% restants de la population ».

Annexe 8. L'étude ILSI-Europe sur l'enrichissement en micronutriments de l'alimentation en Europe (11)

Le modèle proposée par l'ILSI Europe s'inscrit dans le cadre d'une harmonisation européenne de la législation européenne sur l'enrichissement des aliments en vitamines et minéraux., et propose le calcul suivant pour la détermination de la quantité de chaque micronutriment qui peut être ajouté dans les aliments ÷

$$FAn = \frac{(UL-CI\ 95)}{(0,5 \times 36 \times PFFn)}$$

où :

- FAn (*fortification amount*) représente la quantité d'une vitamine ou d'un élément minéral qui peut être ajoutée dans un aliment par tranche de 100 kcal.
- UL (*Tolerable Upper Intake level*) est le niveau maximum d'ingestion chronique totale d'un nutriment par jour (quelle qu'en soit la source) admis comme improbable d'induire un risque pour la santé (CSAH/SCF 2000a)
- CI95 (*current intakes*) est une estimation pour l'Europe des apports actuels en micronutriments contenus dans des aliments non enrichis (à l'exclusion d'une supplémentation volontaire) au 95^{ème} percentile
- UL-CI 95 représente la quantité maximale de chaque nutriment qui peut être ajoutée dans l'alimentation avec peu de risque pour la santé de la population-
- 0,5 correspond au pourcentage estimé (50%) d'aliments (ou apport énergétique alimentaire) pouvant en définitive être enrichis, et qui intègre, outre l'exclusion des aliments frais (viandes, légumes et fruits), les contraintes technologiques, économiques et autres (organoleptiques, réglementaires, type AOC, et durée de conservation des nutriments dans l'aliment) qui limitent les possibilités d'enrichissement ;
- 36 représente le nombre de tranches de 100 kcal dans une consommation individuelle sachant que la moyenne des apports d'énergie les plus élevés (au 95^{ème} percentile) chez l'homme adulte en Europe est de 3600 kcal/j.
- PFFn (*hypothetical fractions of potentially fortified foods in the market*) représente la proportion de parts de marché potentiels pour les aliments enrichis, testé à 5, 10, 25, 50, ou 100 % (telles qu'elles ont été envisagées initialement dans les simulations de l'OCA).

Annexe 9. Sécurité des teneurs maximales d'enrichissement en micronutriments dans l'alimentation courante

Méthode :

Les données sont celles de l'enquête ASPCC (1994) ayant déjà été utilisées pour le travail de simulation effectué dans le cadre de la CEDAP (9) : la méthode ILSI Europe modifiée est donc appliquée aux données ASPCC.

La liste des produits susceptibles d'être enrichis avait été mise au point avec les organisations professionnelles à partir du Répertoire Général des Aliments et concerne 278 produits sur les 590 que comportait l'enquête.

Dans chacun des 2 modèles, on fait l'hypothèse d'un enrichissement à 100% de parts de consommation pour les 278 aliments retenus pour prendre en compte les personnes ne consommant éventuellement que des produits enrichis.

Pour chacune des vitamines ou chacun des minéraux on calcule les apports pour tous les niveaux d'enrichissement entre 1% et 100 % des AJR et par 100 kcal. Dans chacun des 3 cas, on retient alors la valeur du percentile de la population qui se situe juste au-dessous de la limite de sécurité. Les courbes ci-dessous mettent donc en relation les niveaux d'enrichissement et la proportion de la population dont les apports ne dépassent pas la limite de sécurité.

Dans le cas le plus général, l'exposition simulée de l'individu i pour le niveau d'enrichissement e est calculée par la formule suivante où p_j est la part des produits j qui sont enrichis, c_{ij} la consommation de produits j par l'individu i et t_j la teneur en micronutriment sans enrichissement du produit j . B est une densité de loi binomiale.

$$Expo(i,e) = \sum_j [B(1,p_j)e + B(1,1-p_j)t_j] * c_{ij}$$

Vitamine C

AJR=60 mg/j LS=1 100 mg/j

On voit d'après la courbe concernant la vitamine C que selon le degré de sécurité que l'on choisit dans la zone des plus forts consommateurs (percentile 95, 97,5 ou 100), la possibilité d'enrichir se situe respectivement à 88% (modèle ILSI), 62% (modèle ILSI modifié) ou 38% des AJR/100 kcal.

Vitamine D

AJR=5 µg/j LS=20 µg/j

On voit d'après la courbe concernant la vitamine D que selon le degré de sécurité que l'on choisit dans la zone des plus forts consommateurs (percentile 95, 97,5 ou 100), la possibilité d'enrichir se situe respectivement à 15% (modèle ILSI), 12% (modèle ILSI modifié) ou 2,5% des AJR/100 kcal, avec en l'occurrence un degré de part de consommation de 100%.

CALCIUM

AJR=800 mg/j LS=2 000 mg/j

Enfin, pour le calcium, les possibilités d'enrichissement se limitent à une fourchette située entre 2,5 et 5%, quelle que soit l'hypothèse retenue. Ces fortes différences tiennent à l'allure de la distribution dans la zone considérée (large de l'incrément de consommation), et de l'écart relatif entre l'apport par la consommation réelle et la valeur de la limite de sécurité.

Annexe 10. Analyse détaillée des teneurs optimales d'enrichissement proposés pour 6 vitamines et 3 éléments minéraux selon la méthode de simulation de l'OCA (9) et des limites supérieurs de sécurité

| | Parts de consommation | Intérêt pour les faibles consommateurs | | | | Absence de risque pour les forts consommateurs | | | |
|---------------------|-----------------------|----------------------------------------|-----|-----|------|------------------------------------------------|-----|-----|------|
| | | AJR | | | | AJR | | | |
| | | 10% | 20% | 40% | 100% | 10% | 20% | 40% | 100% |
| Vitamine A (totale) | 3% | non | non | non | non | non | non | non | non |
| | 5% | non | non | non | oui | non | non | non | non |
| | 10% | non | non | oui | oui | non | non | non | non |
| | 50% | non | oui | oui | oui | non | non | non | non |
| | 100% | oui | oui | oui | oui | non | non | non | non |

| | Parts de consommation | Intérêt pour les faibles consommateurs | | | | Absence de risque pour les forts consommateurs | | | |
|---------|-----------------------|----------------------------------------|-----|-----|------|------------------------------------------------|-----|-----|------|
| | | AJR | | | | AJR | | | |
| | | 10% | 20% | 40% | 100% | 10% | 20% | 40% | 100% |
| rétinol | 3% | non | non | non | non | non | non | non | non |
| | 5% | non | non | non | oui | non | non | non | non |
| | 10% | non | non | oui | oui | non | non | non | non |
| | 50% | oui | oui | oui | oui | non | non | non | non |
| | 100% | oui | oui | oui | oui | non | non | non | non |

| | Parts de consommation | Intérêt pour les faibles consommateurs | | | | Absence de risque pour les forts consommateurs | | | |
|---------------|-----------------------|----------------------------------------|-----|-----|------|------------------------------------------------|-----|-----|------|
| | | AJR | | | | AJR | | | |
| | | 10% | 20% | 40% | 100% | 10% | 20% | 40% | 100% |
| bêta carotène | 3% | non | non | non | non | oui | oui | oui | oui |
| | 5% | non | non | non | non | oui | oui | oui | oui |
| | 10% | non | non | non | non | oui | oui | oui | oui |
| | 50% | non | non | non | oui | oui | oui | oui | non |
| | 100% | non | non | non | oui | oui | oui | non | non |

| | Parts de consommation | Intérêt pour les faibles consommateurs | | | | Absence de risque pour les forts consommateurs | | | |
|------------|-----------------------|----------------------------------------|-----|-----|------|------------------------------------------------|-----|-----|------|
| | | AJR | | | | AJR | | | |
| | | 10% | 20% | 40% | 100% | 10% | 20% | 40% | 100% |
| Vitamine D | 3% | non | non | non | non | oui | oui | oui | oui |
| | 5% | non | non | non | non | oui | oui | oui | oui |
| | 10% | non | non | non | non | oui | oui | oui | oui |
| | 50% | non | oui | oui | oui | oui | oui | non | non |
| | 100% | oui | oui | oui | oui | oui | non | non | non |

| | Parts de consommation | Intérêt pour les faibles consommateurs | | | | Absence de risque pour les forts consommateurs | | | |
|------------|-----------------------|----------------------------------------|-----|-----|------|------------------------------------------------|-----|-----|------|
| | | AJR | | | | AJR | | | |
| | | 10% | 20% | 40% | 100% | 10% | 20% | 40% | 100% |
| Vitamine E | 3% | non | non | non | non | oui | oui | oui | oui |
| | 5% | non | non | non | non | oui | oui | oui | oui |
| | 10% | non | non | non | oui | oui | oui | oui | oui |
| | 50% | non | oui | oui | oui | oui | oui | oui | non |
| | 100% | oui | oui | oui | oui | oui | oui | non | non |

| | Parts de consommation | Intérêt pour les faibles consommateurs | | | | Absence de risque pour les forts consommateurs | | | |
|------------|-----------------------|----------------------------------------|-----|-----|------|------------------------------------------------|-----|-----|------|
| | | AJR | | | | AJR | | | |
| | | 10% | 20% | 40% | 100% | 10% | 20% | 40% | 100% |
| Vitamine C | 3% | non | non | non | non | Oui | Oui | Oui | Oui |
| | 5% | non | non | non | non | Oui | Oui | Oui | Oui |
| | 10% | non | non | non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui |
| | 50% | non | oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui |
| | 100% | oui | oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non |

| | Parts de consommation | Intérêt pour les faibles consommateurs | | | | Absence de risque pour les forts consommateurs | | | |
|-------------|-----------------------|----------------------------------------|-----|-----|------|------------------------------------------------|-----|-----|------|
| | | AJR | | | | AJR | | | |
| | | 10% | 20% | 40% | 100% | 10% | 20% | 40% | 100% |
| Vitamine B2 | 3% | non | non | non | non | Oui | Oui | Oui | Oui |
| | 5% | non | non | non | non | Oui | Oui | Oui | Oui |
| | 10% | non | non | non | oui | Oui | Oui | Oui | Oui |
| | 50% | oui | oui | oui | oui | Oui | Oui | Oui | Non |
| | 100% | oui | oui | oui | oui | Oui | Oui | Oui | Non |

| | Parts de consommation | Intérêt pour les faibles consommateurs | | | | Absence de risque pour les forts consommateurs | | | |
|-------------|-----------------------|----------------------------------------|-----|-----|------|------------------------------------------------|-----|-----|------|
| | | AJR | | | | AJR | | | |
| | | 10% | 20% | 40% | 100% | 10% | 20% | 40% | 100% |
| Vitamine B6 | 3% | non | non | non | non | Oui | Oui | Oui | Oui |
| | 5% | non | non | non | non | Oui | Oui | Oui | Oui |
| | 10% | non | non | non | oui | Oui | Oui | Oui | Non |
| | 50% | non | oui | oui | oui | Oui | Oui | Non | Non |
| | 100% | oui | oui | oui | oui | Oui | Non | Non | Non |

| | Parts de consommation | Intérêt pour les faibles consommateurs | | | | Absence de risque pour les forts consommateurs | | | |
|--------------|-----------------------|----------------------------------------|-----|-----|------|------------------------------------------------|-----|-----|------|
| | | AJR | | | | AJR | | | |
| | | 10% | 20% | 40% | 100% | 10% | 20% | 40% | 100% |
| Vitamine B9* | 3% | non | non | non | oui | oui | oui | oui | oui |
| | 5% | non | non | non | oui | oui | oui | oui | oui |
| | 10% | non | oui | oui | oui | oui | oui | oui | oui |
| | 50% | oui | oui | oui | oui | oui | oui | non | non |
| | 100% | oui | oui | oui | oui | oui | oui | non | non |

* en prenant en compte la limite de sécurité fixée par le SCF (*tolerable upper intake level*) pour les enfants et l'apport alimentaire mesuré par la valeur moyennée de l'ANC entre la valeur pour les hommes et la valeur pour les femmes.

| | Parts de consommation | Intérêt pour les faibles consommateurs | | | | Absence de risque pour les forts consommateurs | | | |
|---------|-----------------------|----------------------------------------|-----|-----|------|------------------------------------------------|-----|-----|------|
| | | AJR | | | | AJR | | | |
| | | 10% | 20% | 40% | 100% | 10% | 20% | 40% | 100% |
| Calcium | 3% | non | non | non | non | Oui | Oui | Oui | Non |
| | 5% | non | non | non | non | Oui | Oui | oui | Non |
| | 10% | non | non | non | oui | Oui | Oui | Non | Non |
| | 50% | non | oui | oui | oui | Oui | non | Non | Non |
| | 100% | oui | oui | oui | oui | non | non | Non | Non |

| | Parts de consommation | Intérêt pour les faibles consommateurs | | | | Absence de risque pour les forts consommateurs | | | |
|-----|-----------------------|----------------------------------------|-----|-----|------|------------------------------------------------|-----|-----|------|
| | | AJR | | | | AJR | | | |
| | | 10% | 20% | 40% | 100% | 10% | 20% | 40% | 100% |
| Fer | 3% | non | non | non | non | Oui | Oui | oui | Non |
| | 5% | non | non | non | non | Oui | Oui | oui | Non |
| | 10% | non | non | non | oui | Oui | non | Non | Non |
| | 50% | non | oui | oui | oui | Non | Non | Non | Non |
| | 100% | oui | oui | oui | oui | Non | Non | Non | Non |

| | Parts de consommation | Intérêt pour les faibles consommateurs | | | | Absence de risque pour les forts consommateurs | | | |
|------------|-----------------------|----------------------------------------|-----|-----|------|------------------------------------------------|-----|-----|------|
| | | AJR | | | | AJR | | | |
| | | 10% | 20% | 40% | 100% | 10% | 20% | 40% | 100% |
| Magnésium* | 3% | non | non | non | non | oui | oui | oui | Non |
| | 5% | non | non | non | non | oui | oui | oui | Non |
| | 10% | non | non | non | oui | oui | oui | Non | Non |
| | 50% | non | oui | oui | oui | oui | Non | Non | Non |
| | 100% | oui | oui | oui | oui | Non | Non | Non | Non |

*en prenant en compte la limite de sécurité fixée par le SCF (*tolerable upper intake level*) pour les enfants et l'apport alimentaire mesuré par la valeur moyennée de l'ANC entre la valeur pour les hommes et la valeur pour les femmes.