



Maisons-Alfort, le 28 avril 2009

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la demande d'évaluation des effets pro-oxydants de la vitamine C

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 15 juillet 2008 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgccrf) d'une demande d'avis relatif aux effets pro-oxydants de la vitamine C.

Dans le cadre de l'application du décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, la Dgccrf est amenée à se prononcer sur la commercialisation de compléments alimentaires apportant de la vitamine C, seule ou en association avec du fer. De plus, la Dgccrf représente les autorités françaises dans le cadre des échanges communautaires sur les teneurs maximales pour l'enrichissement des aliments courants et la supplémentation par le biais des compléments alimentaires. A ce titre, la Dgccrf pose cinq questions afin de déterminer s'il existe un risque pour la santé du consommateur lors d'adjonction de vitamine C dans les aliments courants ou dans les compléments alimentaires :

1. Les effets pro-oxydants de la vitamine C sont-ils avérés ou font-ils l'objet d'une incertitude scientifique liée à des résultats contradictoires ?
2. Le cas échéant, ces effets sont-ils propres à la vitamine C apportée en complément de l'alimentation (par le biais de l'enrichissement ou de compléments alimentaires) ou sont-ils également observables avec la vitamine C contenue naturellement dans les denrées ?
3. Est-il possible de déterminer les doses à partir desquelles des effets pro-oxydants liés à un apport en vitamine C peuvent être observés ?
4. La présence de fer a-t-elle un impact sur l'effet pro-oxydant de la vitamine C et, dans l'affirmative, cet impact vaut-il pour le fer ajouté ou pour le fer naturellement présent ?
5. Faut-il revoir la recommandation du PNNS destinée aux femmes enceintes concernant la consommation simultanée de vitamine C et de fer afin d'améliorer l'absorption de ce dernier ?

Après consultation du comité d'experts spécialisé « Nutrition Humaine » le 24 octobre 2008 et le 29 janvier 2009, l'Afssa rend l'avis suivant :

Précisions concernant le stress oxydant

Le terme d'antioxydant désigne « les molécules qui limitent, préviennent ou suppriment les dommages oxydatifs des cellules causés par des radicaux libres » (Halliwell, 2007). Les radicaux libres sont produits au cours de divers mécanismes physiologiques. Ils participent au fonctionnement de certaines enzymes, à la réponse immunitaire, à la destruction par apoptose des cellules tumorales... (Favier, 2003). Cependant, leur surproduction peut provoquer des situations de stress oxydant caractérisées par l'apparition de dommages moléculaires et/ou par une altération de la signalisation « redox » (Jones, 2006).

Les antioxydants peuvent provenir soit d'une synthèse endogène, c'est le cas notamment du glutathion, soit des apports alimentaires, comme c'est le cas des vitamines C et E, des caroténoïdes, du sélénium, etc.

Précisions concernant la vitamine C

Dans l'alimentation, la vitamine C est apportée essentiellement par les fruits et légumes dont une consommation élevée exerce un effet bénéfique sur la santé (Van Duyn and Pivonka, 2000). Certains auteurs ont émis l'hypothèse que l'effet bénéfique sur la santé des fruits et légumes est dû à l'apport en vitamine C (Khaw *et al.*, 2001). Il est aujourd'hui établi que la vitamine C n'explique pas à elle seule les effets antioxydants mis en évidence *in vivo* lors des études portant sur les fruits et légumes (Leonard *et al.*, 2002). Apportée seule par supplémentation, la vitamine C n'exerce aucun effet sur le risque de maladies cardiovasculaires et de cancers (Woodside *et al.*, 2005). En outre, certains chercheurs se sont inquiétés du possible effet pro-oxydant de la vitamine C (Podmore *et al.*, 1998).

L'Afssa propose de répondre aux questions dans l'ordre suivant :

Question 1. Les effets pro-oxydants de la vitamine C sont-ils avérés ou font-ils l'objet d'une incertitude scientifique liée à des résultats contradictoires ?

In vitro, dans un système acellulaire, la vitamine C a induit, à des concentrations comparables aux concentrations intracellulaires, une décomposition des hydroperoxydes lipidiques. (Lee *et al.*, 2001). Cette étude suggère que ce mécanisme peut conduire à la formation de dommages oxydatifs sur l'ADN par la formation de génotoxines.

Chez la souris, l'ingestion d'un régime riche en acide ascorbique (15 g.kg^{-1} de régime, correspondant à une consommation de 54 mg.j^{-1} ou environ $3,6 \text{ g.j}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ de poids corporel) pendant trois semaines (Premkumar and Bowlus, 2004) ou pendant 12 mois (Premkumar *et al.*, 2007) diminue l'activité hépatique d'enzymes antioxydantes et augmente les indices de lipoperoxydation tels que le malondialdéhyde (MDA), suggérant une propriété pro-oxydante (Premkumar & Bowlus, 2004). Cette étude a été reproduite et complétée par l'évaluation d'autres marqueurs. L'apport en acide ascorbique était associé à une augmentation faible, mais néanmoins significative, des concentrations hépatiques des indices de lipoperoxydation (MDA et 4-hydroxylalkenal, HAE), et à une diminution de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD), suggérant des effets pro-oxydants de l'acide ascorbique (Premkumar *et al.*, 2007).

A des doses moindres, chez le cochon d'Inde, qui comme l'Homme ne synthétise pas de vitamine C, l'apport de vitamine C (100 mg.j^{-1} soit environ $200 \text{ mg.j}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ de poids corporel) pendant 4 semaines n'a pas eu d'effet significatif sur les concentrations hépatiques et plasmatiques de F2-isoprostanés, qui sont des marqueurs fiables des indices de lipoperoxydation en réponse aux apports en antioxydants (Chen *et al.*, 2000).

Les études menées chez l'Homme, en dehors de toute situation pathologique, sont peu nombreuses si on considère celles dont la fiabilité des protocoles et des dosages des marqueurs utilisés est satisfaisante. En effet, les marqueurs étudiés sont très souvent des marqueurs indirects qui témoignent de dommages oxydatifs consécutifs au stress oxydant cellulaire mais ils ne montrent pas directement un effet pro-oxydant spécifique de la vitamine C.

Ainsi, parmi ces études, certains auteurs ont montré, après une supplémentation en vitamine C de 500 mg.j^{-1} pendant 6 semaines, une augmentation de bases oxydées de l'ADN lymphocytaire sous la forme de 8-oxo-adénosine et une diminution de la forme 8-oxo-guanine (Podmore *et al.*, 1998). Cette supplémentation s'accompagne également d'une augmentation de la base oxydée 8-oxo-déoxyguanosine dans les urines (Cooke *et al.*, 1998). D'autres auteurs n'ont pas observé d'effets pro-oxydants de la vitamine C sur d'autres bases de l'ADN après 3 mois de supplémentation à hauteur de 272 mg.j^{-1} (Lee *et al.*, 1998) (pour revue, voir Carr and Frei, 1999). Dans sa revue, Dragsted (2008) montre que dans la majorité des études, l'ingestion de vitamine C à des doses allant de 250 mg à 1 g.j^{-1} est sans effet sur les paramètres d'oxydation protéique après des supplémentations de 2 à 15 semaines (protéines carbonylées) et lipidique après des supplémentations de 1 à 36 mois (MDA, oxydation de LDL *ex vivo* ou hydroperoxydes lipidiques) dans des conditions physiologiques normales. Dans des situations de stress, la vitamine C pourrait avoir un effet anti-oxydant sur les hydroperoxydes lipidiques (Dragsted, 2008).

De plus, dans certaines conditions chez l'Homme, la vitamine C pourrait limiter la réponse adaptative à un stress induit par une activité physique intense. En effet, la supplémentation en vitamine C de 500 mg.j⁻¹ pendant 8 semaines a entraîné une augmentation du niveau basal de l'activité d'enzymes antioxydantes (superoxyde dismutase et catalase) et de protéines de stress (Heat Shock proteins) au niveau du muscle, mais a réduit l'amplitude de la réponse de ces enzymes et protéines à un stress oxydant exogène. Les conséquences à long terme de cette réduction de la réponse adaptative à un stress oxydant restent à définir (Khassaf *et al.*, 2003).

Ainsi, ces études montrent que la vitamine C pourrait exercer un effet pro-oxydant sur certaines bases de l'ADN, tandis qu'aucun effet pro-oxydant n'a été observé chez l'Homme sur les protéines et les lipides.

Il ne semble pas que l'incertitude scientifique sur les effets pro-oxydants de la vitamine C soit liée à des résultats contradictoires. Les limites de ces études se posent davantage en terme de signification sur le plan physiologique des variations observées à court et à long terme.

En outre, des apports élevés de vitamine C peuvent conduire à une modification de la réponse adaptative au stress oxydant dont les conséquences peuvent être objectivées en situation de stress sur certains tissus exposés.

Question 2. Est-il possible de déterminer les doses à partir desquelles des effets pro-oxydants liés à un apport en vitamine C peuvent être observés ?

Après une ingestion de vitamine C, le contrôle des concentrations d'acide ascorbique dans les milieux intra- et extra-cellulaires se fait de façon coordonnée par trois mécanismes : l'absorption intestinale, le transport tissulaire et la réabsorption rénale.

L'ingestion biquotidienne de doses constantes de vitamine C permet d'atteindre un état d'équilibre (ou plateau) au niveau des concentrations plasmatiques. La concentration plasmatique au plateau augmente lorsque la dose de vitamine C ingérée augmente, jusqu'à une consommation de 200-300 mg.j⁻¹ de vitamine C. (Levine *et al.*, 1996; Levine *et al.*, 2001). L'ingestion ponctuelle de doses massives de vitamine C entraîne, quant à elle, une augmentation transitoire des concentrations plasmatiques en acide ascorbique. Ce pic transitoire est d'autant plus marqué que la dose de vitamine C ingérée est élevée (Padayatty *et al.*, 2004).

Le risque pro-oxydant des apports massifs et ponctuels de vitamine C semble dépendre à la fois de l'amplitude de l'élévation transitoire des concentrations en vitamine C et de la capacité des systèmes endogènes antioxydants. Ces deux facteurs dépendent de :

- l'état physiologique du sujet ;
- le moment de la prise de vitamine C ;
- le statut nutritionnel en vitamine C ;
- la quantité et la qualité des apports alimentaires du sujet en vitamine C ;
- la qualité nutritionnelle des aliments ingérés et leur préparation ;
- les facteurs génétiques (polymorphismes) ;
- le niveau d'exposition à des polluants ;
- les xénobiotiques ;
- la masse adipeuse ;
- etc.

Ainsi, seuls des apports massifs par supplémentation peuvent augmenter de façon transitoire la concentration plasmatique de vitamine C qui normalement reste à un état d'équilibre pour des niveaux d'apports de vitamine C équivalents à ceux d'une alimentation variée et équilibrée (200 à 300 mg de vitamine C). De plus, l'augmentation transitoire de la concentration en vitamine C varie selon les individus et semble être déterminante pour engendrer un effet pro-oxydant de la vitamine C.

Des études restent nécessaires afin de déterminer les doses de vitamine C entraînant des effets pro-oxydants, en prenant en compte la durée de supplémentation et le potentiel antioxydant global des apports alimentaires. Cependant, comme expliqué dans la question 1, la littérature décrit des effets pro-oxydants sur certaines bases de l'ADN après une supplémentation de l'alimentation avec 500 mg.j⁻¹ de vitamine C (Podmore et al., 1998; Cooke et al., 1998).

Question 3. Le cas échéant, ces effets sont-ils propres à la vitamine C apportée en complément de l'alimentation (par le biais de l'enrichissement ou de compléments alimentaires) ou sont-ils également observables avec la vitamine C contenue naturellement dans les denrées ?

Dans l'alimentation, la vitamine C des fruits et légumes est apportée en association avec de nombreux antioxydants et autres phytonutriments dont l'ensemble confère des effets bénéfiques du fait des synergies et de la complémentarité d'actions existantes entre les nutriments. Ainsi, la vitamine C n'a pas les mêmes effets physiologiques lorsqu'elle est apportée par des aliments complexes que par des compléments alimentaires (Woodside *et al.*, 2005).

Par ailleurs, dans l'alimentation, la vitamine C est présente sous deux formes chimiques, l'acide ascorbique (AA, forme réduite) et l'acide déhydroascorbique (ADHA, forme oxydée) dont le transport cellulaire et le métabolisme diffèrent. Cependant, les tables de composition nutritionnelle actuelles des aliments ne permettent pas d'établir la part d'apport de ces deux formes. Il est établi que la cuisson des aliments et leur transformation industrielle accroissent la concentration de la forme oxydée dans l'aliment. De nombreux facteurs influencent la biodisponibilité de la vitamine C :

- des apports en glucose élevés ont un effet inhibiteur sur l'absorption intestinale de la forme réduite et favorisent l'absorption intestinale de la forme oxydée (Malo and Wilson, 2000) ;
- une forte augmentation de la forme oxydée pourrait entraîner une diminution des concentrations intracellulaires de glutathion réduit (GSH) et de NADPH et altérer le métabolisme cellulaire (Wilson, 2002), et ainsi le potentiel antioxydant ;
- l'ADHA qui se trouve normalement en quantité faible dans le plasma du fait de sa conversion dans les entérocytes en acide ascorbique pourrait alors se retrouver en concentration élevée si l'apport en AA et ADHA est déséquilibré en faveur du dernier.

Cependant, le lien entre la forme de vitamine C ingérée et sa capacité pro- ou antioxydante, ainsi que le statut plasmatique en ADHA et le stress oxydant n'est pas connu. C'est pourquoi des recherches complémentaires sont nécessaires, tant au niveau épidémiologique que méthodologique à travers des études clinique et mécanistique.

La consommation moyenne de vitamine C dans la population française est de 93 mg.j⁻¹ et celle du 95^{ème} percentile de 195 mg.j⁻¹ (INCA 2, 2007). Les compléments alimentaires riches en vitamine C proposent des apports quotidiens de 500 à 1000 mg de vitamine C permettant d'atteindre le niveau d'apport de 500 mg.j⁻¹ à partir duquel des effets pro-oxydants ont été observés.

Ainsi, les niveaux d'apports de vitamine C, pour lesquels des effets pro-oxydants ont été observés, ne peuvent pas être atteints par une alimentation courante diversifiée mais peuvent être observés avec la consommation de compléments alimentaires et/ou d'aliments enrichis.

Question 4. La présence de fer a-t-elle un impact sur l'effet pro-oxydant de la vitamine C et, dans l'affirmative, cet impact vaut-il pour le fer ajouté ou pour le fer naturellement présent ?

Dans certaines conditions *in vitro*, il a été montré que la vitamine C pouvait avoir un effet pro-oxydant en présence de métaux de transition tels que le fer et contribuer à la formation de radicaux hydroxyle, qui eux-mêmes pouvaient entraîner l'oxydation des lipides, de l'ADN ou des protéines (Halliwell, 1996). Cependant, en situation physiologique normale, des protéines telles que la transferrine dans le sang ou la ferritine dans les cellules, séquestrent le fer. Ainsi, seules des traces de fer existent sous forme libre, rendant cette réaction peu probable en situation physiologique (Emerit *et al.*, 2001). Certaines pathologies peuvent toutefois induire des situations de dysrégulation des mécanismes d'absorption du fer et à des concentrations de fer libre circulant élevées (Heath and Fairweather-Tait, 2003). Des dommages musculaires et/ou une hémolyse peuvent également entraîner une libération du fer (Telford *et al.*, 2003). Dans ces cas précis, la vitamine C peut maintenir le fer sous sa forme réduite qui peut ensuite réagir avec le H₂O₂ pour former le radical hydroxyle (OH[•]) par la réaction de Fenton (Halliwell and Gutteridge, 1992).

Du fait de la consommation de compléments alimentaires et d'aliments enrichis qui peuvent apporter conjointement des doses élevées de fer et de vitamine C, certains auteurs se sont interrogés sur les effets d'une consommation élevée et prolongée concomitante de fer et de vitamine C.

Sur des fibroblastes humains en culture, l'adjonction de vitamine C à des doses physiologiques favorise la libération du fer intracellulaire et l'apparition de dommages à l'ADN en présence d'H₂O₂ (Duarte and Jones, 2007).

Chen *et al.* (2000) ont testé chez le cochon d'Inde, qui tout comme l'Homme ne synthétise pas de vitamine C, l'effet sur la peroxydation lipidique d'une surcharge de fer (injections intrapéritonéales de fer (Fe³⁺) pour arriver à une charge en fer de 1,5 g.kg⁻¹ de masse corporelle) combinée soit à un apport quasiment nul (1 mg.j⁻¹) soit à un apport élevé (100 mg.j⁻¹) de vitamine C pendant 4 semaines. Les auteurs observent que dans le groupe ayant des apports de vitamine C élevés, la surcharge de fer n'augmente pas la peroxydation lipidique (estimés par les F₂-isoprostanes) dans le foie ou le plasma. La forte dose de vitamine C a exercé un pouvoir antioxydant sur les lipides en présence d'une charge en fer, au moins dans le foie et le plasma (Chen *et al.*, 2000). Toutefois dans cette étude, les animaux ingérant de faibles doses de vitamine C étaient en situation de déficit en fer.

D'autres auteurs se sont intéressés aux effets d'apports alimentaires élevés de fer, en l'absence ou en présence de vitamine C dans le régime, chez la souris, qui elle synthétise de la vitamine C (Premkumar *et al.*, 2007). Les souris ont reçu pendant 12 mois un régime contenant soit 100 mg.kg⁻¹ soit 300 mg.kg⁻¹ de fer, en l'absence ou en présence (15 g.kg⁻¹) de vitamine C. Premkumar *et al.* montrent que dans le groupe ne consommant pas de vitamine C, l'augmentation des apports en fer s'accompagne d'une augmentation des concentrations de marqueurs de peroxydation lipidique (MDA et HAE) dans le foie, alors que dans le groupe d'animaux consommant de la vitamine C, l'augmentation des apports en fer diminue légèrement ces marqueurs. Cet effet protecteur de la vitamine C sur l'oxydation des lipides induite par des apports alimentaires en fer élevés est retrouvé dans une étude chez le cochon d'Inde (Collis *et al.*, 1997).

Premkumar *et al.* (2007) se sont également intéressés aux modifications induites par le fer sur les bases de l'ADN. Les apports élevés de fer augmentent les dommages de l'ADN dans le groupe n'ayant pas ingéré de vitamine C, alors que dans le groupe consommant de la vitamine C, les dommages sont semblables, quel que soit le niveau d'apport en fer (Premkumar *et al.*, 2007). Ainsi, cette étude montre un effet protecteur de la vitamine C pour des apports élevés de fer, sur les dommages de l'ADN et les indices de lipoperoxydation.

Une autre étude montre que l'ingestion par la rate en gestation de métaux de transition, dont le fer, entraîne un stress oxydant chez le nouveau-né, qui se manifeste par une oxydation des bases de l'ADN hépatique (Zhou *et al.*, 2001).

Ex vivo sur plasma humain, des auteurs ont montré que la vitamine C protège les lipoprotéines de faible densité (LDL) de l'oxydation induite par le fer (Retsky and Frei, 1995) et plus généralement, protège les lipides de la peroxydation (Suh *et al.*, 2003).

Chez l'Homme, l'ingestion concomitante de fer et de vitamine C a fait l'objet de peu d'études. Des auteurs ont renouvelé l'expérience de supplémentation décrite par Podmore *et al.* en 1998 en utilisant deux niveaux d'apport de vitamine C (60 et 240 mg.j⁻¹), en présence d'un apport de 14 mg de fer pendant 12 semaines (Rehman *et al.*, 1998). Une augmentation de l'oxydation des bases de l'ADN des globules blancs, mais sans formation d'hydroxyguanine, a été observée de manière transitoire dans le groupe des sujets les plus supplémentés, dont les taux plasmatiques de vitamine C atteignaient 70 µM. Les auteurs ont alors suggéré que la supplémentation concomitante en fer et en vitamine C pouvait avoir un effet pro-oxydant à court terme, stimulant le système de réparation de l'ADN. Cette observation ne permet toutefois pas de conclure à un effet pro-oxydant propre à l'association entre le fer et la vitamine C.

La même équipe a réalisé une seconde étude comparant les effets de la supplémentation en vitamine C (260 mg.j⁻¹), en vitamine C (260 mg.j⁻¹) et fer (14 mg.j⁻¹), ou en placebo pendant 6 semaines sur l'oxydation au niveau des bases de l'ADN sanguin. L'étude n'a pas mis en évidence d'effet pro-oxydant de la vitamine C, apportée seule ou en association avec du fer, sur l'ADN total ou la 8-oxo-guanine, mais a montré de faibles augmentations ou diminutions du taux d'oxydation d'autres bases de l'ADN. Les auteurs reconnaissent qu'il est difficile de conclure quant aux effets de la supplémentation en vitamine C sur l'oxydation de l'ADN (Proteggente *et al.*, 2000).

Aucun effet pro-oxydant de la vitamine C en présence de fer n'a été observé sur les LDL des sujets après consommation de 14 mg.j⁻¹ de fer associé à 60 mg.j⁻¹ ou 260 mg.j⁻¹ de vitamine C pendant 12 semaines. Au contraire, la dose élevée de vitamine C aurait plutôt un effet antioxydant sur les LDL (Yang *et al.*, 1999).

Une co-supplémentation à des doses plus élevées de vitamine C (500 mg) et de fumarate de fer (100 mg) pendant le 3^{ème} semestre de grossesse a, au contraire, augmenté significativement des produits d'oxydation, tels que le MDA chez la femme enceinte. Cette co-supplémentation a aussi entraîné une diminution du taux plasmatique de vitamine E (Lachili *et al.*, 2001).

*Ainsi, une étude montre chez l'Homme un effet pro-oxydant d'une co-supplémentation en fer et en vitamine C apportés respectivement à hauteur de 14¹ et 240 mg.j⁻¹ uniquement au niveau de certaines bases de l'ADN (Rehman *et al.*, 1998). Ces résultats n'ont pas été confirmés par une seconde étude de la même équipe, même si ces derniers restent difficiles à interpréter. Il est donc difficile de conclure sur ce point. Sur les lipides, les études chez l'animal (Chen *et al.*, 2000) comme chez l'homme (Retsky and Frei, 1995) suggèrent que la vitamine C aurait davantage un effet antioxydant, protégeant des effets pro-oxydants du fer.*

*Chez la femme enceinte, les données sont limitées à une étude qui évoque un risque pro-oxydant observé sur les bases de l'ADN et sur les lipides suite à l'ingestion simultanée de fortes doses de fer et vitamine C. Elle est confortée par une étude chez l'animal (Zhou *et al.*, 2001; Lachili *et al.*, 2001).*

Cependant des études complémentaires sont nécessaires afin de mieux identifier les molécules susceptibles d'être oxydées et les tissus cibles, et de vérifier si le risque pro-oxydant lié à l'ingestion simultanée de vitamine C et de fer est plus élevé pendant la grossesse.

En ce qui concerne l'influence de l'origine du fer (fer ajouté ou fer naturellement présent dans les aliments) sur l'effet pro-oxydant de la vitamine C, aucune étude n'a été réalisée avec du fer présent naturellement dans l'alimentation.

Des études complémentaires sont donc nécessaires pour mieux définir les conditions dans lesquelles l'association fer et vitamine C pourrait avoir un effet pro-oxydant.

¹ La dose de 14 mg.j⁻¹ correspond à la dose journalière maximale dans les compléments alimentaires définie par l'arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires. JO du 28 mai 2006.

En France, les apports de fer estimés par l'étude SU.VI.MAX sont de 12,3 mg.j⁻¹ chez les femmes et 16,7 mg.j⁻¹ chez les hommes Galan, P., Yoon, H. C., Preziosi, P., Viteri, F., Valeix, P., Fieux, B., Briançon, S., Malvy, D., Roussel, A. M., Favier, A. and Hercberg, S. (1998) Determining factors in the iron status of adult women in the SU.VI.MAX study. SUpplementation en Vitamines et Minéraux AntioXydants, *Eur J Clin Nutr*, **52**, 383-8..

Question 5. Faut-il revoir la recommandation du PNNS destinée aux femmes enceintes concernant la consommation simultanée de vitamine C et de fer afin d'améliorer l'absorption de ce dernier ?

Le PNNS recommande de « terminer [son] repas par une orange ou un pamplemousse, ou [d'] utiliser le citron pressé comme assaisonnement » en indiquant que « la vitamine C améliore l'absorption du fer d'origine végétale. »

Ainsi, le PNNS conseille l'association de vitamine C et de fer uniquement par le biais des aliments courants.

Des effets pro-oxydants ont été observés chez l'homme dans une étude de supplémentation dans laquelle étaient ajoutées à l'alimentation courante des doses de 240 mg.j^{-1} de vitamine C et de 14 mg.j^{-1} de fer (Rehman *et al.*, 1998). Chez la femme enceinte, une étude montre qu'après une supplémentation quotidienne de 500 mg de vitamine C et 100 mg de fumarate de fer, une augmentation significative de produits d'oxydation, tels que le MDA, ainsi qu'une diminution du taux plasmatique de vitamine E, ont été observées (Lachili *et al.*, 2001).

Il n'y a donc pas lieu de proposer une co-supplémentation en fer et en vitamine C chez la femme enceinte comme déjà évoqué (Afssa, 2009).

Aucune étude n'a évalué les effets pro-oxydants suite à l'ingestion conjointe de vitamine C et de fer apportés naturellement dans les aliments. De ce fait l'Afssa estime qu'il n'est pas nécessaire de revoir la recommandation du PNNS formulée pour les aliments courants (hors compléments alimentaires et aliments enrichis).

Conclusions et recommandations :

L'Afssa conclut que :

- un effet pro-oxydant de la vitamine C a été observé chez l'Homme sur certaines bases de l'ADN dans quelques tissus (par exemple, les lymphocytes) ;
- les effets pro-oxydants ont été observés chez l'homme dans deux études, uniquement après supplémentation avec des doses de 500 mg.j^{-1} de vitamine C seule et de 240 mg.j^{-1} de vitamine C en présence de 14 mg.j^{-1} de fer;
- les niveaux d'apports de vitamine C, pour lesquels des effets pro-oxydants ont été observés, ne peuvent être atteints que par la consommation de compléments alimentaires et/ou d'aliments enrichis ;
- il n'est pas possible de conclure sur l'effet pro-oxydant d'une co-supplémentation en fer et en vitamine C, en raison du faible nombre d'études ;
- il n'y a pas d'arguments scientifiques permettant d'évoquer un effet pro-oxydant des niveaux d'apport en vitamine C et en fer dans l'alimentation courante, non enrichie. De ce fait, l'Afssa estime qu'il n'est pas nécessaire de revoir les recommandations du PNNS (conseillant l'association de vitamine C et de fer uniquement par le biais des aliments courants).

De nouvelles études sont donc nécessaires afin de mieux comprendre les effets pro-oxydants de la vitamine C, notamment lorsqu'elle est associée au fer.

**La Directrice Générale
Pascale BRIAND**

Références bibliographiques :

- Afssa (2009) Avis du 27 janvier 2009 relatif à l'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires : synthèse, <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2007sa0315t.pdf>.
- Carr, A. and Frei, B. (1999) Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions?, *Faseb J*, **13**, 1007-24.
- Chen, K., Suh, J., Carr, A. C., Morrow, J. D., Zeind, J. and Frei, B. (2000) Vitamin C suppresses oxidative lipid damage in vivo, even in the presence of iron overload, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **279**, E1406-12.
- Collis, C. S., Yang, M., Diplock, A. T., Hallinan, T. and Rice-Evans, C. A. (1997) Effects of co-supplementation of iron with ascorbic acid on antioxidant--pro-oxidant balance in the guinea pig, *Free Radic Res*, **27**, 113-21.
- Cooke, M. S., Evans, M. D., Podmore, I. D., Herbert, K. E., Mistry, N., Mistry, P., Hickenbotham, P. T., Hussieni, A., Griffiths, H. R. and Lunec, J. (1998) Novel repair action of vitamin C upon in vivo oxidative DNA damage, *FEBS Lett*, **439**, 363-7.
- Davies, K. J., Quintanilha, A. T., Brooks, G. A. and Packer, L. (1982) Free radicals and tissue damage produced by exercise, *Biochem Biophys Res Commun*, **107**, 1198-205.
- Dragsted, L. O. (2008) Biomarkers of exposure to vitamins A, C, and E and their relation to lipid and protein oxidation markers, *Eur J Nutr*, **47 Suppl 2**, 3-18.
- Duarte, T. L. and Jones, G. D. (2007) Vitamin C modulation of H₂O₂-induced damage and iron homeostasis in human cells, *Free Radic Biol Med*, **43**, 1165-75.
- Emerit, J., Beaumont, C. and Trivin, F. (2001) Iron metabolism, free radicals, and oxidative injury, *Biomed Pharmacother*, **55**, 333-9.
- Favier, A. (2003) Le stress oxydant. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique, *L'actualité chimique*, 108-115.
- Galan, P., Yoon, H. C., Preziosi, P., Viteri, F., Valeix, P., Fieux, B., Briancon, S., Malvy, D., Roussel, A. M., Favier, A. and Herberg, S. (1998) Determining factors in the iron status of adult women in the SU.VI.MAX study. SUPplementation en Vitamines et Minéraux Antioxydants, *Eur J Clin Nutr*, **52**, 383-8.
- Halliwell, B. (1996) Vitamin C: antioxidant or pro-oxidant in vivo?, *Free Radic Res*, **25**, 439-54.
- Halliwell, B. (2007) Dietary polyphenols: good, bad, or indifferent for your health?, *Cardiovasc Res*, **73**, 341-7.
- Halliwell, B. and Gutteridge, J. M. (1992) Biologically relevant metal ion-dependent hydroxyl radical generation. An update, *FEBS Lett*, **307**, 108-12.
- Heath, A. L. and Fairweather-Tait, S. J. (2003) Health implications of iron overload: the role of diet and genotype, *Nutr Rev*, **61**, 45-62.
- INCA 2 (2007) Seconde Enquête Individuelle Nationale de Consommation alimentaire.
- Jacob, R. A., Aiello, G. M., Stephensen, C. B., Blumberg, J. B., Milbury, P. E., Wallock, L. M. and Ames, B. N. (2003) Moderate antioxidant supplementation has no effect on biomarkers of oxidant damage in healthy men with low fruit and vegetable intakes, *J Nutr*, **133**, 740-3.
- Jones, D. P. (2006) Redefining oxidative stress, *Antioxid Redox Signal*, **8**, 1865-79.
- Khassaf, M., McArdle, A., Esanu, C., Vasilaki, A., McArdle, F., Griffiths, R. D., Brodie, D. A. and Jackson, M. J. (2003) Effect of vitamin C supplements on antioxidant defence and stress proteins in human lymphocytes and skeletal muscle, *J Physiol*, **549**, 645-52.
- Khaw, K. T., Bingham, S., Welch, A., Luben, R., Wareham, N., Oakes, S. and Day, N. (2001) Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, *Lancet*, **357**, 657-63.
- Lachili, B., Hininger, I., Faure, H., Arnaud, J., Richard, M. J., Favier, A. and Roussel, A. M. (2001) Increased lipid peroxidation in pregnant women after iron and vitamin C supplementation, *Biol Trace Elem Res*, **83**, 103-10.
- Lee, B. M., Lee, S. K. and Kim, H. S. (1998) Inhibition of oxidative DNA damage, 8-OHdG, and carbonyl contents in smokers treated with antioxidants (vitamin E, vitamin C, beta-carotene and red ginseng), *Cancer Lett*, **132**, 219-27.
- Lee, S. H., Oe, T. and Blair, I. A. (2001) Vitamin C-induced decomposition of lipid hydroperoxides to endogenous genotoxins, *Science*, **292**, 2083-6.
- Leonard, S. S., Cutler, D., Ding, M., Vallyathan, V., Castranova, V. and Shi, X. (2002) Antioxidant properties of fruit and vegetable juices: more to the story than ascorbic acid, *Ann Clin Lab Sci*, **32**, 193-200.

- Levine, M., Conry-Cantilena, C., Wang, Y., Welch, R. W., Washko, P. W., Dhariwal, K. R., Park, J. B., Lazarev, A., Graumlich, J. F., King, J. and Cantilena, L. R. (1996) Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance, *Proc Natl Acad Sci U S A*, **93**, 3704-9.
- Levine, M., Wang, Y., Padayatty, S. J. and Morrow, J. (2001) A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women, *Proc Natl Acad Sci U S A*, **98**, 9842-6.
- Lunec, J., Holloway, K. A., Cooke, M. S., Faux, S., Griffiths, H. R. and Evans, M. D. (2002) Urinary 8-oxo-2'-deoxyguanosine: redox regulation of DNA repair in vivo?, *Free Radic Biol Med*, **33**, 875-85.
- Malo, C. and Wilson, J. X. (2000) Glucose modulates vitamin C transport in adult human small intestinal brush border membrane vesicles, *J Nutr*, **130**, 63-9.
- Padayatty, S. J., Sun, H., Wang, Y., Riordan, H. D., Hewitt, S. M., Katz, A., Wesley, R. A. and Levine, M. (2004) Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use, *Ann Intern Med*, **140**, 533-7.
- Page, E. L., Chan, D. A., Giaccia, A. J., Levine, M. and Richard, D. E. (2008) Hypoxia-inducible factor-1 α stabilization in nonhypoxic conditions: role of oxidation and intracellular ascorbate depletion, *Mol Biol Cell*, **19**, 86-94.
- Podmore, I. D., Griffiths, H. R., Herbert, K. E., Mistry, N., Mistry, P. and Lunec, J. (1998) Vitamin C exhibits pro-oxidant properties, *Nature*, **392**, 559.
- Premkumar, K. and Bowlus, C. L. (2004) Ascorbic acid does not increase the oxidative stress induced by dietary iron in C3H mice, *J Nutr*, **134**, 435-8.
- Premkumar, K., Min, K., Alkan, Z., Hawkes, W. C., Ebeler, S. and Bowlus, C. L. (2007) The potentiating and protective effects of ascorbate on oxidative stress depend upon the concentration of dietary iron fed C3H mice, *J Nutr Biochem*, **18**, 272-8.
- Proteggente, A. R., Rehman, A., Halliwell, B. and Rice-Evans, C. A. (2000) Potential problems of ascorbate and iron supplementation: pro-oxidant effect in vivo?, *Biochem Biophys Res Commun*, **277**, 535-40.
- Rehman, A., Collis, C. S., Yang, M., Kelly, M., Diplock, A. T., Halliwell, B. and Rice-Evans, C. (1998) The effects of iron and vitamin C co-supplementation on oxidative damage to DNA in healthy volunteers, *Biochem Biophys Res Commun*, **246**, 293-8.
- Retsky, K. L. and Frei, B. (1995) Vitamin C prevents metal ion-dependent initiation and propagation of lipid peroxidation in human low-density lipoprotein, *Biochim Biophys Acta*, **1257**, 279-87.
- Suh, J., Zhu, B. Z. and Frei, B. (2003) Ascorbate does not act as a pro-oxidant towards lipids and proteins in human plasma exposed to redox-active transition metal ions and hydrogen peroxide, *Free Radic Biol Med*, **34**, 1306-14.
- Telford, R. D., Sly, G. J., Hahn, A. G., Cunningham, R. B., Bryant, C. and Smith, J. A. (2003) Footstrike is the major cause of hemolysis during running, *J Appl Physiol*, **94**, 38-42.
- Van Duyn, M. A. and Pivonka, E. (2000) Overview of the health benefits of fruit and vegetable consumption for the dietetics professional: selected literature, *J Am Diet Assoc*, **100**, 1511-21.
- Wilson, J. X. (2002) The physiological role of dehydroascorbic acid, *FEBS Lett*, **527**, 5-9.
- Woodside, J. V., McCall, D., McGartland, C. and Young, I. S. (2005) Micronutrients: dietary intake v. supplement use, *Proc Nutr Soc*, **64**, 543-53.
- Yang, M., Collis, C. S., Kelly, M., Diplock, A. T. and Rice-Evans, C. (1999) Do iron and vitamin C co-supplementation influence platelet function or LDL oxidizability in healthy volunteers?, *Eur J Clin Nutr*, **53**, 367-74.
- Zhou, G. D., Randerath, E. and Randerath, K. (2001) Effects of dietary transition metals on oxidative DNA lesions in neonatal rats, *Mutat Res*, **479**, 71-9.

Mots clés :

Acide ascorbique, fer, femme enceinte, antioxydant, supplémentation, enrichissement, complément alimentaire.