

Maisons-Alfort, le 29 septembre 2006

## AVIS

### de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relative à l'évaluation de l'enrichissement en vitamines B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> et B<sub>12</sub> d'une matière grasse à tartiner enrichie en esters de stérol végétal

LA DIRECTRICE GENERALE

Par courrier reçu le 26 juillet 2005, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 22 juillet 2005 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation concernant l'enrichissement en vitamines B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub> d'une matière grasse légère à tartiner enrichie en esters de stérol végétal.

La demande concerne l'évaluation de l'enrichissement en vitamines B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> et B<sub>12</sub> d'une matière grasse légère (35 %) à tartiner enrichie en stérols végétaux et à teneur garantie en vitamines A et E. Il est à noter que le pétitionnaire commercialise à ce jour une matière grasse légère à tartiner enrichie en stérols végétaux destinée « par les bénéfices de son enrichissement en esters de stérol végétal, aux personnes qui doivent réduire leur taux de cholestérol sanguin, donc par essence une population de consommateurs hypercholestérolémiques potentiellement à risque cardiovasculaire ». Cette autorisation fait suite à une Décision de la Commission Européenne (2000/500/CE) en application du Règlement 258/97 relatif aux nouveaux aliments et nouveaux ingrédients alimentaires.

L'enrichissement en vitamines du groupe B proposé est présenté comme ayant pour objectif « d'optimiser les bénéfices du produit à une prévention plus globale des maladies cardiovasculaires (diminution de l'homocystéine plasmatique, facteur de risque identifié des maladies cardiovasculaires) ».

Les niveaux d'enrichissement proposés sont : vitamine B<sub>6</sub>, 5 mg/100g ; vitamine B<sub>9</sub>, 1 mg/100 g ; vitamine B<sub>12</sub>, 5 µg/100 g.

La consommation du produit préconisée par le pétitionnaire est de 2 à 3 portions de 10 g par jour.

En termes de communication en direction du consommateur, le pétitionnaire indique ne pas souhaiter utiliser d'allégations particulières en lien avec l'enrichissement en vitamines B, exceptées sa mention dans l'étiquetage et la dénomination de vente (l'allégation actuellement utilisée porte sur la réduction de la cholestérolémie). Toutefois, il mentionne qu'une information scientifique spécifique à destination des professionnels de santé pourrait être envisagée.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » réuni les 26 janvier et 23 mars 2006, l'Afssa rend l'avis suivant :

#### Considérant les données relatives à l'intérêt nutritionnel des enrichissements proposés

Considérant l'implication des vitamines B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> et B<sub>12</sub> dans le métabolisme de l'homocystéine : la vitamine B<sub>6</sub> intervient comme co-facteur dans la voie de la trans-sulfuration conduisant à la sérine et les vitamines B<sub>9</sub> et B<sub>12</sub> sont nécessaires à la voie de la re-méthylation conduisant à la méthionine ;

Considérant les données de la littérature montrant une modulation des niveaux sériques de l'homocystéine par un apport supplémentaire de ces vitamines dans l'alimentation :

- le taux plasmatique d'homocystéine est inversement corrélé à l'apport de vitamines B<sub>6</sub> et B<sub>9</sub> (Mennen et al. 2002 ; Selhub et al. 2000) ;
- deux méta-analyses ont permis de déterminer l'amplitude de la diminution de l'homocystéinémie en fonction des niveaux de supplémentation en vitamines du groupe B dans des études d'interventions :
  - o l'acide folique, à une dose journalière supérieure à 0,5 mg, en combinaison avec 0,5 mg/jour de vitamine B<sub>12</sub>, réduit d'environ 25 % le taux d'homocystéine sanguin (Homocystein Lowering Trialists Collaboration 1998) ;

- il existe une relation dose/réponse entre l'apport d'acide folique et l'amplitude de la réduction de l'homocystéinémie (en moyenne -13 et -20 % pour des apports de 0,2 et 0,4 mg/j et -23 % pour un apport de 0,8 mg), avec 90 % de l'effet maximal obtenu pour un apport de 0,4 mg (Homocystein Lowering Trialists Collaboration 2005) ;
- dans tous les cas, l'effet de la vitamine B<sub>12</sub> sur la réduction de l'homocystéinémie est modéré, de l'ordre de 7 % ; la vitamine B<sub>6</sub> n'apparaît pas comme ayant un effet sur l'homocystéinémie, puisque n'intervenant pas dans le cycle méthionine-homocystéine ; enfin, l'effet de l'acide folique sur l'homocystéinémie est plus élevé chez les femmes que chez les hommes (Homocystein Lowering Trialists Collaboration 1998 et 2005) ;

Considérant les données d'un essai d'intervention relatif à l'évaluation de la biodisponibilité et des effets sur l'homocystéinémie des vitamines B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> et B<sub>12</sub> dans le produit :

- il s'agit d'un essai d'intervention randomisé, en double aveugle, contre placebo et incluant 150 sujets ; les sujets ont reçu pendant 6 semaines soit un placebo, soit 200 µg d'acide folique + 2 µg de vitamine B<sub>6</sub> + 1 mg de vitamine B<sub>9</sub> (groupe 1), soit 400 µg d'acide folique + 2 µg de vitamine B<sub>6</sub> + 1 mg de vitamine B<sub>9</sub> (groupe 2) ; ces doses d'acide folique correspondent à 10 g (200 µg d'acide folique) ou 20 g (400 µg d'acide folique) de produit ;
- les résultats montrent une bonne biodisponibilité des 3 vitamines sur la base d'une augmentation de leurs taux sériques et/ou érythrocytaires ; la diminution de l'homocystéinémie est logiquement plus importante dans le groupe 2 que dans le groupe 1 : -17,6 % chez les hommes et -23,3 % chez les femmes, et cet effet est en accord avec une meilleure biodisponibilité des trois vitamines chez les femmes que chez les hommes ; l'effet du complexe vitamines B<sub>6</sub>+B<sub>9</sub>+B<sub>12</sub> est à imputer majoritairement à l'acide folique et dans une moindre mesure à la vitamine B<sub>12</sub> ;
- ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature et il peut donc être considéré que la consommation quotidienne proposée pour le produit, à savoir 2 à 3 portions de 10 g de produit (soit 0,2 à 0,3 mg d'acide folique), est justifiée sur le plan scientifique, dans une optique de réduction de l'homocystéinémie ;

Considérant que les données épidémiologiques montrent qu'une élévation modérée de l'homocystéine plasmatique (> 10-14 µmol/L) peut être considérée comme un facteur de risque des maladies cardio-vasculaires :

- l'homocystéinémie est positivement associée au risque de développement de maladies cardio-et neuro-vasculaires ;
- des patients atteints de maladies cardiovasculaires présentent des taux plasmatiques d'homocystéine plus élevés que les sujets témoins ;

Considérant, toutefois, que les données disponibles ne permettent pas d'affirmer de manière définitive que l'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant :

- l'association entre l'existence de mutations génétiques à l'origine des taux circulants élevés d'homocystéine et le risque cardiovasculaire n'est pas clairement démontrée ;
- deux méta-analyses récentes (The Homocysteine Studies Collaboration 2002, Wald et al. 2002) montrent qu'une diminution de l'homocystéinémie de 25 % (soit environ 3 µmol/L) est associée à une diminution du risque de pathologie coronaire ischémique de 11 à 16 % et du risque d'accident vasculaire cérébral de 19 à 22 % ;
- la démonstration selon laquelle une réduction des taux circulants d'homocystéine, chez les sujets sains (à risque ou non) ou chez les sujets ayant développé des maladies cardiovasculaires, via une supplémentation en vitamines, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> et B<sub>12</sub>, conduit à une réduction de la morbidité et de la mortalité n'est pas apportée, que l'on se base sur un paramètre intermédiaire ou sur les événements cliniques :
  - la supplémentation en vitamines B<sub>9</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> conduit à une réduction de l'homocystéinémie mais ne s'accompagne pas systématiquement d'une résorption de la dysfonction endothéliale (Chambers et al.2000, Carlsson et al. 2004) ;
  - l'effet de la triple supplémentation peut être positif ou négatif sur la prévention de la resténose (après angioplastie et/ou pose de stent au niveau des artères coronaires) (Schnyder et al. 2001, Lange et al. 2004) ;

- les données issues des études d'intervention, utilisant des doses pharmacologiques de vitamines B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> et B<sub>12</sub> ne montrent pas une réduction du risque cardiovasculaire (Liem et al. 2003, Toole et al. 2004, Lonn et al. 2006 ; Bonaa et al. 2006) ;
- plusieurs essais d'intervention contrôlés sont en cours en Amérique du Nord et en Europe pour évaluer l'effet des suppléments en vitamines B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> et B<sub>12</sub> sur les pathologies occlusives ;
- l'enrichissement de la farine en acide folique aux Etats-Unis a eu un effet bénéfique sur l'incidence des défauts de fermeture du tube neural, mais n'a pas modifié l'incidence des pathologies ischémiques.

**Considérant les données relatives à l'innocuité des enrichissements proposés**

Considérant qu'une simulation des apports en vitamines B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> et B<sub>12</sub> a été réalisée à partir de données d'achat de margarine issues d'un panel de consommateurs des pays européens, dont la France ; qu'afin de convertir ces données d'achat en données de consommation, plusieurs hypothèses de travail ont été formulées : notamment, la margarine achetée contient les 3 vitamines B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> et B<sub>12</sub> ; la margarine est consommée pendant toute la période de collecte des données d'achat, soit 12 semaines ; la margarine achetée est entièrement consommée et consommée en quantité égale quotidiennement ; que les résultats de ces simulations indiquent :

	Apports liés à la consommation du produit*		Apport total (produit + alimentation)*	Apports nutritionnels conseillés**	Limite supérieure de sécurité
	Apports médians	Apports du 95 <sup>e</sup> percentile			
Vitamine B <sub>6</sub>	0,74-1,07 mg/j	4,2 mg/j	2,74 mg/j	1,5-1,8 mg/j	5 mg/j au dessus de la consommation habituelle
Vitamine B <sub>9</sub>	74-107 µg/j	416 µg/j	366,8 µg/j	300-330 µg/j	1000 µg/j
Vitamine B <sub>12</sub>	0,37-0,54 µg/j	2,08 µg/j	7,43 µg/j	2,4 µg/j	-

\* Données fournies par le pétitionnaire

\*\* Valeurs définies pour les sujets adultes, femmes et hommes

- qu'en tenant compte des apports alimentaires en vitamines B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> et B<sub>12</sub> et de leur limite supérieure de sécurité, il apparaît que la consommation du produit ne fait pas courir de risque particulier au consommateur ;
- que les apports quotidiens de vitamine B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> ou B<sub>12</sub> atteints avec une consommation maximale du produit telle que préconisée par le pétitionnaire, soit 3 portions de 10 g/jour de margarine, sont inférieurs aux doses pharmacologiques employées dans les essais de supplémentation publiés dans la littérature et dans lesquels n'étaient pas relevés des effets secondaires préoccupants : 1,8-50 mg pour la vitamine B<sub>6</sub> ; 0,4-5 mg pour la vitamine B<sub>9</sub> et 4,8-1000 µg pour la vitamine B<sub>12</sub> ;
- que les niveaux d'enrichissement ne sont pas susceptibles de conduire à des apports excessifs de vitamines B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> ou B<sub>12</sub> pour la population générale, si celle-ci était amenée, à tort, à utiliser le produit, dans la mesure où selon les données de l'étude SU.VI.Max le 95<sup>e</sup> percentile de consommation de margarine dans la population française reste inférieur à 17 g/j ;
- que toutefois, les niveaux d'apport totaux (produit et alimentation courante) sont supérieurs aux apports nutritionnels conseillés ; qu'en ce qui concerne la vitamine B<sub>12</sub>, cet apport total est équivalent à 3 fois l'ANC et peut être assimilé à un apport supra-nutritionnel ;

Considérant que d'autres arguments permettent d'asseoir la démonstration de la sécurité liée à la consommation du produit :

- le risque qu'un enrichissement en acide folique puisse masquer une carence en vitamine B<sub>12</sub> a été pris en compte par le pétitionnaire *via* un enrichissement concomitant en acide folique et en cyanocobalamine ;
- l'hypothèse selon laquelle l'utilisation de solutions polyvitaminées contenant de l'acide folique en période périconceptionnelle était associée à une augmentation de l'incidence des avortements spontanés et des naissances multiples a été récemment réfutée (Bailey et Berry, 2005) ;
- les risques d'un métabolisme réduit de l'acide folique, avec les effets associés de sa forme libre sur les protéines de liaison et les transporteurs plasmatiques, ne sont décrits qu'à partir d'apports supérieurs ou égaux à 400 µg/j ;

Considérant que la mise en œuvre d'une procédure de contrôle de l'enrichissement en vitamines B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> ou B<sub>12</sub> n'est pas identifiée dans le dossier alors que la faisabilité technologique d'un mélange homogène est soumise à caution, 77 g d'un mélange vitaminique hydrosoluble étant introduits dans une tonne de matière grasse ; que les cas d'hypervitaminose D rapportés aux Etats-Unis à la suite de la consommation de laits enrichis en vitamine D ont été attribués à des causes technologiques ;

#### L'Afssa estime que :

- l'enrichissement en vitamines B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> et B<sub>12</sub> d'une margarine allégée et enrichie en phytostérol réduit l'homocystéinémie chez des patients à risque vasculaire élevé et ayant une concentration du LDL-cholestérol élevée ;
- si les données de nombreuses études épidémiologiques suggèrent une association positive forte et biologiquement envisageable sur le plan mécanistique, entre le risque cardiovasculaire et l'homocystéinémie, il n'existe pas, à ce jour, de données scientifiques issues d'essais contrôlés permettant de faire émerger un consensus selon lequel la réduction de l'homocystéinémie *via* la supplémentation en vitamines B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> et B<sub>12</sub>, et, ce quelles que soient les doses, confère bien un bénéfice en termes de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires ; les résultats d'essais cliniques randomisés sont attendus ;
- les niveaux d'enrichissement proposés contribuent à des apports totaux en ces vitamines supérieurs aux apports nutritionnels conseillés, mais ne font pas courir de risque particulier pour la population cible et la population générale ; toutefois, il est souhaitable que le pétitionnaire apporte des précisions sur les contrôles effectués visant à vérifier l'incorporation effective des trois vitamines hydrosolubles dans la margarine.

#### Références bibliographiques

Bailey LB, Berry RKJ (2005). Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage. *Am J Clin Nutr*, 81 (suppl) : 1213S-1217S.

Bonaa, K. H., Njolstad, I., Ueland, P. M., Schirmer, H., Tverdal, A., Steigen, T., Wang, H., Nordrehaug, J. E., Arnesen, E., and Rasmussen, K. (2006). Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 354, 1578-1588.

Carlsson, C. M., Pharo, L. M., Aeschlimann, S. E., Mitchell, C., Underbakke, G., and Stein, J. H. (2004). Effects of multivitamins and low-dose folic acid supplements on flow-mediated vasodilation and plasma homocysteine levels in older adults. *Am Heart J* 148, E11.

Chamberlain, K. L. (2005). Homocysteine and cardiovascular disease: a review of current recommendations for screening and treatment. *J Am Acad Nurse Pract* 17, 90-95.

Chambers, J. C., Ueland, P. M., Obeid, O. A., Wrigley, J., Refsum, H., and Kooner, J. S. (2000). Improved vascular endothelial function after oral B vitamins: An effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine. *Circulation* 102, 2479-2483.

1998). Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *Bmj* 316, 894-898.

(2005). Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a metaanalysis of the randomised trials (2005). *Am J Clin Nutr*, 82 : 806-812.

