

Maisons-Alfort, le 5 février 2007

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des justificatifs concernant le dépassement des doses maximales admises en folates, vitamine D et en fer dans un complément alimentaire destiné aux femmes en période périconceptionnelle et aux femmes enceintes.

Par courrier reçu le 6 octobre 2006, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 3 octobre 2006 par le Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgccrf) d'une demande d'évaluation des justificatifs concernant le dépassement des doses maximales admises (arrêté du 9 mai 2006) en folates, vitamine D et fer dans un complément alimentaire destiné aux femmes en période périconceptionnelle et aux femmes enceintes.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » réuni le 19 décembre 2006, l'Afssa rend l'avis suivant :

Considérant que la demande concerne un complément alimentaire présenté sous forme de capsules ; que, selon les données du pétitionnaire, ce produit contient du fer et de la vitamine D à hauteur de 200 % des AJR et des folates à hauteur de 400 % des AJR par capsule (soit 28 mg/j pour le fer, 10 µg/j pour la vitamine D et 800 µg/j pour les folates apportés sous forme d'acide folique et de L-méthylfolate) ; que chaque capsule contient également les vitamines B₁, B₂, B₃, B₅, B₆, B₈, B₁₂, C et E ainsi que du bêta-carotène, du zinc, du cuivre, du magnésium, du manganèse, de l'iode, du calcium, du chlore et du potassium ; que le niveau de consommation conseillé par le pétitionnaire est d'une capsule par jour ; que ce complément est présenté comme destiné aux femmes en période périconceptionnelle (dès l'arrêt de la contraception) ainsi qu'aux femmes enceintes pendant le premier trimestre de la grossesse ;

Considérant que l'Afssa estime que la demande concerne aussi bien l'évaluation de l'intérêt nutritionnel du produit que celle du risque pour la population ciblée ;

En ce qui concerne l'évaluation de l'intérêt nutritionnel éventuel pour la population ciblée

Concernant le fer

Considérant qu'il n'y a aucune justification à la supplémentation systématique en fer des femmes enceintes (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français (CNGOF), 1997, Haute Autorité de Santé (HAS), 2005) ; que c'est uniquement en cas d'anémie par carence martiale qu'une supplémentation médicamenteuse en fer est indiquée chez la femme enceinte ; que la correction de l'anémie au cours du premier trimestre de grossesse permet de réduire le risque de retentissement fœtal et que son traitement plus tard au cours de la grossesse reste nécessaire pour le bénéfice maternel ; qu'une supplémentation en dehors de cette situation d'anémie par carence martiale n'est pas justifiée et que l'idéal est de prévenir avant la grossesse toute carence martiale par une alimentation variée et équilibrée (Favier & Hininger-Favier, 2004, Sachet, 1997) ;

Concernant l'acide folique

Considérant que le rôle de l'acide folique dans la prévention de la formation d'anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) est établi (Afssa, 2003), en prévention secondaire (chez des femmes avec un antécédent de grossesse avec anomalie de fermeture du tube neural) (MRC

Vitamin Study Research Group, 1991) et en prévention primaire (Czeizel & Dudas, 1992, Berry et al., 1999, Honein et al., 2001) ; que ces anomalies, quand elles ont lieu, apparaissent avant la fin du premier mois de grossesse, au cours d'une période pendant laquelle les femmes peuvent ne pas avoir connaissance de leur grossesse ; que la mutation de la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) augmente les besoins en folates (Botto & Yang, 2000), la proportion d'homozygotes pour cette mutation étant de 16,5 % selon des données portant sur un échantillon d'hommes et de femmes vivant dans la région parisienne et issu de l'étude SU.VI.MAX.¹ (Chango et al., 2000) ; qu'en conséquence, l'apport de folates dans le produit sous forme de L-méthylfolate, forme directement utilisable sans transformation par la MTHFR est intéressante chez les femmes porteuses de la mutation ; qu'outre la recommandation de suivre une alimentation variée et équilibrée (comprenant notamment des fruits et légumes) y compris pendant la grossesse, il est recommandé en France de prescrire, par précaution, une supplémentation médicamenteuse en acide folique, à commencer deux mois avant la conception et à poursuivre pendant 4 semaines après celle-ci, à la dose de 400 µg/j (une dose de 5 mg/j est par ailleurs prévue pour les femmes à risque élevé, c'est-à-dire celles avec un antécédent de grossesse avec anomalie de fermeture du tube neural et celles recevant certains traitements médicamenteux réduisant la biodisponibilité de l'acide folique)² ; que la teneur en folates par capsule indiquée par le pétitionnaire (800 µg) est deux fois plus élevée que les recommandations françaises pour la prévention des AFTN ; que cette dose élevée n'est pas justifiée nutritionnellement en France par rapport à une dose de 400 µg ;

Concernant la vitamine D

Considérant que la prévention de la carence materno-foetale en vitamine D est recommandée en France et en Europe pour les femmes à risque, notamment celles accouchant entre mars et juin, c'est-à-dire à une période où les réserves en cette vitamine sont les plus basses, et celles s'exposant pas au soleil pendant leur grossesse (SCF, 1993, Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie, 1995, Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français (CNGOF), 1997) ; que, parmi différentes stratégies de supplémentation médicamenteuse possibles, des apports oraux quotidiens de 10 µg (400 UI/j) de vitamine D pendant toute la grossesse (Specker, 2004) préviennent la survenue d'une carence en cette vitamine chez les femmes à risque ; que les risques de carence en vitamine D augmentent surtout pendant le dernier trimestre de la grossesse, parallèlement à l'accroissement des besoins fœtaux en calcium et phosphore pour la minéralisation du squelette et parallèlement au passage transplacentaire de la vitamine D permettant au fœtus de disposer d'une réserve en cette vitamine à la naissance ; que la supplémentation proposée par le pétitionnaire n'a pas d'effet démontré lorsqu'elle est apportée avant la conception et pendant le premier trimestre de grossesse ;

En ce qui concerne l'évaluation du risque pour la population ciblée

Concernant le fer

Considérant que la teneur en fer par capsule (28 mg) est supérieure à la dose journalière maximale (14 mg) mentionnée dans l'arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires ; que seules une analyse biologique et son interprétation permettent aux professionnels de santé de déterminer si une femme présente une anémie par carence martiale ; qu'un apport supplémentaire élevé en fer en dehors d'une anémie par carence martiale peut présenter un risque, à savoir d'un effet oxydant du fer et d'une hypotrophie foetale en cas d'hémoglobine supérieure à 14 g/dL ; qu'une supplémentation en fer augmente le risque d'excès dans des populations sensibles (femmes présentant un risque de diabète gestationnel, de pré-éclampsie ou ayant un risque aggravé lié à l'exposition au stress oxydatif comme en cas de tabagisme) (Beaufriere et al., 1995, Favier et Hininger-Favier, 2004) ;

¹ SU.VI.MAX : Supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants.

² Communiqué de presse relatif aux recommandations pour la prévention des anomalies de la fermeture du tube neural, consultable à l'adresse : <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/perinat/recomand.htm#2>

Concernant l'acide folique

Considérant qu'une teneur en folates de 800 µg par capsule est supérieure à la dose journalière maximale d'acide folique (200 µg) prévue dans l'arrêté du 9 mai 2006 ; qu'en outre, cette teneur est proche de la limite de sécurité établie au niveau européen pour les adultes (1000 µg/j) (SCF, 2000) ; que cependant cette teneur n'expose pas la population ciblée ni le fœtus au risque de surcharge en folates ;

Concernant la vitamine D

Considérant qu'une teneur en vitamine D de 10 µg par capsule est supérieure à la dose journalière maximale de vitamine D (5 µg) prévue par l'arrêté du 9 mai 2006 ; qu'en ce qui concerne les femmes enceintes, la supplémentation médicamenteuse à la dose de 10 µg (400 UI/j) de vitamine D pendant le premier trimestre de grossesse n'expose pas la femme ni son fœtus au risque de surcharge en vitamine D ;

Concernant les autres vitamines ou minéraux présents

Considérant que les teneurs par capsule des autres vitamines ou minéraux sont égales ou inférieures aux doses journalières maximales mentionnées dans l'arrêté du 9 mai 2006 ; que la présence de vitamine C dans le produit augmente les risques liés à l'effet oxydant du fer ;

Au final, l'Afssa estime :

1) en ce qui concerne le produit :

- que certains nutriments présents dans ce produit, pris isolément (et non en mélange), peuvent être adaptés à certaines situations spécifiques et que le produit n'est donc pas adapté aux besoins nutritionnels de la totalité des femmes enceintes ;
- qu'un apport supplémentaire élevé de fer chez la femme enceinte en dehors d'une anémie par carence martiale présente un risque d'effet oxydant et d'hypotrophie fœtale en cas d'hémoglobine supérieure à 14 g/dL ; qu'il augmente le risque d'excès dans des populations sensibles (femmes présentant un risque de diabète gestationnel, de pré-éclampsie ou ayant un risque aggravé lié à l'exposition au stress oxydatif comme en cas de tabagisme) ; que l'apport supplémentaire de fer fourni par le produit et s'ajoutant aux autres sources alimentaires possibles est donc susceptible de placer la consommatrice dans cette situation de risque ;
- que la teneur en acide folique par capsule est proche de la limite de sécurité pour les adultes fixée au niveau européen.

2) que, plus généralement, les besoins nutritionnels des femmes enceintes sont couverts par une alimentation variée et équilibrée, du fait d'adaptations digestives et métaboliques bien démontrées, et que la supplémentation des femmes enceintes, nécessaire dans des situations spécifiques, relève d'un conseil et d'un suivi par un professionnel de santé (médecin, sage-femme), ciblés en fonction des facteurs de risque individuels.

Bibliographie :

- Afssa (2003) Rapport "Enrichissement de la farine en vitamine B₉ en France - proposition d'un programme pilote". <http://www.afssa.fr>.
- Beaufrère, B., Bresson, J. L., Briend, A., Farriaux, J. P., et al. Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie (1995) Fer et grossesse. *Arch Pédiatr*, 2, pp. 1209-18.
- Berry, R. J., Li, Z., Erickson, J. D., Li, S., et al. (1999) Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med*, 341, pp. 1485-90.
- Botto, L. D. and Yang, Q. (2000) 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol*, 151, pp. 862-77.
- Chango, A., Potier De Courcy, G., Boisson, F., Guillaud, J. C., et al. (2000) 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase common mutations, folate status and plasma homocysteine in healthy French adults of the Supplementation en Vitamines et Minéraux Antioxydants (SU.VI.MAX) cohort. *Br J Nutr*, 84, pp. 891-6.

- Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français (CNGOF) (1997) Recommandations pour la pratique clinique. Supplémentations au cours de la grossesse. <http://www.cngof.asso.fr>.
- Comité de Nutrition de la Société française de pédiatrie (1995) La supplémentation en vitamine D durant la grossesse : une nécessité. *Arch Pediatr*, 2, pp. 373-6.
- Czeizel, A. E. and Dudas, I. (1992) Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*, 327, pp. 1832-5.
- Favier, M. et Hininger-Favier, I. (2004) Faut-il supplémenter en fer les femmes enceintes? *Gynécol Obstét Fertil*, 32, pp. 245-50.
- Haute Autorité de Santé (HAS) (2005) Rapport "Comment mieux informer les femmes enceintes ? Recommandations pour les professionnels de santé". <http://www.has-sante.fr>.
- Honein, M. A., Paulozzi, L. J., Mathews, T. J., Erickson, J. D., et al. (2001) Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *Jama*, 285, pp. 2981-6.
- MRC Vitamin Study Research Group (1991) Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet*, 338, pp. 131-7.
- Sachet, P. (1997) Fer. Conséquences d'une carence, d'un excès en fer, et intérêt d'une supplémentation systématique. *J Gynécol Obstét Biol Reprod (Paris)*, 26, pp. 59-66.
- SCF (1993) Reports of the Scientific Committee for Food (31st series). Nutrient and energy intakes for the European Community (Opinion expressed on 11 December 1992). http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/reports_en.html.
- SCF (2000) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Folate (expressed on 19 October 2000). SCF/CS/NUT/UPPLEV/18Final. 28 November 2000. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80_en.html.
- Specker, B. (2004) Vitamin D requirements during pregnancy. *Am J Clin Nutr*, 80, pp. 1740S-7S.

Mots clés : complément alimentaire, femmes enceintes et désireuses de procréer, folates, fer, vitamine D

Pascale BRIAND