

Maisons-Alfort, le 9 octobre 2007

## AVIS

### **de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à une demande d'évaluation du rapport d'évaluation initiale concernant le L-5-méthylfolate de calcium (L-5-MTHF-Ca), rédigé par les autorités sanitaires irlandaises au titre du règlement n°258/97/CE**

Par courrier reçu le 29 août 2007, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 28 août 2007 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgccrf) d'une demande d'évaluation du rapport d'évaluation initiale concernant le L-5 méthylfolate de calcium (L-5-MTHF-Ca), rédigé par les autorités irlandaises au titre du règlement n°258/97/CE.

Dans sa demande soumise à l'autorité irlandaise, le pétitionnaire souhaite « l'inscription du L-5-MTHF-Ca sur les listes positives des vitamines autorisées :

- (i) dans le cadre du règlement 1925/2006/CE concernant l'adjonction de vitamines et minéraux et de certaines autres substances aux denrées alimentaires (annexe II) ;
- (ii) dans le cadre de la directive 2006/141/CE concernant les préparations pour nourrissons et préparations de suite (annexe III). »

Après consultation du comité d'experts spécialisé « Nutrition Humaine » le 27 septembre 2007, l'Afssa rend l'avis suivant :

#### **Evaluations précédentes et contexte réglementaire :**

Le L-5-MTHF-Ca a fait l'objet de plusieurs évaluations, notamment par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Aesa) (avis du 28 octobre 2004), et par l'Afssa (2 avis du 13 novembre 2006). Sur la base de ces évaluations, le L-5-MTHF-Ca a été inclus dans les annexes de la directive 2002/46/CE relative aux compléments alimentaires et dans celles de la directive 2001/15/CE relative aux substances qui peuvent être ajoutées dans un but nutritionnel spécifique aux denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière. Il faut noter que les catégories d'aliments citées dans cette directive n'incluent pas les préparations pour nourrissons et préparations de suite.

#### **Rapport d'évaluation initiale (REI) de l'autorité sanitaire des aliments irlandaise (Food safety authority of Ireland) :**

Le rapport d'évaluation initiale de l'autorité irlandaise de sécurité sanitaire des aliments souligne le caractère très complet de l'avis de l'Aesa en terme de caractérisation du risque lié à la consommation de L-5-MTHF-Ca. En référence à cette évaluation, l'agence irlandaise conclut que l'emploi de L-5-MTHF-Ca en tant que nouvel ingrédient ne soulève pas de questions en terme de sécurité si cet ingrédient est utilisé dans les catégories alimentaires mentionnées par le pétitionnaire, sous les conditions appropriées de production et en respect des réglementations concernées.

#### **Evaluation de l'Afssa**

##### *Bases scientifiques de l'évaluation :*

L'Afssa rejoint l'autorité sanitaire des aliments irlandaise quant au caractère très complet de l'évaluation du risque menée dans l'avis de l'Aesa du 28 octobre 2004. Les points suivants étaient notamment traités : caractéristiques chimiques, spécifications, procédé de fabrication, méthodes d'analyse et stabilité dans les aliments, utilisation prévue, exposition, autorisations et évaluations préalables, données biologiques et toxicologiques (biodisponibilité, toxicité aiguë, toxicité subchronique, embryotoxicité et tératogénicité, mutagénicité). Il était également fait mention

d'apports importants (15 à 17 mg/j pendant des périodes de 2 à 6 mois) et bien tolérés, chez des patients hémodialysés ou porteurs d'affections psychiatriques.

*Résumé des données scientifiques du dossier du pétitionnaire et de l'avis de l'Aesa du 28 octobre 2004 :*

Le L-5-MTHF représente la forme prédominante dans les aliments et la seule forme de folate biologique habituellement trouvée dans le plasma.

Le L-5-MTHF-Ca soumis à l'évaluation est produit par voie synthétique à partir de l'acide folique. Le sel de calcium obtenu présente une pureté supérieure à 95% et les principales impuretés, présentes normalement dans l'alimentation, ne sont pas génotoxiques et ne présentent pas de toxicité aiguë.

Les études de toxicité faites avec le L-5-MTHF-Ca lui-même n'ont pas mis en évidence d'effet délétère. La limite de sécurité établie pour l'acide folique par le Comité scientifique de l'alimentation humaine (UTIL= 1mg/j/adulte, SCF, 2000) peut être appliquée à l'apport combiné d'acide folique et du sel de calcium de sa forme réduite et méthylée, le L-5-MTHF-Ca. Enfin (i) la quantité correspondante de calcium (0,08mg/j/adulte) ne contribue que pour une faible part à l'apport alimentaire moyen de calcium, (ii) cette quantité est négligeable au regard de la limite de sécurité établie pour le calcium, qui est de 2500 mg/j/adulte (SCF, 2003).

En milieu aqueux, le L-5-MTHF-Ca se dissocie rapidement et complètement en ions calcium et L-5-MTHF. La biodisponibilité du L-5-MTHF-Ca est similaire, voire supérieure, à celle de l'acide folique.

*Autres éléments :*

En dehors des études menées par le pétitionnaire et des données scientifiques évaluées à ce jour par les différentes instances de sécurité sanitaire quant à la sécurité du L-5-méthylfolate, l'Afssa indique l'existence de données scientifiques préliminaires concernant son rôle éventuel dans la promotion du cancer du côlon (Ulvik *et al.*, 2004 ; Van Guelpen *et al.*, 2006). Ces réflexions doivent, toutefois, être mises en regard du fait que le L-5-méthylfolate constitue à ce jour la forme la mieux adaptée au métabolisme du folate chez les individus porteurs de la mutation MTHF-R (plus de 50% de la population), chez qui sa biodisponibilité est diminuée (Chango *et al.*, 2000).

### **Conclusion de l'Afssa**

L'Afssa rejoint l'autorité sanitaire des aliments irlandaise et estime ainsi que :

- l'utilisation du L-5-MTHF-Ca comme source de folate ne soulève pas de problème de sécurité lors de sa consommation par la population générale, à la dose limite supérieure de 1mg/j/adulte, qui correspond à la limite de sécurité des folates établie par le SCF (SCF, 2000) ;
- le L-5-MTHF-Ca peut être inscrit en tant que nouvel ingrédient de classe I au titre du règlement n°258/97/CE ;

En outre, l'Afssa souligne que l'utilisation du L-5-MTHF-Ca dans le cadre de la directive 2006/141/CE concernant les préparations pour nourrissons et préparations de suite (annexe III) doit se faire en respect des spécifications indiquées dans cette réglementation.

Au delà de cette demande particulière, il est à noter qu'une réflexion sur l'acide folique est par ailleurs engagée par l'Aesa.

### **Bibliographie**

SCF, 2000. Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper level of folate. SCF/CS/NUT/UPPLEV/18 Final. [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out194\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out194_en.pdf)

SCF, 2003. Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper level of Calcium. SCF/CS/NUT/UPPLEV/64 Final. [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80e\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80e_en.pdf)

Résumé officiel de l'avis de l'AFC du 28 octobre 2004 relatif au L-5-MTHF-Ca, [http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa\\_locale-1178620753816\\_1178620762107.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753816_1178620762107.htm)

Avis de l'Afssa du 13 novembre 2006 relatif à la modification de l'arrêté du 9 mai 2006 relatif aux vitamines et minéraux pouvant entrer dans la fabrication des compléments alimentaires

Avis de l'Afssa du 13 novembre 2006 relatif à la transposition en droit national de la directive 2006/34/CE relative aux substances qui peuvent être ajoutées dans un but nutritionnel spécifique aux denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière

Chango, Potier de Courcy, Boisson, *et al.* (2000) 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase common mutations, folate status and plasma homocysteine in healthy French adults of Supplementation en Vitamines et Minéraux Antioxydants (SU.VI.MAX) cohort *British Journal of Nutrition* 84, 891-896.

Ulvik, Vollset, Hansen, *et al.* (2004) Colorectal Cancer and the Methylenetetrahydrofolate Reductase 677CT and Methionine Synthase 2756AG Polymorphisms: A Study of 2,168 Case-Control Pairs from the JANUS Cohort *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 13, 2175-2180.

Van Guelpen, Hultdin, Johanson, *et al.* (2006) Low folate levels may protect against colorectal cancer. *Gut*. 55, 1461-1466.

**Mots clés :** folate – nouvel ingrédient