

AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif aux réponses apportées par le pétitionnaire au sujet de l'avis Afssa du
9.10.2003 sur le rapport d'évaluation initiale rédigé par les autorités finlandaises
concernant une demande d'autorisation de mise sur le marché de bétaine extraite
de betterave à sucre comme nouvel ingrédient alimentaire, au titre du règlement
(CE) n° 258/97**

Par courrier reçu le 17 mai 2004 l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 11 mai 2004 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'avis relatif aux réponses apportées par le pétitionnaire au sujet de l'avis Afssa du 9.10.2003 sur le rapport d'évaluation initiale rédigé par les autorités finlandaises sur une demande d'autorisation de mise sur le marché de bétaine extraite de betterave à sucre comme nouvel ingrédient alimentaire, au titre du règlement (CE) n° 258/97.

Dans son avis du 9 octobre 2003 l'Afssa avait soulevé plusieurs observations qui selon elle nécessitaient des éclaircissements.

Sur le fondement du dossier initial et des réponses apportées par le pétitionnaire, et après consultation du Comité d'experts spécialisé « Additifs, arômes et auxiliaires technologiques », réuni le 7 septembre 2004, l'Afssa formule les observations suivantes.

Sur les aspects nutritionnels :

- L'Afssa considérait que dans la mesure où le dossier revendiquait directement les conséquences de l'ingestion de bétaine sur les taux d'homocystéine et indirectement les conséquences de cette ingestion sur le risque cardiovasculaire, des données scientifiques en appui à ces revendications devraient être présentées.

Le nouveau dossier comporte entre autres, les résultats des études cliniques réalisées par Schwab *et al.* en 2002¹ et Olthof *et al.* en 2003². La première étude, déjà présentée dans le premier dossier, réalisée sur 22 volontaires obèses recevant 6 g de bétaine par jour et 20 volontaires obèses témoins, montre qu'après traitement journalier de 12 semaines les concentrations en homocystéine plasmatique sont de $8,76 \pm 1,63 \mu\text{mol/L}$ après 4 semaines et de $7,93 \pm 1,52 \mu\text{mol/L}$ en fin d'étude chez les volontaires traités¹.

La deuxième étude plus complète, réalisée sur 4 groupes de 19 volontaires sains (32 femmes et 44 hommes), montre qu'après 6 semaines de prise quotidienne de 1,5 ; 3 ; et 6 g de bétaine, le taux d'homocystéine plasmatique à jeun était de 12 % ($p < 0,01$), 15 % ($p < 0,002$) et 20 % ($p < 0,0001$) inférieur à celui du groupe témoin².

Des résultats semblables ont été obtenus dans une autre étude réalisée sur 36 volontaires sains (21 femmes et 15 hommes) recevant 6 g de bétaine par jour pendant 6 semaines. Dans cette étude le taux d'homocystéine plasmatique à jeun a diminué de 11 % dans le groupe traité³.

¹ Schwab *et al.* *Am. J. Clin. Nutr.* 76: 961-967, 2002.

² Olthof *et al.* *J. Nutr.* 133: 4135-4138, 2003.

³ Steenge,GR, Vehoeft,P, Katan, MB. *J. Nutr.* 133 :1291-1295, 2003.

L'Afssa considère que ces études démontrent que l'ingestion quotidienne de bêtaïne diminue effectivement le taux d'homocystéine plasmatique selon une relation dose-effet.

Néanmoins, le nouveau dossier n'apporte pas de résultats montrant un effet de l'ingestion de bêtaïne sur le risque cardiovasculaire. Le pétitionnaire insiste sur le fait que l'introduction de la bêtaïne en tant qu'ingrédient alimentaire n'a pas comme objectif d'avoir un effet sur le risque cardiovasculaire. Cependant, le produit afficherait la mention suivante: « La bêtaïne réduit l'homocystéinémie. Un taux élevé d'homocystéinémie est associé avec une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire. »

L'Afssa estime, que dans la mesure où la seule revendication associée à l'ingestion de bêtaïne dans cette demande qui a été démontrée par des essais cliniques est la diminution du taux d'homocystéine, cette mention devrait être la seule à apparaître sur le produit additionné de bêtaïne afin d'éviter d'induire en erreur le consommateur, en cas d'autorisation de mise sur le marché.

- Dans son avis, l'Afssa considérerait également que le taux d'addition de bêtaïne dans les denrées visées devraient être reconsidéré en raison du risque de voir apparaître dans la population, aux taux d'addition en bêtaïne envisagés, des troubles gastro-intestinaux, de type nausées et/ou de diarrhées. En effet, les calculs d'exposition chez les forts consommateurs français aboutissaient à des expositions pouvant aller jusqu'à 31 g par jour pour les adultes et 23 g par jour pour les enfants. Or, chez certains sujets ces troubles peuvent déjà apparaître à des taux de consommation de bêtaïne de 20 g par jour. En outre, l'Afssa considérerait comme inacceptable l'argumentation du pétitionnaire selon laquelle le prix élevé de produits additionnés en bêtaïne et l'apparition de ces troubles «autoréguleraient» la consommation de produits additionnés en bêtaïne.

Dans le nouveau dossier, les taux d'addition de bêtaïne ont été révisés et le nombre d'aliments susceptibles d'être enrichis en bêtaïne a été réduit. Désormais les produits visés sont les eaux minérales, les boissons rafraîchissantes sans alcool (jus de fruits, sodas, etc) ; les céréales du petit-déjeuner, les barres céréalières ainsi que les biscuits ; les produits ultra frais laitiers (yaourts, fromage blanc, petit-suisse et crème de lait) ainsi que les fromages ; les chewing-gum, les bonbons et pastilles dures et aromatisées. Pour les boissons, l'addition maximale sera de 1,2 % (au lieu de 2 %) et elle demeurera de 6,7 % pour les confiseries, de 4 % pour les produits céréaliers et de 2,7 % pour les produits laitiers.

Ne seront plus enrichis, les boissons chaudes telles que thés et cafés instantanés et les boissons alcoolisées (bière, vins, apéritifs, etc) ; le lait en tant que boisson et le petit-lait ; les chocolats et certains bonbons (wine gum type sweets) ; le pain (blanc, complet, au son, etc) , les gâteaux et les pâtisseries.

De plus, le nouveau dossier propose de faire apparaître sur les étiquettes des produits contenant cet ingrédient un apport maximal journalier conseillé de 4 g de bêtaïne par jour, accompagné d'une mise en garde indiquant de ne pas dépasser cette recommandation.

La moyenne de consommation de bêtaïne en France, provenant exclusivement des nouveaux taux d'addition proposés serait d'environ 8 et 10 g par jour respectivement pour la population des adultes et des enfants³. Pour ces derniers, 98 % de la consommation par jour de bêtaïne dans l'alimentation serait apportée par cet enrichissement. Pour l'ensemble de la population adultes et enfants forts consommateurs la consommation de bêtaïne serait d'environ 18 g par jour⁴.

En outre, ces taux d'exposition considèrent uniquement la consommation des produits additionnés en bêtaïne, sans prendre en compte les aliments contenant naturellement de la bêtaïne (calmar, crustacés, poisson, son et germe de blé, produits de boulangerie, épinards, betteraves) ou autres sources exceptionnelles (utilisation en tant que médicament). Or en France, l'apport de bêtaïne par l'alimentation non enrichie est en moyenne de 145 et 100 mg par jour respectivement pour les adultes et les enfants. Les plus forts consommateurs

⁴ Note interne. OCA/AT/2004-154

pouvant consommer jusqu'à 439 et 317 mg par jour, respectivement pour les adultes et les enfants³.

L'Afssa estime que, bien que contribuant à la diminution de l'exposition, les nouveaux taux d'addition en bétaïne proposés, de même que la limitation du nombre des produits additionnés, ont une portée limitée du point de vue de la sécurité des consommateurs dans la mesure où en France ces valeurs d'exposition demeurent proches de celles pour lesquelles des effets gastro-intestinaux ont été rapportés (20 g par jour).

- Dans son avis, l'Afssa considèrerait que les éventuels effets de l'addition de bétaïne sur la santé de personnes dénutries ou sous-nutries, végétariennes ou souffrant de maladies accompagnées de troubles métaboliques (ex. syndrome de Down) devrait être considérés.

Le nouveau dossier propose la mise à disposition pour le consommateur d'une notice contenant des informations complémentaires mettant en garde sur les risques de consommation des produits additionnés en bétaïne pour certaines fractions de la population (végétariens, sous régimes hypoprotéiques) et pour celles nécessitant un avis médical avant consommation (personnes souffrant de troubles hépatiques ou rénaux). En ce qui concerne la population souffrant des troubles métaboliques d'accumulation de méthionine (ex. syndrome de Down) le nouveau dossier ne propose aucune mise en garde particulière.

L'Afssa considère que l'efficacité de la mise en place des informations complémentaires sous la forme d'une notice pour dissuader certaines fractions de la population susceptibles de consommer des produits additionnés en bétaïne, devrait faire l'objet d'un suivi approprié au niveau communautaire, en cas d'une autorisation de mise sur le marché.

Sur les aspects toxicologiques:

- Dans son avis, l'Afssa considèrerait qu'au regard des éventuels effets hépatiques que pourrait présenter une consommation ou surconsommation de bétaïne chez l'homme, les résultats contradictoires provenant des études toxicologiques chez l'animal devraient être éclaircis. Particulièrement par rapport aux sujets souffrant d'un dysfonctionnement hépatique (cirrhose) ou chez les personnes âgées.

Le nouveau dossier confirme l'impossibilité de déterminer une dose sans effet indésirable observé (DSEIO) pour la bétaïne à partir d'une étude de toxicité sub-chronique de 90 jours chez le rat, dans laquelle la plus faible dose testée était trop élevée (~ 812 mg/kg poids corporel par jour). L'observation de dépôts lipidiques hépatiques dans l'une des études chez le rat est interprété par le pétitionnaire comme provenant du régime de basse énergie et faible contenu en protéines fourni aux animaux, qui était un régime d'entretien du rat adulte et non pas un régime de croissance.

Le nouveau dossier résume les résultats des 4 études chez l'homme souffrant de divers types d'homocystéinuries qui n'ont pas montré d'effet indésirable hépatique à des doses de 3 à 6 g de bétaïne par jour⁵, d'une seule étude chez des patients souffrant de stéatose hépatique d'origine non-alcoolique qui n'a pas montré d'effet indésirable hépatique à des doses de 20 g de bétaïne par jour⁶ et d'une étude chez des patients sains qui n'a pas montré d'effet indésirable hépatique à des doses de 3 à 9 g de bétaïne par jour⁷. D'une façon générale, ces études rapportent une normalisation ou une absence de modification des taux plasmatiques d'enzymes hépatiques (phosphatase alcaline, asparagine aminotransférase, gamma-glutamyl transférase) ou de méthionine. Dans des études plus anciennes (1951) relatives à des patients présentant des pathologies cardiaques, l'administration de bétaïne

⁵ Brens *et al. An. Esp. Pediatr.* 39:37-41, 1993; Dudman *et al. J. Nutr.* 126:1295S-1300S, 1996; Gahl *et al. J. Inher. Metab. Dis.* 11:291-298, 1988; Wilcken *et al. N Engl J Med* 309:448-453, 1983.

⁶ Abdelmalek *et al. Am J Gastroenterol* 96:2711-2717, 2001

⁷ Schwab U. *et al. Am J Clin Nutr* 76:961-967, 2002.

jusqu'à 25 g de par jour n'aurait pas démontré d'altération de la fonction hépatique. Une étude évoquerait même un effet hépatoprotecteur de la consommation de bétaine⁸.

L'Afssa estime que les études rapportées chez des patients souffrant d'affections hépatiques mentionnées plus haut, exposés à la bétaine pendant des durées moyennes d'un an, suggèrent que la bétaine n'est pas hépatotoxique pour cette fraction de la population, jusqu'à des doses moyennes de 6 g de bétaine par jour. Au delà de ces doses, très peu d'études récentes sont disponibles pour apprécier les éventuels effets de l'administration de bétaine.

Sur les aspects technologiques:

- Dans son avis, l'Afssa estimait qu'en raison des risques d'induction des réactions chimiques au dessus de 200°C, pouvant donner lieu à la synthèse des produits indésirables (ex. triméthylamine), des modalités d'emploi de bétaine lors de la fabrication des denrées alimentaires visées devraient être signalées.

Or, le nouveau dossier n'apporte pas d'éléments complémentaires sur cet aspect et l'Afssa estime qu'afin de diminuer le risque de synthèse de produits indésirables, des modalités d'emploi de la bétaine lors de la fabrication de denrées alimentaires visées devraient être définies au niveau communautaire, en cas d'une autorisation de mise sur le marché.

Conclusion

Compte tenu de ces éléments, l'Afssa, tout en soulignant les avancées apportées au dossier original par le pétitionnaire, estime que :

- en cas d'autorisation de mise sur le marché, la seule revendication associée à l'ingestion de bétaine qui devrait apparaître dans le produit devrait être celle concernant un effet sur le taux d'homocystéine plasmatique ;
- les nouveaux taux d'addition en bétaine, certes abaissés par rapport aux taux antérieurs, restent susceptibles d'induire des troubles gastro-intestinaux, notamment, chez les forts consommateurs français. En outre, la recommandation d'apport maximal journalier conseillée de 4 g par jour n'apparaît pas compatible avec les données de consommation de la population française ;
- au regard de populations présentant certaines hépatopathies, la démonstration de l'innocuité de la bétaine administrée à des doses supérieures à 6 g par jour n'est pas apportée ;
- les conditions d'information éclairée de certaines fractions de la population à risque ou présentant des pratiques alimentaires particulières ne semble pas adaptée à l'usage large qui est proposé pour ce nouvel ingrédient alimentaire ;
- en cas d'autorisation de mise sur le marché, des modalités d'emploi de la bétaine lors de la fabrication de denrées alimentaires visées devraient être définies,

En conséquence, l'Afssa reste réservée quant à une autorisation de mise sur le marché de bétaine en tant qu'ingrédient alimentaire, dans la mesure où sa sécurité d'emploi pour le consommateur, aux taux d'addition envisagés, nécessiterait des mises en garde d'ordre sanitaire sévères afin de protéger des fractions relativement importantes de la population.

Martin HIRSCH

⁸ Horstmann C. *et al. Nutra Cos.* Nov/Dec 2-3, 2002.