

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 6 février 2024

NOTE
d'appui scientifique et technique
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché du complément alimentaire « D-Dyn 3000 UI »

L'Anses a été saisie le 6 octobre 2023 par la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL) pour la réalisation de l'appui scientifique et technique suivant : demande d'autorisation de mise sur le marché du complément alimentaire « D-Dyn 300 UI ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE

L'examen porte sur un complément alimentaire dont la mise sur le marché est régie par la directive 2002/46/CE¹ et sa transposition en droit français par le décret 2006-352². L'arrêté du 9 mai 2006³ encadre l'utilisation des substances pouvant être incorporées dans les compléments alimentaires en fixant des doses journalières maximales ne devant pas être dépassées dans les compléments alimentaires. La présente saisine, déposée au titre de l'article 18 du décret n°2006-352, concerne une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un complément alimentaire contenant 75 µg de vitamine D (valeur dépassant la limite de 25 µg fixée par l'arrêté du 9 mai 2006). Ce produit, déjà commercialisé en Belgique, est destiné aux adultes.

La DGAL demande ainsi à l'Anses d'évaluer la sécurité d'emploi de ce produit au regard de sa teneur en vitamine D.

¹ Directive n°2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les compléments alimentaires.

² Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires

³ Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires.

2. ORGANISATION DES TRAVAUX

L'Anses a mis en œuvre une expertise interne comprenant :

- une recherche dans la base de données de nutrivigilance, d'effets indésirables liés à la consommation du complément alimentaire «D-Dyn 3000 UI» ou de compléments alimentaires de composition analogue ;
- comme le prévoit l'article 5 de la Directive n°2002/46/CE, une comparaison des apports totaux en nutriments issus des compléments alimentaires ainsi que du reste de l'alimentation avec les limites supérieures de sécurité (LSS).

Cette expertise ne constitue pas une évaluation de risques sanitaires.

■ **Nutrivigilance : description du dispositif et méthode de recherche des cas d'effets indésirables associés à la consommation du complément alimentaire « D-Dyn 3000 UI »**

L'Anses est chargée, depuis 2009, d'une mission de Nutrivigilance, dont les déclarations font l'objet d'une analyse et alimentent une base de données.

Cette base de données de nutrivigilance a été consultée afin d'identifier les signalements d'effets indésirables de forte imputabilité (vraisemblable ou très vraisemblable)⁴ associés à la consommation de compléments alimentaires de composition similaire à celle des produits « D-Dyn 3000 UI ». Sont ainsi considérés de composition analogue, les produits contenant uniquement les composants actifs du produit (vitamine D). Les éventuels signalements ainsi identifiés font ensuite l'objet d'une analyse comparative au regard des teneurs en ces différents composants.

■ **Estimation des apports nutritionnels**

La 3^e étude individuelle nationale des consommations alimentaires (Inca 3) est une enquête transversale menée entre février 2014 et septembre 2015, visant à estimer les consommations et les comportements alimentaires de la population vivant en France métropolitaine (hors Corse). Au total, 5 855 individus (2 698 enfants et 3 157 adultes âgés de moins de 80 ans) ont participé à l'étude.

Les consommations alimentaires des individus ont été recueillies sur 3 jours non consécutifs (2 jours de semaine et 1 jour de week-end) répartis sur environ 3 semaines, par la méthode des rappels de 24 heures pour les individus âgés de 15 à 79 ans et par la méthode des enregistrements de 24h (au moyen d'un carnet alimentaire) pour les individus âgés de 0 à 14 ans. Pour les 3 jours sélectionnés, les individus devaient décrire leurs consommations alimentaires en identifiant tous les aliments et boissons consommés dans la journée et la nuit précédentes. Ils devaient les décrire de façon aussi détaillée que possible et les quantifier à l'aide notamment d'un cahier de photographies de portions alimentaires et de mesures ménagères.

Les données de consommation ont été appariées avec la table de composition nutritionnelle des aliments du Ciqual (2016) pour calculer les apports nutritionnels de chaque individu. La méthode détaillée est consultable dans l'avis 2014-SA-0234 (Anses 2017).

⁴ La méthode d'imputabilité détaillée est consultable dans l'avis 2018-SA-0026.

■ Examen du risque de dépassement de la LSS

L'article 5 de la directive n°2002/46/CE prévoit que les quantités maximales de vitamines et de minéraux présentes dans les compléments alimentaires soient fixées en fonction de la portion journalière recommandée par le fabricant en tenant compte des limites supérieures de sécurité (LSS) et des apports en vitamines et en minéraux provenant d'autres sources alimentaires.

Afin de prévenir le risque de dépassement de la LSS pour les forts consommateurs, il convient de considérer les apports au 97,5^e ou au 95^e centile tel que considérés respectivement dans les modèles de Richardson (Richardson, 2007) et Flynn (Flynn, 2008) retenus par la Commission européenne pour établir les teneurs maximales en vitamines et minéraux pour les compléments alimentaires et pour les aliments enrichis (Afssa 2009). Compte tenu des effectifs de l'étude Inca 3, les apports au 95^e centile ont été retenus pour évaluer le risque de dépassement de la LSS chez les consommateurs de ce complément alimentaire. Ainsi, pour chaque nutriment considéré, la somme de l'apport au 95^e centile et de l'apport par le complément alimentaire a été comparée à la LSS définie par l'Efsa (Efsa 2018).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS

3.1. Description du produit

Le produit « D-Dyn 300 UI » est un complément alimentaire sous forme de comprimé à croquer contenant un mélange de différents composants. Un comprimé contient 75 µg de vitamine D ainsi que plusieurs excipients : acide citrique, glycosides de stéviol, mannitol, hydroxypropylcellulose, carboxyméthylcellulose de sodium, sels de magnésium, dioxyde de silicium, arôme citron vert et poudre de jus de citron vert.

La dose recommandée est d'un comprimé par jour.

Le pétitionnaire indique que « D-Dyn 3000 UI » est destiné à une population adulte uniquement.

3.2. Cas d'effets indésirables recueillis par la base de données Nutrivigilance

La consultation de la base de données a conduit à identifier un signalement d'hépatite aigüe sévère liée à la consommation du complément alimentaire « D-Dyn 3000 UI » (cas 2022-204). Cependant, le manque d'information sur la chronologie de la consommation du complément alimentaire n'a pas permis l'évaluation de son imputabilité.

La consultation de la base de données a également permis d'identifier six cas d'effets indésirables d'imputabilité « vraisemblable » liés à la consommation de compléments alimentaires de compositions similaires à « D-Dyn 3000 UI ». Aucun cas n'est d'imputabilité « très vraisemblable ». Ces signalements sont présentés dans le tableau ci-dessous.

N° cas	Effets	Imputabilité	Sévérité ⁵	Dose de vitamine D	Excipients
2023-044	Perte de mémoire et sensation de pied lourd	vraisemblable	1	1000 UI/j (= 25 µg/j)	sorbitol, dioxyde de silicium, sels de magnésium d'acide gras
2022-150	Eczéma	vraisemblable	2	< 1000 UI/j (= 25 µg/j)	Huile de colza vierge (Brassica napus L.), extrait riche en tocophérols
2022-580	Constipation	vraisemblable	1	< 1600 UI/j (= 40 µg/j)	Huile de colza vierge (Brassica napus L.), extrait riche en tocophérols
2020-128	Toux sèche asthmatiforme	vraisemblable	1	800 UI/j (= 20 µg/j)	cellulose microcristalline, mono et diglycérides d'acides gras
2022-278	Céphalées, nausées	vraisemblable	1	< 400 UI/j (= 10 µg/j)	Huile vierge de colza, extrait riche en tocophérols
2020-265	Vertiges accompagnés de troubles visuels	vraisemblable	1	800 UI/j (= 20 µg/j)	huile de tournesol oléique désodorisée, extrait riche en tocophérols

Tableau des cas de nutrivigilance d'imputabilité au moins vraisemblable relatifs à des produits analogues au D-Dyn 3000 UI.

Ces cas, bien que d'imputabilité vraisemblable, sont pour la plupart de faible sévérité. Ils constituent des signaux isolés qui ne sont pas de nature à renforcer une éventuelle suspicion d'hépatotoxicité soulevée par l'unique cas déclaré concernant le D-Dyn 3000 UI. Par conséquent, l'analyse des cas de Nutrivigilance ne soulève pas de préoccupation particulière concernant la sécurité du D-Dyn 3000 UI.

3.3. Estimation des apports nutritionnels et comparaison aux limites supérieures de sécurité

La valeur de LSS établie par l'Efsa pour une population adulte, les données d'apports en vitamine D par le complément alimentaire « D-Dyn 3000 UI » ainsi que ceux apportés par

⁵ L'échelle de sévérité de Nutrivigilance varie du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès).

l'alimentation courante⁶ (au 95^e centile de consommation observée dans Inca 3) sont rapportées dans le Tableau 1.

Tableau 1. Comparaison des apports en vitamine D par l'alimentation courante pour les adultes et le complément alimentaire à la LSS

	Quantité apportée par D-Dyn 3000 UI (µg/j)	Apport au 95 ^e percentile (µg/j)	Somme des apports (µg/j)	LSS (µg/j)
Femme adulte	75	5,8	80,8	100
Homme adulte	75	7,1	82,1	100

Il apparaît que la somme des apports en vitamine D par l'alimentation courante au 95^e centile et de ceux du complément alimentaire ne dépassent pas la LSS pour les femmes et hommes adultes.

3.4. Conclusion

Pour la population cible, qui est la population adulte, les apports alimentaires en vitamine D (évalués au 95^e centile de consommation) associés aux apports du complément alimentaire « D-Dyn 3000 UI » n'excèdent pas la limite supérieure de sécurité (LSS).

Ainsi, la consommation du complément alimentaire « D-Dyn 3000 UI » à la dose recommandée par le fabricant ne présente pas de risque de dépassement de la LSS pour les adultes. L'Agence souligne que cette conclusion n'est pas valable pour toutes les populations, en particulier pas pour tous les âges, et qu'il est donc tout à fait majeur que les éléments visibles (emballage, notice) à l'attention du consommateur soient parfaitement explicites quant à la population cible.

Pr Benoît Vallet

MOTS-CLÉS

Complément alimentaire, vitamine D

Food supplement, vitamin D

⁶ L'alimentation courante inclut les aliments non enrichis et les aliments enrichis au sens du règlement (CE) n°1925/2006 concernant l'adjonction de vitamines, de minéraux et de certaines autres substances aux denrées alimentaires

BIBLIOGRAPHIE

- Afssa. 2009. *Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif aux modèles d'établissement des teneurs maximales en vitamines et minéraux dans les denrées enrichies et les compléments alimentaires (saisine 2008-SA-0398)*. (Maisons-Alfort), 8.
- Anses. 2017. *Avis et rapport de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation de la base de données des consommations alimentaires et l'estimation des apports nutritionnels des individus vivant en France par la mise en oeuvre de la 3^e étude individuelle nationale des consommations alimentaires (Etude Inca3) (saisine 2014-SA-0234)*. Maisons-Alfort, 566.
- Anses. 2021. *Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à « Actualisation des références nutritionnelles françaises en vitamines et minéraux » (saisine 2018-SA-0238)*. (Maisons-Alfort).
- Efsa. 2018. *Overview on Tolerable Upper Intake Levels as derived by the Scientific Committee on Food (SCF) and the EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)*. 4.
- Flynn, A. 2008. "Maximum safe levels of vitamins and minerals in fortified food derived from Gubbio Model." *ILSI workshop*.
- Richardson, D. 2007. "Risk management of vitamins and minerals : a risk categorisation model for the setting of maximum levels in food supplements and fortified food." *Food Science and Technology Bulletin : Functional Foods* 4: 51-66. <https://doi.org/10.1616/1476-2137.14996>.

CITATION SUGGÉRÉE

- Anses. (2023). Demande d'autorisation de mise sur le marché du complément alimentaire « D-Dyn 3000 UI ». (Saisine 2023-SA-0172). Maisons-Alfort : Anses, 5 p.