

Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Mars 2021



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 2 mars 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 »**

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.
L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail
et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.
Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé
des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.
Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui
scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en
œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).
Ses avis sont publiés sur son site internet.*

L'Anses s'est autosaisie le 2 novembre 2018 pour la réalisation de l'expertise suivante :
Actualisation des références nutritionnelles françaises en vitamines et minéraux.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

1.1. Contexte

En 2016, l'Anses a proposé une mise à jour des références nutritionnelles pour la population adulte (femmes de 18 à 54 ans et hommes de 18 à 64 ans) dans le cadre de l'actualisation des repères de consommation alimentaire (saisine 2012-SA-0103). Par la suite, des rapports dédiés aux repères de consommation alimentaire pour les populations spécifiques (personnes âgées, enfants, femmes enceintes et allaitantes) ont été publiés en 2019, sans toutefois que de nouvelles références nutritionnelles ne soient définies par l'agence.

Par ailleurs, la mise à jour de 2016 n'a concerné que les vitamines et minéraux indispensables pour lesquelles des données de consommation étaient disponibles. De ce fait, la vitamine B8, la vitamine K, le chrome, le molybdène, les chlorures et le fluor n'avaient pas été traités.

1.2. Objet de la saisine

L'objectif du présent travail est donc de :

- réévaluer l'ensemble des références nutritionnelles en vitamines et minéraux pour les populations spécifiques (nourrissons, enfants, adolescents, femmes enceintes et allaitantes et personnes âgées).
- compléter le travail de mise à jour des références nutritionnelles en vitamines et minéraux pour la population adulte en prenant en compte, le cas échéant, de nouvelles données.

En termes de méthode, le travail consiste à réaliser une analyse critique des références nutritionnelles en vitamines et minéraux définies dans l'objectif de couvrir les besoins de la population. Le travail consistera à répertorier les références définies par d'autres instances et notamment par l'Efsa, qui a entrepris depuis 2010 une réévaluation complète des références nutritionnelles, puis à identifier pour chaque nutriment, la référence nutritionnelle la plus appropriée pour la population cible. Pour les références nutritionnelles basées sur des consommations alimentaires, l'expertise prendra en compte les apports observés pour la population vivant en France. En ce qui concerne le risque lié aux apports nutritionnels élevés, la limite supérieure de sécurité déterminée par l'Efsa, sera donnée à titre indicatif.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

2.1. Procédure d'expertise

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». Son travail d'expertise a débuté par la définition de la méthode de travail lors de la séance du 8 novembre 2018, puis a continué de décembre 2018 à octobre 2020 par des discussions régulières au sujet des références nutritionnelles pour chaque vitamine ou minéral. Enfin, l'ensemble du document a été adopté par le CES lors de sa réunion du 19 novembre 2020.

La saisine a été coordonnée par l'Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition (UERN). Les estimations d'apports en nutriments à partir de l'étude Inca3 ont été réalisées par l'Unité « Méthodologie et études ».

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

2.2. Méthode de définition des références nutritionnelles pour les vitamines et minéraux

2.2.1. Terminologie

Les définitions des termes utilisés en nutrition ont varié selon les auteurs et évolué au cours du temps (Voir Tableau 1). Dans le cadre de ce travail, les définitions suivantes ont été adoptées par le GT puis le CES. Concernant le « **besoin nutritionnel** », la définition est, par principe, très large : le besoin nutritionnel est la quantité minimale d'un nutriment devant être consommée par un individu pour favoriser sa santé. Cette définition est dans l'esprit de celle de la FAO (2005) ou de l'Afssa (2001), mais sa formulation simple et la référence au terme large de « santé » permet d'intégrer l'ensemble des rôles dans une perspective de nutrition optimale. Cela recouvre les rôles classiques dévolus aux nutriments, relatifs à leur essentialité, leur utilisation métabolique, mais aussi leurs répercussions physiologiques, ou encore leurs implications éventuelles dans des phénomènes physiopathologiques à long terme. Cette définition est conforme aux autres définitions larges qui ont pu être proposées, notamment par l'OMS (2004), qui a défini le besoin nutritionnel (d'un micronutriment) comme « le niveau d'apport qui satisfait un critère d'adéquation, diminuant ainsi le risque d'insuffisance ou d'excès d'apport ». Le besoin nutritionnel est à distinguer du **besoin net**, qui est défini comme la quantité de nutriment utilisée au niveau des tissus, après l'absorption intestinale. On divise le besoin net par le taux d'absorption du nutriment afin de définir le besoin nutritionnel (Afssa 2001).

L'évaluation pratique dépend aussi de la méthode utilisée, avec deux approches distinctes : l'approche expérimentale, consistant à affecter à des individus différents niveaux d'apports pour étudier les répercussions sur les critères d'adéquation, et l'approche observationnelle (aussi qualifiée d'« épidémiologique ») qui consiste en une observation en situation réelle des relations entre l'apport et la satisfaction du critère.

Ainsi, les termes relatifs aux références nutritionnelles, c'est-à-dire le **besoin nutritionnel moyen (BNM)**, la **référence nutritionnelle pour la population (RNP)**, l'**apport satisfaisant (AS)** sont essentiellement définis par les approches qui sont mises en œuvre pour les évaluer. Sont également utilisés des **intervalles de référence (IR)** et des **limites supérieures de sécurité (LSS)**. Aussi, pour ces termes, les définitions et les démarches suivantes sont choisies :

Besoin Nutritionnel moyen (BNM)

Le BNM est le besoin moyen au sein de la population, tel qu'estimé à partir de données individuelles d'apport en relation avec un critère d'adéquation nutritionnelle lors d'études expérimentales.

Ces données sont souvent obtenues à partir d'un faible nombre d'individus. Les études expérimentales sont conduites pour différents niveaux d'apports. Les critères utilisés sont souvent des critères de bilan¹ en nutriment, ou de renouvellement métabolique, de modification de l'état des réserves, ou des marqueurs des fonctions associées au nutriment lors d'études de déplétion-réplétion. Dans certaines situations physiologiques (croissance,

¹ La méthode du bilan repose sur la mesure des pertes à différents niveaux d'apports en nutriment. Le critère pour établir le besoin est l'apport minimal qui permet d'équilibrer le bilan.

grossesse...), le besoin peut être calculé par la méthode factorielle² sur la base des critères précédemment décrits et en tenant compte de composantes supplémentaires liées à ces situations.

Référence Nutritionnelle pour la population (RNP)

La RNP est l'apport qui couvre en théorie le besoin de presque toute la population considérée (97,5 % dans la plupart des cas), tel qu'estimé à partir des données expérimentales.

La RNP est calculée à partir de l'estimation des paramètres de la distribution du besoin. Le plus souvent, on considère que la distribution du besoin dans la population suit une loi normale. La RNP est estimée à partir du BNM auquel on ajoute deux écart-types, pour déterminer ainsi l'apport qui couvre le besoin de 97,5 % de la population. L'écart-type étant le plus souvent estimé à 15 % du BNM, la RNP équivaut alors à 1,3 fois le BNM.

Cette définition est consensuelle. Elle correspond à celle du terme « apport nutritionnel conseillé » (ANC), qui n'a plus cours aujourd'hui et qui était également utilisé par extension pour différents types de références nutritionnelles. Dans un souci de précision, le terme d'ANC a été abandonné au profit de trois types de références nutritionnelles : la RNP, l'apport satisfaisant (AS) et l'intervalle de référence (IR).

Apport satisfaisant (AS)

L'AS est défini comme l'apport moyen d'une population ou d'un sous-groupe pour lequel le statut nutritionnel est jugé satisfaisant.

L'AS est la référence nutritionnelle retenue dès lors que :

- le BNM et donc la RNP ne peuvent pas être estimés, faute de données suffisantes ; dans ce cas l'AS correspond à la définition de l'« *adequate intake (AI)* » (Efsa 2010b);
- la valeur de RNP peut être estimée mais n'est pas jugée satisfaisante au regard d'observations de population à long terme établissant que cette RNP ne permet pas de satisfaire des critères de santé qui seraient plus pertinents que les critères utilisés pour estimer le BNM. Dans ce cas — à la différence de l'AI — l'AS n'est pas seulement envisagé comme substitut de la RNP dans le cas où les données sont insuffisantes pour le calculer. Cette extension est liée aussi au fait qu'on dispose de plus en plus de données concernant les relations entre l'apport et la modulation du risque de pathologies à long terme.

Les données utilisées pour estimer le statut nutritionnel sont souvent obtenues par des études d'observation mais proviennent parfois d'études expérimentales. Les critères peuvent relever souvent de critères métaboliques (par exemple la concentration normale ou souhaitable de nutriments ou de métabolites indicateurs), parfois de critères cliniques (par exemple la vitesse de croissance) ou plus rarement de critères physiologiques et peuvent prendre en compte directement ou indirectement le risque de pathologies à long-terme.

Intervalle de référence (IR)

L'IR est défini comme un intervalle d'apports considérés comme satisfaisants pour le maintien de la population en bonne santé.

² La méthode factorielle évalue séparément les divers postes de pertes en nutriment de l'organisme qui sont des facteurs du besoin net et elle prend en compte le taux d'absorption moyen du nutriment dans l'alimentation. Sont ainsi estimés, selon les situations, le besoin net d'entretien, de croissance, de gestation ou de lactation.

Limite supérieure de sécurité (LSS)

La LSS est définie comme l'apport journalier chronique maximal d'une vitamine ou d'un minéral considéré comme peu susceptible de présenter un risque d'effets indésirables sur la santé de toute la population. Les membres du CES définissent ici la LSS comme une valeur issue soit d'études de toxicité, à l'instar de l'UL (*Tolerable Upper Intake Level*) dans sa définition entendue par l'Efsa ou le HMD, soit de données épidémiologiques de prévention du risque de maladies chroniques non transmissibles, comme par exemple le CDRR (*Chronic Disease Reduction Risk*) proposé par le HMD (2019).

Tableau 1. Terminologie des références nutritionnelles selon les différents pays

	Références nutritionnelles					
France (Anses, 2016)	Référence nutritionnelle pour la population (RNP)	Besoin nutritionnel moyen (BNM)	-	Apport satisfaisant (AS)	Intervalle de référence (IR)	Limite supérieure de sécurité (LSS)
France (2001)	Apport nutritionnel conseillé (ANC)	Besoin nutritionnel moyen (BNM)	-	Apport nutritionnel conseillé (ANC)	Apport nutritionnel conseillé (ANC)	Limite de sécurité
Europe (Efsa 2010a)	Population Reference Intake (PRI)	Average Requirement (AR)	Lower Threshold Intake (LTI)	Adequate Intake (AI)	Reference Intake Range (RI)	Tolerable Upper Intake Level (UL)
Etats-Unis (IOM 2000)	Recommended Dietary Allowance (RDA)	Estimated Average Requirement (EAR)	-	Adequate Intake (AI)	Acceptable Macronutrient Distribution Ranges (AMDR)	Tolerable Upper Intake Level (UL)
Région D-A-CH	Apport recommandé	Besoin moyen		Apport estimé		Apport global maximal toléré
Pays nordiques (NCM 2004)	Recommended Intakes (RI)	Average Requirement (AR)	Lower Limit of Intake (LI)	-	-	Upper Intake Level (UL)
OMS (WHO/FAO 2003)	Recommended Nutrient Intake (RNI)	Estimated Average Requirement (EAR)	-	Recommended Safe Intake	-	Upper Tolerable Nutrient Intake Level (UL)
Australie / Nouvelle-Zélande (NHMRC 2006)	Recommended Dietary Intake (RDI)	Estimated Average Requirement (EAR)	-	Adequate Intake (AI)	Acceptable Macronutrient Distribution Ranges (AMDR)	Upper Intake Level (UL)

Dans la mesure où la même dénomination ANC était utilisée dans le rapport Afssa de 2001 pour désigner des valeurs obtenues par des méthodes différentes, il a été fait le choix, dans le présent rapport, d'adopter la dénomination cohérente avec cette méthode (par exemple, un ANC construit comme une RNP sera dénommé RNP).

2.2.2. Démarche

Afin de garder une continuité méthodologique avec nos travaux antérieurs portant sur les hommes et les femmes adultes, une méthode similaire à celle utilisée en 2016 a été retenue par le CES « Nutrition humaine » pour fixer les nouvelles références nutritionnelles pour les nourrissons, enfants, adolescents, femmes enceintes, femmes allaitantes et personnes âgées (Anses 2016).

Il a été choisi de mettre en regard, systématiquement, pour chaque population spécifique, les références nutritionnelles pour les vitamines et minéraux proposées par les rapports et avis internationaux issus des organismes suivants :

- SCF (Scientific Committee on Food, 1993) ;
- Efsa (European Food Safety Authority, de 2013 à 2019) ;
- Afssa (Agence française de sécurité sanitaire des aliments, 2001) ;
- OMS (Organisation mondiale de la santé, 2004 et 2014) ;
- IOM (Institute of Medicine devenu la HMD, ensemble des avis entre 1997 et 2011) ;
- HMD (Health and Medicine Division of The National Academies of Sciences Engineering Medicine (NASEM), 2019) ;
- NHMRC (Australian National Health and Medical Research Council - New Zealand Ministry of Health, 2006, 2017);
- NCM (the Nordic Council of Ministers, Nordic Nutrition Recommendations, 2014) ;
- D-A-CH (Allemagne – Autriche - Suisse, de 2015 à 2019) ;
- DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, société allemande de nutrition, 2012 à 2017).

Ces rapports ont été choisis car issus d'agences internationales (OMS, SCF, Efsa, NCM, D-A-CH, NHMRC) ou nationales (IOM, HMD, DGE) s'adressant (au moins pour partie) à une population suivant un régime de type occidental.

Cependant, l'Anses a choisi de prendre en considération en priorité les références proposées par l'Efsa qui a entrepris une réévaluation complète des références nutritionnelles depuis 2010, en les adaptant, si besoin et sur des considérations explicites, aux conditions spécifiques de la population française.

■ Cas où la démarche de l'Efsa est retenue :

- **Proposition d'un BNM et d'une RNP** : la valeur, après analyse de la démarche suivie par l'Efsa et mise en regard de la situation française, peut être endossée par le CES.
- **Proposition d'un AS** :
 - sur la base de données de marqueurs ou d'études épidémiologiques : la valeur, après analyse de la démarche suivie par l'Efsa et mise en regard de la situation française, est retenue ;
 - sur la base d'une moyenne de consommation observée au niveau européen. Dans ce cas, le principe et la démarche suivie sont pris en compte par le CES mais c'est une valeur issue de la moyenne de consommation française (hors consommation des compléments alimentaires) pour chaque population qui est retenue et proposée pour validation par le CES.

- Cas où la démarche de l'Efsa n'est pas retenue : dans ce cas, le CES expose ses remarques et objections soulevées par l'analyse des avis de l'Efsa. Le choix de la référence nutritionnelle s'appuie sur les différents rapports et avis cités ci-dessus, au cas par cas. Dans le cas des nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de références nutritionnelles (Efsa 2013b) mais a estimé que l'apport moyen par le lait maternel était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois. Le CES a considéré que cet apport moyen pouvait être utilisée pour établir la valeur de l'AS pour les nourrissons de moins de 6 mois.

Pour ce qui concerne les références nutritionnelles relatives aux excès d'apports, les limites supérieures de sécurité fixées au niveau européen par le SCF puis par l'Efsa ont été les seules considérées, sauf dans le cas du sodium.

Parmi les vitamines et minéraux étudiés dans cet avis, le manganèse est le seul pour lequel nous disposons à la fois de références nutritionnelles (Efsa 2013a) et d'une VTR par voie orale³. Des travaux actuellement menés par l'Efsa ont pour but d'harmoniser les limites supérieures de sécurité qui sont établies pour des nutriments pouvant être utilisés comme le seraient des additifs (les Health-Based Guidance Value)⁴. Ces travaux paraissent nécessaires à la définition des références nutritionnelles. Dans cette attente, le manganèse n'est pas traité dans le présent avis.

2.2.3. Méthodes

■ Populations

Dans ce rapport, l'ensemble de la population en bonne santé a été considéré à l'exclusion des populations ayant une activité physique régulière d'intensité élevée.

Les organismes fixant des références nutritionnelles n'expriment pas tous de la même façon les classes d'âge notamment pour les nourrissons et les personnes âgées. Dans l'expression finale des références nutritionnelles retenues par les membres du CES, la population se répartit selon les classes d'âge suivantes, exprimées en mois ou années révolus. Par exemple pour les enfants de 1 à 3 ans révolus, on exprimera cette classe d'âge par un intervalle excluant la borne de 4 ans (c'est-à-dire jusqu'à la veille de l'anniversaire des 4 ans) sous la forme suivante : [1-4[. Lorsque cela est nécessaire, on opère des distinctions selon le sexe :

- Nourrissons : de moins de 6 mois ([0-6[) et de 6 mois et plus ([6-12[);
- Enfants : de 1 à 3 ans ([1-4[) et de 4 à 10 ans ([4-11[) ;
- Adolescents et adolescentes : de 11 à 14 ans ([11-15[) et de 15 à 17 ans ([15-18[) ;
- Les hommes et les femmes dont les femmes enceintes ou allaitantes : 18 ans à 64 ans ([18-65[) ;
- Personnes âgées de 65 ans et plus (≥ 65 ans).

Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon ce mode d'expression.

Pour les nourrissons, les références nutritionnelles proposées concernent les nourrissons nés à terme et de poids normal.

³ <https://www.anses.fr/fr/content/liste-des-valeurs-toxicologiques-de-r%C3%A9f%C3%A9rence-vtr-construites-par-l%E2%80%99anses>, consulté le 3 novembre 2020

⁴ <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/consultation/Draft-statement-on-HBGV-for-PC.pdf>, consulté le 3 novembre 2020

En ce qui concerne les femmes enceintes ou allaitantes, les références nutritionnelles peuvent parfois être déclinées selon le trimestre de la grossesse ou selon l'âge de la mère (femme adulte ou adolescente).

En ce qui concerne les personnes âgées, les données se sont avérées insuffisantes pour donner des valeurs spécifiques, ainsi la valeur de l'adulte s'applique par défaut.

Selon la spécificité de la vitamine ou du minéral considéré, la classe d'âge pourra être adaptée pour refléter au mieux la réalité physiologique comme par exemple pour le calcium. En effet, pour ce minéral, la classe des adultes a été scindée en deux sous-classes : de 18 à 24 ans ([18-25]) et de plus de 24 ans ([25-65]).

■ Détermination de la référence nutritionnelle pour les nourrissons de moins de 6 mois

Le CES « nutrition humaine » a choisi de définir, pour la plupart des vitamines et minéraux, l'AS comme l'apport moyen en nutriment des nourrissons nés à terme, en bonne santé et exclusivement allaités, à l'instar de l'IOM (IOM 2001).

■ Méthode d'extrapolation des BNM et RNP

Pour la plupart des vitamines et minéraux, les études qui servent à estimer les BNM, et par conséquent les RNP, ont été menées chez des sujets adultes. Ainsi, pour les enfants, les références nutritionnelles, en dehors de celles fondées sur les apports observés, sont, selon les agences, définies par extrapolation à partir de la valeur définie pour la population adulte, ou par interpolation entre la valeur définie pour la population adulte et celle définie pour les nourrissons de moins de 6 mois.

• L'extrapolation

L'extrapolation peut être réalisée par un ajustement soit isométrique soit allométrique. L'ajustement isométrique suppose que le besoin en un nutriment donné est proportionnel au poids de l'individu, contrairement à l'ajustement allométrique qui suppose que le besoin en ce nutriment est proportionnel à son poids métabolique, c'est-à-dire au poids de l'individu élevé à la puissance 0,75 (Efsa 2010b; Kleiber 1947). L'ajustement allométrique repose sur le fait que le métabolisme de base d'un organisme est une fonction exponentielle de son poids corporel⁵⁶ (Efsa 2010b).

Ainsi, pour définir le BNM des enfants à partir de celui des adultes :

- un ajustement isométrique s'effectue à partir de l'équation (Efsa 2010b) :

$$\text{BNM}_{\text{enfant}} = \text{BNM}_{\text{adulte}} \times \left[\frac{\text{Poids corporel}_{\text{enfant}}}{\text{Poids corporel}_{\text{adulte}}} \right]$$

- un ajustement allométrique s'effectue à partir de l'équation (Efsa 2010b) :

$$\text{BNM}_{\text{enfant}} = \text{BNM}_{\text{adulte}} \times \left[\frac{\text{Poids corporel}_{\text{enfant}}}{\text{Poids corporel}_{\text{adulte}}} \right]^{0,75}$$

Par ailleurs, lorsqu'on fait une extrapolation des références nutritionnelles des adultes vers celles des enfants, des corrections sont parfois effectuées pour tenir compte des besoins supplémentaires qu'implique spécifiquement la croissance, c'est-à-dire la quantité de

⁵ Kleiber (1947) a démontré que le logarithme du métabolisme de base de dix espèces de mammifères était lié linéairement au logarithme du poids corporel avec une pente de 0,75. D'où le terme poids corporel métabolique pour le poids corporel à la puissance 0,75. Il a aussi prédit que les besoins en nutriments devraient être proportionnels au poids corporel métabolique.

⁶ Poids corporel désigne ici masse corporelle pour suivre l'usage courant

nutriments déposés dans les tissus néoformés. Une manière de le faire est d'intégrer aux équations un coefficient de croissance spécifique de l'âge. Par exemple, dans le cas d'un ajustement allométrique avec prise en compte d'un facteur de croissance (comme dans le cas des folates, par l'Efsa (Efsa 2014b)), le BNM des enfants est déterminé selon l'équation (Efsa 2010b) :

$$\text{BNM}_{\text{enfant}} = \text{BNM}_{\text{adulte}} \times \left[\frac{\text{Poids corporel}_{\text{enfant}}}{\text{Poids corporel}_{\text{adulte}}} \right]^{0,75} \times (1 + \text{coefficient de croissance}).$$

Les coefficients de croissance peuvent différer selon les agences. Ceux définis par la FAO et l'OMS et utilisés par l'IOM (IOM 1998) sont fondés sur l'accroissement du besoin protéique pour la croissance (FAO/WHO/UNA 1985). L'Efsa a défini des coefficients de croissance reposant sur la proportionnalité entre le besoin protéique pour la croissance et celui pour l'entretien (Efsa 2012).

- L'interpolation

L'interpolation se fait à partir des deux classes d'âge de la population qui encadrent le groupe étudié. Cette méthode consiste à supposer que le besoin en un nutriment augmente linéairement avec l'âge entre ces deux populations (Efsa 2010b).

■ Détermination des AS à partir des apports estimés dans la population vivant en France
Comme indiqué plus haut (2.2.2), dans les cas où un AS repose sur une moyenne de consommation observée au niveau européen, les membres du CES ont décidé de fixer une valeur issue de la moyenne de consommation des personnes vivant en France. Ces moyennes sont issues de l'étude individuelle nationale de consommation alimentaire Inca3, en incluant les sous-déclarants, tel que préconisé par l'Efsa (Efsa 2014a). L'étude Inca3 a été menée entre février 2014 et septembre 2015 sur le territoire français métropolitain auprès de 5855 individus, répartis en 2698 enfants de la naissance à 17 ans et 3157 adultes âgés de 18 à 79 ans. Elle est représentative de l'ensemble des individus résidant en France métropolitaine.

Lorsque des apports statistiquement différents ($p < 0,05$) ont été observés entre les adolescents et les adolescentes âgés de 15 à 17 ans, des AS distincts ont été fixés.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Tableaux de synthèse des références nutritionnelles

En appliquant la démarche et les méthodes rapportées ci-dessus, le CES « nutrition humaine » a défini les références nutritionnelles françaises dans l'objectif de couvrir les besoins en vitamines et minéraux pour les nourrissons, les enfants, les adolescentes, les adolescents, les hommes et femmes, les femmes enceintes ou allaitantes et les personnes âgées. Les éléments de réflexions ayant mené aux références nutritionnelles sont décrits, pour chaque vitamine et minéral, dans le rapport « Actualisation des références nutritionnelles françaises en vitamines et minéraux » (Anses 2021).

En ce qui concerne le risque lié aux apports nutritionnels élevés, la LSS déterminée par l'Efsa, est donnée à titre indicatif.

Les tableaux de synthèses des références nutritionnelles retenues pour les vitamines (Tableau 2) et les minéraux (Tableau 3) pour l'ensemble des populations considérées, sont présentés ci-après.

Tableau 2. Références nutritionnelles retenues pour les vitamines

Groupes de population	Vitamine A (µg ER/j)			Vitamine B1 (mg/MJ d'énergie consommée) ^a		Vitamine B2 (mg/j)		Vitamine B3 (mg EN/MJ d'énergie consommée) ^b		Vitamine B3 (mg/j)	
	BNM	RNP	LSS	BNM	RNP	BNM	RNP	BNM	RNP	LSS Acide nicotinique	LSS Nicotinamide
Nourrissons de moins de 6 mois		350*			0,2 mg/j*		0,3*		2*		
Nourrissons de 6 mois et plus	190	250		0,072	0,1		0,4*	1,3	1,6		
Enfants de 1 à 3 ans	205	250	800	0,072	0,1	0,5	0,6	1,3	1,6	2	150
Enfants de 4 à 6 ans	245	300	1100	0,072	0,1	0,6	0,7	1,3	1,6	3	220
Enfants de 7 à 10 ans	320	400	1500	0,072	0,1	0,8	1,0	1,3	1,6	4	350
Adolescents de 11 à 14 ans	480	600	2000	0,072	0,1	1,1	1,4	1,3	1,6	6	500
Adolescents de 15 à 17 ans	580	750	2600	0,072	0,1	1,4	1,6	1,3	1,6	8	700
Adolescentes de 15 à 17 ans	490	650	2600	0,072	0,1	1,4	1,6	1,3	1,6	8	700
Hommes de 18 ans et plus	580	750	3000	0,072	0,1	1,3	1,6	1,3	1,6	10	900
Femmes de 18 ans et plus	490	650	3000	0,072	0,1	1,3	1,6	1,3	1,6	10	900
Femmes enceintes	540	700	3000	0,072	0,1	1,5	1,9	1,3	1,6		
Femmes allaitantes	1020	1300	3000	0,072	0,1	1,7	2,0	1,3	1,6		

* Apport satisfaisant

^a Les RNP exprimées en mg/j sont présentés en Annexe 1 à 4 pour les nourrissons, les enfants, les adultes et les femmes enceintes et allaitantes respectivement.

^b Les RNP exprimées en mg/j sont présentés en Annexe 5 à 8 pour les nourrissons, les enfants, les adultes et les femmes enceintes et allaitantes respectivement.

EN : équivalent niacine; ER : équivalent rétinol

Tableau 2. Références nutritionnelles retenues pour les vitamines (suite)

Groupes de population	Vitamine B5 (mg/j)	Vitamine B6 (mg/j)			Vitamine B8 (µg/j)	Vitamine B9 (µg/j EFA)		Acide folique (µg/j)	Vitamine B12 (µg/j)	Vitamine C (mg/j)	
	AS	BNM	RNP	LSS	AS	BNM	RNP	LSS	AS	BNM	RNP
Nourrissons de moins de 6 mois	2		0,1*		4		65*		0,4		20*
Nourrissons de 6 mois et plus	3		0,3*		6		80*		1,5		20*
Enfants de 1 à 3 ans	4	0,5	0,6	5	20	90	120	200	1,5	15	20
Enfants de 4 à 6 ans	4,5	0,6	0,7	7	25	110	140	300	1,5	25	30
Enfants de 7 à 10 ans	5	0,9	1,0	10	25	160	200	400	1,5	40	45
Adolescents de 11 à 14 ans	6	1,2	1,4	15	35	210	270	600	2,5	60	70
Adolescents de 15 à 17 ans	6	1,5	1,7	20	35	250	330	800	2,5	85	100
Adolescentes de 15 à 17 ans	5	1,3	1,6	20	35	250	330	800	2,5	85	100
Hommes de 18 ans et plus	6	1,5	1,7	25	40	250	330	1000	4	90	110
Femmes de 18 ans et plus	5	1,3	1,6	25	40	250	330	1000	4	90	110
Femmes enceintes	5	1,5	1,8	25	40		600 ^a	1000	4,5	100	120
Femmes allaitantes	7	1,4	1,7	25	45	380	500	1000	5	140	170

* Apport satisfaisant

^a s'applique aux femmes susceptibles de devenir enceintes et aux femmes enceintes. Valeur possiblement surestimée pour les 2^e et 3^e trimestres EFA, équivalent folates alimentaires

Tableau 2. Références nutritionnelles retenues pour les vitamines (suite)

	Vitamine D (µg/j)		Vitamine E (mg/j)	Vitamine K1 (µg/j)	Choline (mg/j)
	AS	LSS	AS	AS	AS
Groupes de population	AS	LSS	AS	AS	AS
Nourrissons de moins de 6 mois	10	25	4	5	120
Nourrissons de 6 mois et plus	10	25	5	10	160
Enfants de 1 à 3 ans	15	50	7	29	140
Enfants de 4 à 6 ans	15	50	7	42	170
Enfants de 7 à 10 ans	15	50	9	45	250
Adolescents de 11 à 14 ans	15	100	10	45	340
Adolescents de 15 à 17 ans	15	100	10	45	400
Adolescentes de 15 à 17 ans	15	100	8	45	400
Hommes de 18 ans et plus	15	100	10	79	400
Femmes de 18 ans et plus	15	100	9	79	400
Femmes enceintes	15	100	9	79	480
Femmes allaitantes	15	100	9	79	520

* Apport satisfaisant

Tableau 3. Références nutritionnelles retenues pour les minéraux

Groupes de population	Cuivre (mg/j)		Iode (µg/j)		Magnésium (mg/j)		Molybdène (µg/j)		Phosphore (mg/j)
	AS	LSS	AS	LSS	AS	LSS	AS	LSS	AS
Nourrissons de moins de 6 mois	0,3		90		25		2		100
Nourrissons de 6 mois et plus	0,5		70		80		30		160
Enfants de 1 à 3 ans	0,8	1	90	200	180		35	100	250
Enfants de 4 à 6 ans	1,0	2	90	250	210	250	65	200	440
Enfants de 7 à 10 ans	1,2	3	90	300	240	250	75	250	440
Adolescents de 11 à 14 ans	1,3	4	120	450	265	250	80	400	640
Adolescents de 15 à 17 ans	1,5	4	130	500	295	250	80	500	640
Adolescentes de 15 à 17 ans	1,1	4	130	500	225	250	80	500	640
Hommes de 18 ans et plus	1,9	5	150	600	380	250	95	600	550
Femmes de 18 ans et plus	1,5	5	150	600	300	250	95	600	550
Femmes enceintes	1,7		200	600	300	250	95	600	550
Femmes allaitantes	1,7		200	600	300	250	95	600	550

Tableau 3. Références nutritionnelles retenues pour les minéraux (suite)

Groupes de population	Potassium (mg/j)	Sélénium (µg/j)	
	AS	AS	LSS
Nourrissons de moins de 6 mois	400	12,5	
Nourrissons de 6 mois et plus	750	15	
Enfants de 1 à 3 ans	800	15	60
Enfants de 4 à 6 ans	1100	20	90
Enfants de 7 à 10 ans	1800	35	130
Adolescents de 11 à 14 ans	2700	55	200
Adolescents de 15 à 17 ans	3500	70	250
Adolescentes de 15 à 17 ans	3500	70	250
Hommes de 18 ans et plus	3500	70	300
Femmes de 18 ans et plus	3500	70	300
Femmes enceintes	3500	70	300
Femmes allaitantes	4000	85	300

Tableau 3. Références nutritionnelles retenues pour les minéraux (suite)

Groupes de population	Calcium (mg/j)			Groupes de population	Fer (mg/j)	
	BNM	RNP	LSS		BNM	RNP
Nourrissons de moins de 6 mois		200*		Nourrissons de moins de 6 mois		0,3*
Nourrissons de 6 mois et plus		280*		Nourrissons de 6 mois et plus	8	11
Enfants de 1 à 3 ans	390	450		Enfants de 1 à 2 ans	4	5
Enfants de 4 à 6 ans	680	800		Enfants de 3 à 6 ans	3	4
Enfants de 7 à 10 ans	680	800		Enfants de 7 à 11 ans	5	6
Adolescents de 11 à 14 ans	960	1150		Adolescents de 12 à 17 ans	8	11
Adolescents de 15 à 17 ans	960	1150		Adolescentes de 12 à 17 ans non menstruées ou dont les pertes menstruelles sont faibles à modérées	7	11
Adolescentes de 15 à 17 ans	960	1150		Adolescentes de 12 à 17 ans dont les pertes menstruelles sont élevées	7	13
Hommes de 18 à 24 ans	860	1000	2500	Hommes de plus de 18 ans	6	11
Femmes de 18 à 24 ans	860	1000	2500	Femmes de plus de 18 ans dont les pertes menstruelles sont faibles à modérées	7	11
Hommes de 25 ans et plus	750	950	2500	Femmes de plus de 18 ans dont les pertes menstruelles sont élevées	7	16
Femmes de 25 ans et plus	750	950	2500	Femmes enceintes	7	16
Femmes enceintes	750	950	2500	Femmes allaitantes	7	16
Femmes allaitantes	750	950	2500	Femmes ménopausées	6	11

Tableau 3. Références nutritionnelles retenues pour les minéraux (suite)

Groupes de population	Fluor (mg/j)		
	AS	Groupes de population	LSS
Nourrissons de moins de 6 mois	0,08	Nourrissons de moins de 6 mois	
Nourrissons de 6 mois et plus	0,4	Nourrissons de 6 mois et plus	
Enfants de 1 à 3 ans	0,6	Enfants de 1 à 3 ans	1,5
Garçons de 4 à 6 ans	1,0	Garçons de 4 à 8 ans	2,5
Filles de 4 à 6 ans	0,9	Filles de 4 à 8 ans	2,5
Garçons de 7 à 10 ans	1,5	Garçons de 9 à 14 ans	5
Filles de 7 à 10 ans	1,4	Filles de 9 à 14 ans	5
Adolescents de 11 à 14 ans	2,2	Adolescents de 15 à 17 ans	7
Adolescentes de 11 à 14 ans	2,3	Adolescentes de 15 à 17 ans	7
Adolescents de 15 à 17 ans	3,2	Hommes de 18 ans et plus	7
Adolescentes de 15 à 17 ans	2,8	Femmes de 18 ans et plus	7
Hommes de 18 ans et plus	3,4	Femmes enceintes ou allaitantes	7
Femmes de 18 ans et plus	2,9		
Femmes enceintes ou allaitantes	2,9		

Tableau 3. Références nutritionnelles retenues pour les minéraux (suite)

Groupes de population	Chlore (mg/j)	Sodium (mg/j)		Groupes de population	Niveaux d'apports en phytates (mg/j)	Zinc (mg/j)		
	AS	AS	LSS			BNM	RNP	LSS
Nourrissons de moins de 6 mois	170	110		Nourrissons de moins de 6 mois			2*	
Nourrissons de 6 mois et plus	570	370		Nourrissons de 6 mois et plus			2,9*	
Enfants de 1 à 3 ans	1200	800	1200	Enfants de 1 à 3 ans		3,6	4,3	7
Enfants de 4 à 8 ans	1500	1000	1500	Enfants de 4 à 6 ans		4,6	5,5	10
Enfants de 9 à 13 ans	1900	1200	1800	Enfants de 7 à 10 ans		6,2	7,4	13
Adolescents de 14 à 17 ans	2300	1500	2300	Adolescents de 11 à 14 ans		8,8	10,7	18
Hommes de 18 ans et plus	2300	1500	2300	Adolescents de 15 à 17 ans		11,8	14,2	22
Femmes de 18 ans et plus	2300	1500	2300	Adolescentes de 15 à 17 ans		9,9	11,9	22
Femmes enceintes	2300	1500	2300	Hommes de 18 ans et plus	300	7,5	9,4	25
Femmes allaitantes	2300	1500	2300		600	9,3	11,7	25
					900	11,0	14,0	25
				Femmes de 18 ans et plus	300	6,2	7,5	25
					600	7,6	9,3	25
					900	8,9	11	25
				Femmes enceintes	300		9,1	25
					600		10,9	25
					900		12,6	25
				Femmes allaitantes	300		10,4	25
					600		12,2	25
					900		13,9	25

*Apport satisfaisant

3.2. Limites et incertitudes

Les références nutritionnelles s'adressent à une population saine et ayant un niveau d'activité physique faible à modéré. Le périmètre de cet avis a été restreint à cette population.

Des incertitudes sont notamment dues au fonds scientifique disponible, c'est-à-dire liées à la représentativité et aux méthodes des études : études de faible effectif, de faible durée, anciennes, portant sur des sujets de même sexe, etc.

Lorsque les données ont été jugées suffisantes, un BNM et une RNP ont été déterminés. Dans le cas contraire, un AS a été fixé. Selon les données disponibles, l'AS est fondé soit sur des données d'apports observés dans la population, soit principalement sur des études d'observation. Certaines limites sont ainsi inhérentes au type de référence nutritionnelle. En ce qui concerne le BNM et la RNP, leur détermination suppose que le besoin suive une loi normale. Or les études disponibles à ce jour ne permettent que rarement de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse. Une exception connue est celle du besoin en fer chez la femme menstruée qui présente une distribution biaisée. Une autre incertitude porte sur la variabilité du besoin assez souvent arbitrairement fixée autour de 15 % de coefficient de variation, alors que les études disponibles ne permettent pas d'estimer précisément cette variabilité.

Par ailleurs, si l'ensemble des données a conduit le CES à fixer une référence nutritionnelle pour chaque classe d'âge et chaque situation physiologique, il est admis à ce jour que le besoin n'évolue pas par palier mais progressivement selon un continuum.

En outre, pour certaines classes d'âge (notamment les enfants), les références nutritionnelles peuvent être obtenues par extrapolation lorsque les données spécifiques manquent. Les hypothèses de calcul et facteurs correctifs utilisés ajoutent de l'incertitude.

Les références nutritionnelles devraient pouvoir considérer la biodisponibilité d'un nutriment qui varie en fonction d'une diversité de facteurs :

- l'aliment dans lequel il est inclus (par exemple les caroténoïdes provitaminiques A sont plus biodisponibles dans les fruits que dans les légumes verts (Efsa 2015a)) ;
- la composition du bol alimentaire (par exemple en cas de régime végétalien), notamment du fait de compétition ou de synergie entre nutriments (comme c'est le cas du zinc dont la biodisponibilité est réduite par les phytates (Efsa 2014c)) ;
- la forme d'apport (par exemple l'acide folique est plus biodisponible que les folates (Efsa 2014b)) ;
- la situation physiologique de l'individu (grossesse, statut nutritionnel), voire selon une combinaison de ces situations (comme c'est le cas pour le calcium (Efsa 2015b)).

Cependant, les données disponibles actuellement ne permettent pas d'intégrer ce niveau de précision dans l'établissement des références nutritionnelles, qui ont été établies à partir d'études réalisées le plus souvent dans un contexte alimentaire de type occidental.

3.3. Conclusion du CES

L'Anses a réévalué l'ensemble des références nutritionnelles en vitamines et minéraux pour les populations spécifiques (nourrissons, enfants, adolescents, femmes enceintes, femmes allaitantes et personnes âgées). Elle a également complété le travail de mise à jour des références nutritionnelles en vitamines et minéraux pour la population adulte en prenant en compte, le cas échéant, de nouvelles données depuis 2016.

Ces références nutritionnelles ont été établies, sur la base des données disponibles à ce jour, pour une population saine ayant un niveau d'activité physique faible à modéré et consommant un régime de type occidental. Elles sont classées en quatre types, tels que définis en 2016 : le BNM, la RNP, l'AS et la LSS. Le BNM, la RNP et l'AS peuvent être utilisés dans une démarche visant à qualifier l'adéquation des apports au besoin.

Le BNM est une référence nutritionnelle du besoin individuel puisqu'il est estimé à partir de données individuelles d'apport en relation avec un critère d'adéquation nutritionnelle. Ainsi, en tant que valeur de centrage de la distribution du besoin, il peut être utilisé dans une approche simplifiée de l'évaluation statistique de la prévalence d'inadéquation d'apport dans une population (c'est-à-dire en estimant que le nombre d'individus qui ne couvrent pas leurs besoins est égal au nombre de ceux dont les apports sont inférieurs au BNM). Parmi les références nutritionnelles, seul le BNM est pertinent pour cette approche. Néanmoins, à défaut de BNM, il est possible de situer les apports moyens observés d'une population au regard de l'AS. Ainsi, selon une approche qualitative, si les apports moyens sont supérieurs à l'AS, il peut être considéré que l'apport est satisfaisant; si les apports moyens sont en deçà de l'AS, aucune conclusion relative à l'inadéquation d'apport ne peut être formulée.

Pour autant, pour établir une cible unique de consommation de référence pour la population, on ne peut pas utiliser le BNM, qui correspond à la valeur qui ne couvre le besoin que de la moitié de la population. Il faut donc utiliser la RNP, ou à défaut l'AS lorsqu'il n'est pas fondé uniquement sur les données d'apport, comme cible nutritionnelle. La RNP correspond en effet à la couverture des besoins de la quasi-totalité de la population, et, statistiquement, le centrage de la consommation de la population au niveau de la RNP correspond approximativement à une situation de faible risque de prévalence d'inadéquation d'apport.

A titre individuel, le besoin nutritionnel n'est pas connu. Dans le cadre de l'établissement de rations ou d'optimisations alimentaires individuelles, le fait de cibler la RNP permet de garantir (à 97,5 %) que les besoins sont couverts pour cet individu mais conduit pour la plupart des individus à des apports très supérieurs à leurs besoins réels. De plus, la non-atteinte du BNM et plus encore de la RNP ne préjuge pas d'une déficience nutritionnelle (estimée par un biomarqueur) et encore moins d'une carence (qui se traduit par une manifestation clinique). En conséquence, l'utilisation des références nutritionnelles à des fins d'interprétation du statut nutritionnel en termes clinique ou biologique, n'est pas adaptée.

Enfin, en ce qui concerne le risque d'excès d'apports, un quatrième type de référence a été défini : la LSS, fondée sur des considérations toxicologiques, ou plus rarement, du risque de maladies chroniques non transmissibles. Pour des apports au-delà de la LSS, le risque d'effets indésirables ne peut pas être écarté.

En termes de perspectives, le CES estime que ces travaux soulignent la nécessité de poursuivre des recherches sur :

- les interactions entre nutriments ou entre nutriments et d'autres constituants alimentaires, à l'instar de ce qui est proposé pour le zinc, afin de disposer de données sur la biodisponibilité des nutriments selon le régime alimentaire, en vue d'adapter les références nutritionnelles aux types d'alimentation ;
- les enfants et les adolescents pour lesquels les valeurs sont souvent obtenues par extrapolation ;
- la distribution du besoin en nutriments, en priorité ceux pour lesquels l'atteinte de la RNP est difficile, afin d'affiner la méthode de fixation de ces références, comme cela a été fait pour la définition de la RNP du fer pour les femmes ;
- le stockage, la mobilisation des réserves et la biodisponibilité en fonction du statut nutritionnel. En effet, on constate des insuffisances d'informations critiques sur ce type de données, par exemple pour la vitamine A, le fer et la vitamine D.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Anses adopte les conclusions et les recommandations du groupe de travail et du CES « Nutrition humaine ».

Ce travail a permis de compléter et d'actualiser le travail de définition des références nutritionnelles engagé précédemment, dans le cadre de la saisine portant sur l'actualisation des repères de consommation alimentaire (saisine 2012-SA-0103), publié en 2016. Par l'examen attentif de différentes démarches proposées à travers le monde pour fixer les références nutritionnelles, l'Agence actualise ses références nutritionnelles en vitamines et minéraux, notamment pour l'ensemble de la population vivant en France (nourrissons, enfants, adolescentes et adolescents, femmes et hommes adultes, femmes enceintes ou allaitantes et personnes âgées). Ainsi, les valeurs présentées dans cet avis pour les vitamines et minéraux constituent les nouvelles références pour la population française tout particulièrement utiles à l'évaluation des risques sanitaires liés à la nutrition – comprenant l'estimation des prévalences d'inadéquations d'apports – à l'appui de la décision publique. Même s'il apparaît nécessaire d'actualiser les prévalences d'inadéquations d'apports du fait de l'évolution des consommations et des références nutritionnelles, la couverture du besoin en certains nutriments identifiés en 2015 (saisine 2012-SA-0142) tels que le fer, la vitamine B9, l'iode et la vitamine D, reste un enjeu de santé publique. En effet, plus de 70 % des adultes français présentent une insuffisance en vitamine D, voire une carence dans 6,5 % des cas, tel qu'objectivées par le dosage de la 25 hydroxy-vitamine D (Équipe de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle (Esen) 2019). Compte tenu de la grande variabilité du besoin en vitamine D en fonction des individus (notamment du fait de l'âge et de la couleur de la peau), du temps passé à l'extérieur et de la latitude du lieu de vie, une approche individualisée de la couverture du besoin est à privilégier. Diverses mesures de gestion non exclusives pourraient être envisagées :

- une complémentation personnalisée à travers le système de soins dirigée vers la population adulte ;
- des recommandations précises d'exposition solaire, compatibles avec la prévention des cancers cutanés pourraient être proposées ;
- un enrichissement des denrées en vitamine D piloté par les pouvoirs publics, supposant une analyse approfondie des enjeux sanitaires et des bénéfices et risques attendus.

En ce qui concerne la vitamine B9, le principal enjeu sanitaire est de prévenir le défaut de fermeture du tube neural. Ne considérer cet enjeu qu'au moment de la période préconceptionnelle ne paraît pas suffisamment protecteur au regard des grossesses non programmées. Ainsi, la couverture des besoins en vitamine B9 de la population féminine susceptible de devenir enceinte doit faire l'objet d'une attention particulière.

Au regard du corpus de données disponibles, l'Agence estime que des recherches sont nécessaires pour préciser les valeurs de certaines références nutritionnelles pour lesquelles les distributions du besoin ne sont pas ou insuffisamment connues ou pour mieux caractériser la biodisponibilité de certains nutriments selon le contexte alimentaire afin d'adapter les références à différents types de régimes alimentaires. Ce contexte alimentaire peut différer selon les disparités que peuvent introduire les pratiques culturelles et régionales en France métropolitaine et *a fortiori* ultramarine.

Par ailleurs, ces travaux n'ont pas traité la question de la variation des besoins nutritionnels en lien avec la dépense énergétique. S'agissant des populations spécifiques, les populations à dépense énergétique élevée ont fait l'objet de premiers travaux en France en 2001. Dès lors, l'actualisation des références nutritionnelles de ces populations devrait être envisagée dans la prolongation des présents travaux afin d'achever le travail de mise à jour des références nutritionnelles de la population française.

Enfin, l'absence de limites de sécurité ne signifiant pas l'absence de risque pour des apports au-delà d'un certain seuil encore inconnu, des recherches sont nécessaires pour pallier l'absence de limites de sécurité identifiée pour certains nutriments.

Dr Roger GENET

MOTS-CLÉS

Besoin, référence nutritionnelle pour la population, besoin nutritionnel moyen, apport satisfaisant, limite supérieure de sécurité, nutriments, vitamines, minéraux, nourrissons, enfants, adolescents, femmes, hommes, femmes enceintes, femmes allaitantes, personnes âgées

Requirement, Population Reference Intake, average requirement, adequate intake, Tolerable Upper Intake Level, nutrients, vitamin, mineral, infants, children, adolescents, women, men, pregnant women, lactating women, elderly

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Afssa. 2001. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. (Paris).
- Anses. 2021. *Rapport de l'Anses relatif à l'actualisation des références nutritionnelles françaises en vitamines et minéraux (Saisine n°2018-SA-0238)*. (Maisons-Alfort : Anses).
- Efsa. 2010a. "Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) ; Scientific Opinion on establishing Food-Based Dietary Guidelines. ." *EFSA Journal* 8 (3): 42. <https://doi.org/doi:10.2903/j.efsa.2010.1460>.
- Efsa. 2010b. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on principles for deriving and applying Dietary Reference Value." *EFSA Journal* 8 (3): 1458.
- Efsa. 2012. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein." *EFSA Journal* 10 (2): 2557.
- Efsa. 2013a. "Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for manganese." *EFSA Journal* 11 (11).
- Efsa. 2013b. "Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union." *EFSA Journal* 11 (10): 103.
- Efsa. 2013c. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for energy." *EFSA journal* 11 (1): 112.
- Efsa. 2014a. "Guidance on the EU Menu methodology." *EFSA Journal* 12 (12): 77.
- Efsa. 2014b. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for folate." *EFSA journal* 12 (11): 59.
- Efsa. 2014c. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for zinc." *EFSA journal* 12 (1): 76.
- Efsa. 2015a. "Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) ; Scientific Opinion on dietary Reference Values for vitamin A." *EFSA Journal*.
- Efsa. 2015b. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the Dietary Reference Values for Calcium." *EFSA Journal* 13: 4101.
- Équipe de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle (Esen). 2019. *Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban), 2014-2016. Volet Nutrition. Chapitre Dosages biologiques : vitamines et minéraux*. (Saint-Maurice : Santé publique France).
- FAO/WHO/UNA. 1985. *Energy and Protein Requirements Report of a joint FAO/WHO/UNA Expert Consultation*. World Health Organization (Geneva).

- IOM. 1998. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. (Washington (DC)).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23193625>.
- IOM. 2000. *Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Assessment*. (Washington (DC)).
- IOM. 2001. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc*. (Washington (DC)).
- Kleiber, M. 1947. "Body size and metabolic rate." *Physiol Rev* 27 (4): 511-41.
<https://doi.org/10.1152/physrev.1947.27.4.511>.
- NCM. 2004. *Nordic Nutrition Recommendations. Integrating nutrition and physical activity* Nordic Council of Ministers (Copenhagen, Denmark).
- NHMRC. 2006. *Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand Including Recommended Dietary Intakes*. National Health and Medical Research Council, Australian Government Department of Health and Ageing.
- WHO/FAO. 2003. Expert Report: Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. : WHO Technical Report.

ANNEXE 1 : RNP DÉFINIES POUR LA VITAMINE B1, EXPRIMÉES EN MG/J POUR LES NOURRISSONS DE 6 MOIS ET PLUS.

Age	RNP ^a	
	garçons	filles
7 mois	0,27	0,24
8 mois	0,28	0,25
9 mois	0,29	0,26
10 mois	0,30	0,27
11 mois	0,31	0,28

^a Les BNM pour la vitamine B1 exprimés en mg/j ont été calculés à partir du BNM de 0,072 mg/MJ, en considérant les BNM pour l'énergie correspondant aux nourrissons de 6 mois et plus définis par l'Efsa (Efsa 2013c). Les RNP ont été calculées à partir de ces BNM en appliquant un coefficient de variation de 20 %.

ANNEXE 2 : RNP DÉFINIES POUR LA VITAMINE B1, EXPRIMÉES EN MG/J POUR LES ENFANTS ET ADOLESCENTS, SELON LES NIVEAUX D'ACTIVITÉ PHYSIQUE (NAP).

Age	RNP pour un NAP de 1,4 ^a		RNP pour un NAP de 1,6 ^a		RNP pour un NAP de 1,8 ^a		RNP pour un NAP de 2,0 ^a	
	garçons	filles	garçons	filles	garçons	filles	garçons	filles
1 an	0,33	0,30						
2 ans	0,43	0,40						
3 ans	0,49	0,46						
4 ans	0,53	0,49	0,60	0,56	0,69	0,64		
5 ans	0,56	0,52	0,65	0,59	0,73	0,68		
6 ans	0,59	0,55	0,68	0,64	0,77	0,72		
7 ans	0,64	0,58	0,73	0,68	0,82	0,76		
8 ans	0,38	0,62	0,77	0,72	0,87	0,80		
9 ans	0,71	0,67	0,82	0,76	0,92	0,85		
10 ans			0,82	0,77	0,92	0,87	1,02	0,96
11 ans			0,86	0,81	0,97	0,91	1,08	1,01
12 ans			0,92	0,85	1,03	0,95	1,15	1,06
13 ans			0,99	0,89	1,11	1,00	1,23	1,11
14 ans			1,06	0,92	1,19	1,03	1,32	1,15
15 ans			1,14	0,94	1,28	1,06	1,42	1,18
16 ans			1,20	0,96	1,35	1,07	1,50	1,19
17 ans			1,24	0,96	1,39	1,08	1,55	1,20

^a Les BNM pour la vitamine B1 exprimés en mg/j ont été calculés à partir du BNM de 0,072 mg/MJ, en considérant les BNM pour l'énergie correspondant aux enfants et adolescents, définis par l'Efsa (Efsa 2013c). Les RNP ont été calculées à partir de ces BNM en appliquant un coefficient de variation de 20 %.

ANNEXE 3 : RNP DÉFINIES POUR LA VITAMINE B1, EXPRIMÉES EN MG/J POUR LES HOMMES ET FEMMES ADULTES, SELON LES NIVEAUX D'ACTIVITÉ PHYSIQUE (NAP).

Age	RNP pour un NAP de 1,4 ^a		RNP pour un NAP de 1,6 ^a		RNP pour un NAP de 1,8 ^a		RNP pour un NAP de 2,0 ^a	
	hommes	femmes	hommes	femmes	hommes	femmes	hommes	femmes
18-29 ans	0,99	0,80	1,13	0,91	1,27	1,02	1,41	1,13
30-39 ans	0,96	0,77	1,09	0,88	1,23	0,99	1,36	1,09
40-49 ans	0,94	0,76	1,08	0,87	1,21	0,98	1,35	1,08
50-59 ans	0,93	0,76	1,06	0,86	1,20	0,97	1,33	1,08
60-69 ans	0,85	0,69	0,97	0,79	1,10	0,89	1,22	0,98
70-79 ans	0,84	0,69	0,96	0,78	1,08	0,88	1,20	0,97

^a Les BNM pour la vitamine B1 exprimés en mg/j ont été calculés à partir du BNM de 0,072 mg/MJ, en considérant les BNM pour l'énergie correspondant aux hommes et femmes adultes, définis par l'Efsa (Efsa 2013c). Les RNP ont été calculées à partir de ces BNM en appliquant un coefficient de variation de 20 %.

ANNEXE 4 : RNP DÉFINIES POUR LA VITAMINE B1, EXPRIMÉES EN MG/J POUR LES FEMMES ENCEINTES OU ALLAITANTES.

	RNP
Femmes enceintes	
1 ^{er} trimestre	+0,03
2 ^e trimestre	+0,11
3 ^e trimestre	+0,21
Femmes allaitantes	
0-6 mois post-partum	+0,21

^a Les BNM pour la vitamine B1 exprimés en mg/j ont été calculés à partir du BNM de 0,072 mg/MJ, en considérant les BNM pour l'énergie correspondant aux femmes enceintes ou allaitantes, définis par l'Efsa (Efsa 2013c). Les RNP ont été calculées à partir de ces BNM en appliquant un coefficient de variation de 20 %.

ANNEXE 5 : RNP DÉFINIES POUR LA VITAMINE B3, EXPRIMÉES EN MG EN/J POUR LES NOURRISSONS DE 6 MOIS ET PLUS.

Age	RNP ^a	
	garçons	filles
7 mois	4,2	3,7
8 mois	4,4	3,9
9 mois	4,5	4,0
10 mois	4,7	4,2
11 mois	4,8	4,4

^a Les BNM pour la vitamine B3 exprimés en mg EN/j ont été calculés à partir du BNM de 1,3 mg EN/MJ, en considérant les BNM pour l'énergie correspondant aux nourrissons de 6 mois et plus définis par l'Efsa (Efsa 2013c). Les RNP ont été calculées à partir de ces BNM en appliquant un coefficient de variation de 10 %.

EN : équivalent niacine

ANNEXE 6 : RNP DÉFINIES POUR LA VITAMINE B3, EXPRIMÉES EN MG EN/J POUR LES ENFANTS ET ADOLESCENTS, SELON LES NIVEAUX D'ACTIVITÉ PHYSIQUE (NAP).

Age	RNP pour un NAP de 1,4 ^a		RNP pour un NAP de 1,6 ^a		RNP pour un NAP de 1,8 ^a		RNP pour un NAP de 2,0 ^a	
	garçons	filles	garçons	filles	garçons	filles	garçons	filles
1 an	5,1	4,6						
2 ans	6,7	6,2						
3 ans	7,7	7,2						
4 ans	8,2	7,6	9,4	8,7	10,5	9,8		
5 ans	8,7	8,1	9,9	9,2	11,2	10,4		
6 ans	9,2	8,6	10,5	9,8	11,8	11,0		
7 ans	9,8	9,1	11,2	10,4	12,6	11,7		
8 ans	10,4	9,6	11,9	11,0	13,4	12,4		
9 ans	11,0	10,2	12,6	11,7	14,1	13,1		
10 ans			12,6	11,9	14,2	13,4	15,8	13,4
11 ans			13,3	12,5	15,0	14,0	16,7	14,0
12 ans			14,2	13,1	16,0	14,7	17,7	14,7
13 ans			15,2	13,7	17,1	15,4	19,0	15,4
14 ans			16,4	14,2	18,5	16,0	20,5	16,0
15 ans			17,6	14,5	19,8	16,4	22,0	16,4
16 ans			18,6	14,7	20,9	16,6	23,2	16,6
17 ans			19,2	14,9	21,6	16,7	24,0	16,7

^a Les BNM pour la vitamine B3 exprimés en mg EN/j ont été calculés à partir du BNM de 1,3 mg EN/MJ, en considérant les BNM pour l'énergie correspondant aux enfants et adolescents, définis par l'Efsa (Efsa 2013c). Les RNP ont été calculées à partir de ces BNM en appliquant un coefficient de variation de 10 %.

EN : équivalent niacine

ANNEXE 7 : RNP DÉFINIES POUR LA VITAMINE B3, EXPRIMÉES EN MG EN/J POUR LES HOMMES ET FEMMES ADULTES, SELON LES NIVEAUX D'ACTIVITÉ PHYSIQUE (NAP).

Age	RNP pour un NAP de 1,4 ^a		RNP pour un NAP de 1,6 ^a		RNP pour un NAP de 1,8 ^a		RNP pour un NAP de 2,0 ^a	
	hommes	femmes	hommes	femmes	hommes	femmes	hommes	femmes
18-29 ans	15,3	12,3	17,4	14,0	19,6	15,8	21,8	17,5
30-39 ans	14,8	11,8	16,9	13,5	19,0	15,2	21,1	16,9
40-49 ans	14,6	11,7	16,7	13,4	18,7	15,1	20,8	16,8
50-59 ans	14,4	11,6	16,4	13,3	18,5	15,0	20,6	16,6
60-69 ans	13,2	10,6	15,0	12,1	16,9	13,7	18,8	15,2
70-79 ans	12,9	10,5	14,8	12,0	16,6	13,5	18,5	15,0

^a Les BNM pour la vitamine B3 exprimés en mg EN/j ont été calculés à partir du BNM de 1,3 mg EN/MJ, en considérant les BNM pour l'énergie correspondant aux hommes et femmes adultes, définis par l'Efsa (Efsa 2013c). Les RNP ont été calculées à partir de ces BNM en appliquant un coefficient de variation de 10 %.

EN : équivalent niacine

ANNEXE 8 : RNP DÉFINIES POUR LA VITAMINE B3, EXPRIMÉES EN MG EN/J POUR LES FEMMES ENCEINTES OU ALLAITANTES.

	RNP
Femmes enceintes :	
1 ^{er} trimestre	+0,5
2 ^e trimestre	+1,7
3 ^e trimestre	+3,3
Femmes allaitantes :	
0-6 mois post-partum	+3,3

^a Les BNM pour la vitamine B3 exprimés en mg EN/j ont été calculés à partir du BNM de 1,3 mg EN/MJ, en considérant les BNM pour l'énergie correspondant aux femmes enceintes ou allaitantes, définis par l'Efsa (Efsa 2013c). Les RNP ont été calculées à partir de ces BNM en appliquant un coefficient de variation de 10 %.

EN : équivalent niacine

Actualisation des références nutritionnelles françaises en vitamines et minéraux

**Saisine « n°2018-SA-0238 – références nutritionnelles »
Saisine liée « n°2012-SA-0103 - PNNS »**

RAPPORT d'expertise collective

« CES Nutrition Humaine »

Février 2021

Citation suggérée

Anses. (2021). Actualisation des références nutritionnelles en vitamines et minéraux pour les populations spécifiques (nourrissons, enfants, adolescents, femmes enceintes ou allaitantes et personnes âgées). (saisine 2018-SA-0238). Maisons-Alfort : Anses, 239 p.

Mots clés

Besoin, référence nutritionnelle pour la population, besoin nutritionnel moyen, apport satisfaisant, limite supérieure de sécurité, nutriments, vitamines, minéraux, nourrissons, enfants, adolescents, femmes, hommes, femmes enceintes, femmes allaitantes, personnes âgées

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, intuitu personae, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

■ CES nutrition humaine – 2018-2021

Président

M. François MARIOTTI – PR (AgroParisTech) – Spécialités : métabolisme des protéines, acides aminés, apports, besoins et recommandations nutritionnels, métabolisme postprandial, risque cardio-métabolique

Membres

M. Frédéric BARREAU – CR (Inserm) – Spécialités : maladies inflammatoire chronique de l'intestin, microbiote, relation hôte-microbe, fonction de barrière de la muqueuse intestinale

Mme Charlotte BEAUDART – CR (Université de Liège) – Spécialités : épidémiologie, santé publique, méta-analyses, sarcopénie

Mme Catherine BENNETAU-PELISSERO – PR (Bordeaux Sciences Agro) – Spécialités : phytoestrogènes, isoflavones, perturbateurs endocriniens, santé osseuse, compléments alimentaires

Mme Clara BENZI-SCHMID – Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) – Spécialités : Révision et actualisation des bases légales des denrées alimentaires

Mme Marie-Christine BOUTRON-RUAULT – DR (CESP Inserm) – Spécialités : épidémiologie nutritionnelle et des cancers, appareil digestif

Mme Blandine de LAUZON-GUILLAIN – DR (Inrae, CRESS) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes et allaitantes, santé publique

Mme Amandine DIVARET-CHAUVEAU – PHU (CHRU de Nancy) – Spécialités : allergologie, épidémiologie, diversification alimentaire, allaitement maternel

Mme Christine FEILLET-COUDRAY – DR (Inrae, Montpellier) – Spécialités : métabolisme des minéraux, stress oxydant

Mme Amandine GAUTIER-STEIN – CR Inrae (Inserm Nutrition Diabète et Cerveau) – Spécialités : métabolisme énergétique, neuroendocrinologie, axe intestin-cerveau

M. Jacques GROBER – MCU (AgroSup Dijon) – Spécialités : nutrition, lipides, métabolisme des lipoprotéines

M. Jean-François HUNEAU – Pr (AgroParisTech) – Spécialité : nutrition humaine

Mme Emmanuelle KESSE-GUYOT – DR (Inrae, UMR Inserm U1153 / Inrae U1125 / Cnam / Université Paris 13) – Spécialités : épidémiologie, nutrition et pathologies, nutrition et santé publique, durabilité alimentaire

Mme Corinne MALPUECH-BRUGERE – PU (Université Clermont Auvergne) – Spécialités : Nutrition humaine, métabolisme des macro- et micronutriments

Mme Christine MORAND – DR (Inrae Clermont-Ferrand) – Spécialités : prévention des dysfonctionnements vasculaires et pathologies associées, micro-constituants végétaux

Mme Béatrice MORIO-LIONDORE – DR (Inrae Lyon) – Spécialités : nutrition humaine, métabolisme lipidique et énergétique

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – MCU (Université Côte d'Azur, UMR/INSERM 1065) – Spécialités : nutrition et activité physique, stress oxydant, immunométabolisme

M. Stéphane WALRAND – PU-PH (Université Clermont Auvergne et CHU Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand) – Spécialités : physiopathologie, métabolisme protéique, vitamine D, acides aminés

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Anne MORISE – Coordinatrice scientifique à l'Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Anses

Mme Perrine NADAUD – Coordinatrice scientifique à l'Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition - Anses

Mme Sandrine WETZLER – Coordinatrice scientifique à l'Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Anses

La coordination scientifique du projet a été assurée sous la direction de Mme Irène MARGARITIS – PU détachée (Université Nice Sophia-Antipolis)

Contribution scientifique

Mme Anne MORISE – Coordinatrice scientifique à l'Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Anses

Mme Perrine NADAUD – Coordinatrice scientifique à l'Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition - Anses

Mme Sandrine WETZLER – Coordinatrice scientifique à l'Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Anses

Mme Ariane DUFOUR – Chef de projet scientifique à l'Unité Méthodologie et Etudes – Anses

Secrétariat administratif

Mme Virginie SADE – Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations.....	7
Liste des tableaux.....	10
1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise.....	13
1.1 Contexte.....	13
1.2 Objet de la saisine	13
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation	13
1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts.....	14
2 Démarche, analyse et conclusions du CES	15
2.1 Méthode de définition des références nutritionnelles pour les vitamines et minéraux... 15	15
2.1.1 Terminologie.....	15
2.1.2 Démarche.....	18
2.1.3 Méthodes.....	20
2.2 Mise à jour des références nutritionnelles pour les vitamines et minéraux.....	23
2.2.1 Vitamine A.....	23
2.2.2 Vitamine B1	30
2.2.3 Vitamine B2.....	37
2.2.4 Vitamine B3.....	43
2.2.5 Vitamine B5.....	50
2.2.6 Vitamine B6.....	55
2.2.7 Vitamine B8.....	62
2.2.8 Vitamine B9.....	67
2.2.9 Vitamine B12.....	75
2.2.10 Vitamine C.....	82
2.2.11 Vitamine D.....	88
2.2.12 Vitamine E.....	97
2.2.13 Vitamine K.....	103
2.2.14 Choline	108
2.2.15 Calcium	112
2.2.16 Chlore.....	119
2.2.17 Chrome.....	123
2.2.18 Cuivre.....	127
2.2.19 Fer.....	133
2.2.20 Fluor.....	147

2.2.21	Iode	153
2.2.22	Magnésium.....	159
2.2.23	Molybdène.....	166
2.2.24	Phosphore.....	171
2.2.25	Potassium.....	177
2.2.26	Sélénium	185
2.2.27	Sodium	193
2.2.28	Zinc.....	203
2.3	Tableaux de synthèse des références nutritionnelles.....	210
2.4	Limites et incertitudes	219
3	Conclusion du CES.....	220
	Bibliographie.....	222
	Annexe 1 : Lettre de saisine	230
	Annexe 2 : RNP définies pour la vitamine B1, exprimées en mg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus.....	232
	Annexe 3 : RNP définies pour la vitamine B1, exprimées en mg/j pour les enfants et adolescents, selon les niveaux d'activité physique (NAP).....	233
	Annexe 4 : RNP définies pour la vitamine B1, exprimées en mg/j pour les hommes et femmes adultes, selon les niveaux d'activité physique (NAP).	234
	Annexe 5 : RNP définies pour la vitamine B1, exprimées en mg/j pour les femmes enceintes ou allaitantes.	235
	Annexe 6 : RNP définies pour la vitamine B3, exprimées en mg EN/j pour les nourrissons de 6 mois et plus.....	236
	Annexe 7 : RNP définies pour la vitamine B3, exprimées en mg EN/j pour les enfants et adolescents, selon les niveaux d'activité physique (NAP).....	237
	Annexe 8 : RNP définies pour la vitamine B3, exprimées en mg EN/j pour les hommes et femmes adultes, selon les niveaux d'activité physique (NAP).	238
	Annexe 9 : RNP définies pour la vitamine B3, exprimées en mg EN/j pour les femmes enceintes ou allaitantes.	239
	Notes.....	240

Sigles et abréviations

25-OH-D	25-hydroxy-vitamine D
5-MTHF	5-méthyl-tétrahydrofolate
ACP	<i>Acyl carrier protein</i> , protéine porteuse d'acyle
AF	Facteurs de correction d'âge
Afssa	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
AI	<i>Adequate Intake</i> , voir Tableau 1
AMDR	<i>Acceptable Macronutrient Distribution Range</i> , voir Tableau 1
ANC	Apport nutritionnel conseillé
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire - Alimentation, environnement, travail
AR	<i>Average Requirement</i> , voir Tableau 1
AS	Apport satisfaisant
ATP	Adénosine triphosphate
AVC	Accident vasculaire cérébral
BNM	Besoin nutritionnel moyen
ESCC	Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes
CDRR	<i>Chronic Disease Risk Reduction</i> , voir 2.2.27 Sodium
CES	Comité d'experts spécialisé
CIQUAL	Centre d'information sur la qualité des aliments
CoA	Coenzyme A
Cu, Zn-SOD	Cuivre, zinc-superoxyde dismutase
D-A-CH	<i>Deutschland, Österreich und die Schweiz</i>
DGE	<i>Deutsche Gesellschaft für Ernährung</i>
DJT	Dose journalière tolérable
EAR	<i>Estimated Average Requirement</i> , voir Tableau 1
EAT	Etude de l'alimentation totale
EATi	Etude de l'alimentation totale infantile
EFA	Equivalents folates alimentaires
Efsa	<i>European Food Safety Agency</i>
CAGRE	Coefficient d'activation de la glutathion réductase érythrocytaire
EN	Equivalent niacine
ER	Equivalent rétinol
ERDO	Espèces réactives dérivées de l'oxygène
Espghan	<i>European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition</i>
FAD	Flavine adénine dinucléotide
FAO	Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
FMN	Flavine mononucléotide
GT	Groupe de travail
GRE	Glutathion réductase érythrocytaire
GSH-Px	Glutathion peroxydase

HAS	Haute autorité de santé
HHS	<i>U.S. Department of Health and Human Services</i>
HMD	<i>Health and Medicine Division of The National Academies of Sciences Engineering Medicine</i>
holoTC	holo-transcobalamine
IMC	Indice de masse corporelle
Inca	Etude individuelle nationale de consommation alimentaire
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
IR	Intervalle de référence
LI	<i>Lower Limit of Intake, voir</i>
	Tableau 1
LOAEL	<i>Lowest Observed Adverse Effect Level</i>
LSS	Limite supérieure de sécurité
LTI	<i>Lower Threshold Intake, voir</i>
	Tableau 1
MCV	Maladies cardiovasculaires
MET	<i>Metabolic Equivalent of Task</i> , équivalent métabolique
MMA	Acide méthylmalonique
MTHFR	Méthylène-tétrahydrofolate réductase
NAD ⁺	Nicotinamide adénine dinucléotide
NADP ⁺	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NAP	Niveau d'activité physique
NASEM	<i>US National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine</i>
NCM	<i>Nordic Council of Ministers</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NHMRC	<i>Australian National Health and Medical Research Council - New Zealand Ministry of Health</i>
NMN	N-méthylnicotinamide
NOAEL	<i>No Observed Adverse Effect Level</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
OSAV	Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires
PL	Pyridoxal
PLP	Phosphate de pyridoxal
PM	Pyridoxamine
PMP	Phosphate de pyridoxamine
PN	Pyridoxine
PNNS	Programme national nutrition santé
PNP	Phosphate de pyridoxine
PP	<i>Pellagra preventive</i>
PRI	<i>Population Reference Intake voir</i>
	Tableau 1
PTH	Parathormone
RCT	<i>Randomised Controlled Trial</i>
RDA	<i>Recommended Dietary allowance, voir</i>
	Tableau 1

RDI	Tableau 1	<i>Recommended Dietary intake</i> , voir
RI	Tableau 1	<i>Recommended Intake</i> , voir
RNI	Tableau 1	<i>Recommended Nutrient Intake</i> , voir
RNP	Tableau 1	Référence nutritionnel pour la population, voir
SCF		<i>Scientific Committee on Food</i>
SDT		<i>Suggested Dietary Target</i> , voir 2.2.27 Sodium
SEPP1		Sélénoprotéine P1
TDP		Thiamine diphosphate
THF		Tétrahydrofolates
UE		Union européenne
UL	Tableau 1	<i>Tolerable Upper Intake Level</i> , voir
USDA		<i>U.S. Department of Agriculture</i>
VLDL		<i>Very Low Density Lipoprotein</i> , lipoprotéine de très faible densité

Liste des tableaux

Tableau 1. Terminologie des références nutritionnelles selon les différents pays	18
Tableau 2. LSS pour le rétinol définies par l'Efsa (2006) pour les enfants et les adolescents .	27
Tableau 3. Récapitulatif des références nutritionnelles pour la vitamine A ($\mu\text{g ER/j}$)	28
Tableau 4. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine A ($\mu\text{g ER/j}$)	29
Tableau 5. Récapitulatif des références nutritionnelles pour la vitamine B1 (mg/j)	35
Tableau 6. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine B1 (thiamine) (mg/MJ d'énergie consommée)	36
Tableau 7. Récapitulatif des références nutritionnelles pour la vitamine B2 (mg/j)	41
Tableau 8. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine B2 (mg/j)	42
Tableau 9. LSS pour l'acide nicotinique et le nicotinamide (mg/j) définies par l'Efsa (2006) pour les enfants et les adolescents.....	47
Tableau 10. Récapitulatif des références nutritionnelles pour la vitamine B3 (mg EN/j)	48
Tableau 11. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine B3 (mg EN/MJ)	49
Tableau 12. Récapitulatif des références nutritionnelles pour la vitamine B5 (mg/j)	53
Tableau 13. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine B5 (mg/j)	54
Tableau 14. LSS pour la vitamine B6 définies par l'Efsa (2006) pour les enfants et les adolescents.....	59
Tableau 15. Récapitulatif des références nutritionnelles pour la vitamine B6 (mg/j)	60
Tableau 16. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine B6 (mg/j)	61
Tableau 17. Récapitulatif des références nutritionnelles pour la vitamine B8 ($\mu\text{g/j}$)	65
Tableau 18. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine B8 ($\mu\text{g/j}$)	66
Tableau 19. LSS pour l'acide folique ($\mu\text{g/j}$) définies par l'Efsa (2006) pour les enfants et les adolescents.....	72
Tableau 20. Récapitulatif des références nutritionnelles pour vitamine B9 ($\mu\text{g EFA}^{\text{a}}/\text{j}$)	73
Tableau 21. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine B9 ($\mu\text{g EFA}/\text{j}$)	74
Tableau 22. Récapitulatif des références nutritionnelles pour la vitamine B12 ($\mu\text{g/j}$)	80
Tableau 23. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine B12 ($\mu\text{g/j}$)	81
Tableau 24. Récapitulatif des références nutritionnelles pour la vitamine C (mg/j)	86
Tableau 25. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine C (mg/j)	87
Tableau 26 . Récapitulatif des références nutritionnelles pour la vitamine D ($\mu\text{g/j}$)	95
Tableau 27. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine D ($\mu\text{g/j}$)	96
Tableau 28. Récapitulatif des références nutritionnelles pour la vitamine E (mg/j)	101
Tableau 29. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine E (mg/j)	102
Tableau 30. Récapitulatif des références nutritionnelles pour la vitamine K* ($\mu\text{g/j}$)	106
Tableau 31. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine K1 ($\mu\text{g/j}$)	107
Tableau 32. Récapitulatif des références nutritionnelles pour la choline (mg/j)	110
Tableau 33. Références nutritionnelles actualisées pour la choline (mg/j).....	111

Tableau 34. Récapitulatif des références nutritionnelles pour le calcium (mg/j)	117
Tableau 35. Références nutritionnelles actualisées pour le calcium (mg/j).....	118
Tableau 36. Récapitulatif des références nutritionnelles pour le chlore (mg/j)	121
Tableau 37. Références nutritionnelles actualisées pour le chlore (mg/j)	122
Tableau 38. Récapitulatif des références nutritionnelles pour le chrome (µg/j)	125
Tableau 39. LSS pour le cuivre définies par l'Efsa (2006) pour les enfants et les adolescents	130
Tableau 40. Récapitulatif des références nutritionnelles pour le cuivre (mg/j)	131
Tableau 41. Références nutritionnelles actualisées pour le cuivre (mg/j)	132
Tableau 42. Récapitulatif des références nutritionnelles pour le fer (mg/j)	142
Tableau 43. Pourcentage de fer sous forme hémérique dans l'alimentation usuelle des individus vivant en France selon les classes d'âge d'après l'étude Inca3	143
Tableau 44. Références nutritionnelles actualisées pour le fer (mg/j).....	146
Tableau 45. LSS pour le fluor (mg/j) définies par l'Efsa (2006) pour les enfants et les adolescents	150
Tableau 46. Récapitulatif des références nutritionnelles pour le fluor (mg/j)	151
Tableau 47. Références nutritionnelles actualisées pour le fluor (mg/j)	152
Tableau 48. LSS pour l'iode définies par l'Efsa (2006) pour les enfants et les adolescents ..	156
Tableau 49. Récapitulatif des références nutritionnelles pour l'iode (µg/j)	157
Tableau 50. Références nutritionnelles actualisées pour l'iode (µg/j)	158
Tableau 51. Récapitulatif des références nutritionnelles pour le magnésium (mg/j)	164
Tableau 52. Références nutritionnelles actualisées pour le magnésium (mg/j)	165
Tableau 53. Récapitulatif des références nutritionnelles pour le molybdène (µg/j)	169
Tableau 54. Références nutritionnelles actualisées pour le molybdène (µg/j)	170
Tableau 55. Récapitulatif des références nutritionnelles pour le phosphore (mg/j)	175
Tableau 56. Références nutritionnelles actualisées pour le phosphore (mg/j)	176
Tableau 57. Récapitulatif des références nutritionnelles pour le potassium (mg/j)	183
Tableau 58. Références nutritionnelles actualisées pour le potassium (mg/j).....	184
Tableau 59. LSS pour le sélénium (µg/j) définies par l'Efsa (2006).....	190
Tableau 60. Récapitulatif des références nutritionnelles pour le sélénium (µg/j)	191
Tableau 61. Références nutritionnelles actualisées pour le sélénium (µg/j).....	192
Tableau 62. Récapitulatif des références nutritionnelles « inférieures » pour le sodium (mg/j)	200
Tableau 63. Récapitulatif des références nutritionnelles « supérieures » pour le sodium (mg/j)	201
Tableau 64. Références nutritionnelles actualisées (AS et LSS) pour le sodium (mg/j)	202
Tableau 65. LSS pour le zinc définies par l'Efsa (2006) pour les enfants et les adolescents	207
Tableau 66. Récapitulatif des références nutritionnelles pour le zinc (mg/j)	208
Tableau 67. Références nutritionnelles actualisées pour le zinc (mg/j).....	209

Tableau 68. Références nutritionnelles retenues pour les vitamines211
Tableau 69. Références nutritionnelles retenues pour les minéraux.....214

1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

1.1 Contexte

En 2016, l'Anses a proposé une mise à jour des références nutritionnelles pour la population adulte (femmes de 18 à 54 ans et hommes de 18 à 64 ans) dans le cadre de l'actualisation des repères de consommation alimentaire (saisine 2012-SA-0103). Par la suite, des rapports dédiés aux repères de consommation alimentaire pour les populations spécifiques (personnes âgées, enfants, femmes enceintes et allaitantes) ont été publiés en 2019, sans toutefois que de nouvelles références nutritionnelles ne soient définies par l'agence.

Par ailleurs, la mise à jour de 2016 n'a concerné que les vitamines et minéraux indispensables pour lesquelles des données de consommation étaient disponibles. De ce fait, la vitamine B8, la vitamine K, le chrome, le molybdène, les chlorures et le fluor n'avaient pas été traités.

1.2 Objet de la saisine

L'objectif du présent travail est donc de :

- réévaluer l'ensemble des références nutritionnelles en vitamines et minéraux pour les populations spécifiques (nourrissons, enfants, adolescents, femmes enceintes et allaitantes et personnes âgées).
- compléter le travail de mise à jour des références nutritionnelles en vitamines et minéraux pour la population adulte en prenant en compte, le cas échéant, de nouvelles données.

Le travail consiste à réaliser une analyse critique des références nutritionnelles en vitamines et minéraux définies dans l'objectif de couvrir les besoins de la population. Le travail consistera à répertorier les références définies par d'autres instances et notamment par l'Efsa, qui a entrepris depuis 2010 une réévaluation complète des références nutritionnelles, puis à identifier pour chaque nutriment, la référence nutritionnelle la plus appropriée pour la population cible. Pour les références nutritionnelles basées sur des consommations alimentaires, l'expertise prendra en compte les apports observés pour la population vivant en France. En ce qui concerne le risque lié aux apports nutritionnels élevés, la limite supérieure de sécurité déterminée par l'Efsa, sera donnée à titre indicatif.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine » l'instruction de cette saisine. Son travail d'expertise a débuté par la définition de la méthode de travail lors de la séance du 8 novembre 2018, puis a continué de décembre 2018 à octobre 2020 par des discussions régulières au sujet des références nutritionnelles pour chaque vitamine ou minéral. Enfin, l'ensemble du document a été adopté par le CES lors de sa réunion du 19 novembre 2020.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) »

1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'agence (www.anses.fr).

2 Démarche, analyse et conclusions du CES

2.1 Méthode de définition des références nutritionnelles pour les vitamines et minéraux

2.1.1 Terminologie

Les définitions des termes utilisés en nutrition ont varié selon les auteurs et évolué au cours du temps
(Voir

Tableau 1). Dans le cadre de ce travail, les définitions suivantes ont été adoptées par le GT puis le CES. Concernant le « **besoin nutritionnel** », la définition est, par principe, très large : le besoin nutritionnel est la quantité minimale d'un nutriment devant être consommée par un individu pour favoriser sa santé. Cette définition est dans l'esprit de celle de la FAO (2005) ou de l'Afssa (2001), mais sa formulation simple et la référence au terme large de « santé » permet d'intégrer l'ensemble des rôles dans une perspective de nutrition optimale. Cela recouvre les rôles classiques dévolus aux nutriments, relatifs à leur essentialité, leur utilisation métabolique, mais aussi leurs répercussions physiologiques, ou encore leurs implications éventuelles dans des phénomènes physiopathologiques à long terme. Cette définition est conforme aux autres définitions larges qui ont pu être proposées, notamment par l'OMS (2004), qui a défini le besoin nutritionnel (d'un micronutriment) comme « le niveau d'apport qui satisfait un critère d'adéquation, diminuant ainsi le risque d'insuffisance ou d'excès d'apport ». Le besoin nutritionnel est à distinguer du **besoin net**, qui est défini comme la quantité de nutriment utilisée au niveau des tissus, après l'absorption intestinale. On divise le besoin net par le taux d'absorption du nutriment afin de définir le besoin nutritionnel (Afssa 2001).

L'évaluation pratique dépend aussi de la méthode utilisée, avec deux approches distinctes : l'approche expérimentale, consistant à affecter à des individus différents niveaux d'apports pour étudier les répercussions sur les critères d'adéquation, et l'approche observationnelle (aussi qualifiée d'« épidémiologique ») qui consiste en une observation en situation réelle des relations entre l'apport et la satisfaction du critère.

Ainsi, les termes relatifs aux références nutritionnelles, c'est-à-dire le **besoin nutritionnel moyen (BNM)**, la **référence nutritionnelle pour la population (RNP)**, l'**apport satisfaisant (AS)** sont essentiellement définis par les approches qui sont mises en œuvre pour les évaluer. Sont également utilisés des **intervalles de référence (IR)** et des **limites supérieures de sécurité (LSS)**. Aussi, pour ces termes, les définitions et les démarches suivantes sont choisies.

2.1.1.1 Besoin Nutritionnel moyen (BNM)

Le BNM est le besoin moyen au sein de la population, tel qu'estimé à partir de données individuelles d'apport en relation avec un critère d'adéquation nutritionnelle lors d'études expérimentales.

Ces données sont souvent obtenues à partir d'un faible nombre d'individus. Les études expérimentales sont conduites pour différents niveaux d'apports. Les critères utilisés sont

souvent des critères de bilan¹ en nutriment, ou de renouvellement métabolique, de modification de l'état des réserves, ou des marqueurs des fonctions associées au nutriment lors d'études de déplétion-réplétion. Dans certaines situations physiologiques (croissance, grossesse...), le besoin peut être calculé par la méthode factorielle² sur la base des critères précédemment décrits et en tenant compte de composantes supplémentaires liées à ces situations.

2.1.1.2 Référence Nutritionnelle pour la population (RNP)

La RNP est l'apport qui couvre en théorie le besoin de presque toute la population considérée (97,5 % dans la plupart des cas), tel qu'estimé à partir des données expérimentales.

La RNP est calculée à partir de l'estimation des paramètres de la distribution du besoin. Le plus souvent, on considère que la distribution du besoin dans la population suit une loi normale. La RNP est estimée à partir du BNM auquel on ajoute deux écart-types, pour déterminer ainsi l'apport qui couvre le besoin de 97,5 % de la population. L'écart-type étant le plus souvent estimé à 15 % du BNM, la RNP équivaut alors à 1,3 fois le BNM.

Cette définition est consensuelle. Elle correspond à celle du terme « apport nutritionnel conseillé » (ANC), qui n'a plus cours aujourd'hui et qui était également utilisé par extension pour différents types de références nutritionnelles. Dans un souci de précision, le terme d'ANC a été abandonné au profit de trois types de références nutritionnelles : la RNP, l'apport satisfaisant (AS) et l'intervalle de référence (IR).

2.1.1.3 Apport satisfaisant (AS)

L'AS est défini comme l'apport moyen d'une population ou d'un sous-groupe pour lequel le statut nutritionnel est jugé satisfaisant.

L'AS est la référence nutritionnelle retenue dès lors que :

- le BNM et donc la RNP ne peuvent pas être estimés, faute de données suffisantes ; dans ce cas l'AS correspond à la définition de l'« *adequate intake (AI)* » (Efsa 2010b) ;
- la valeur de RNP peut être estimée mais n'est pas jugée satisfaisante au regard d'observations de population à long terme établissant que cette RNP ne permet pas de satisfaire des critères de santé qui seraient plus pertinents que les critères utilisés pour estimer le BNM. Dans ce cas — à la différence de l'AI — l'AS n'est pas seulement envisagé comme substitut de la RNP dans le cas où les données sont insuffisantes pour le calculer. Cette extension est liée aussi au fait qu'on dispose de plus en plus de données concernant les relations entre l'apport et la modulation du risque de pathologies à long terme.

Les données utilisées pour estimer le statut nutritionnel sont souvent obtenues par des études d'observation mais proviennent parfois d'études expérimentales. Les critères peuvent relever souvent de critères métaboliques (par exemple la concentration normale ou souhaitable de nutriments ou de métabolites indicateurs), parfois de critères cliniques (par exemple la vitesse de croissance) ou plus rarement de critères physiologiques et peuvent prendre en compte directement ou indirectement le risque de pathologies à long-terme.

¹ La méthode du bilan repose sur la mesure des pertes à différents niveaux d'apports en nutriment. Le critère pour établir le besoin est l'apport minimal qui permet d'équilibrer le bilan.

² La méthode factorielle évalue séparément les divers postes de pertes en nutriment de l'organisme qui sont des facteurs du besoin net et elle prend en compte le taux d'absorption moyen du nutriment dans l'alimentation. Sont ainsi estimés, selon les situations, le besoin net d'entretien, de croissance, de gestation ou de lactation.

2.1.1.4 Intervalle de référence (IR)

L'IR est défini comme un intervalle d'apports considérés comme satisfaisants pour le maintien de la population en bonne santé.

2.1.1.5 Limite supérieure de sécurité (LSS)

La LSS est définie comme l'apport journalier chronique maximal d'une vitamine ou d'un minéral considéré comme peu susceptible de présenter un risque d'effets indésirables sur la santé de toute la population. Les membres du CES définissent ici la LSS comme une valeur issue soit d'études de toxicité, à l'instar de l'UL (*Tolerable Upper Intake Level*) dans sa définition entendue par l'Efsa ou le HMD, soit de données épidémiologiques de prévention du risque de maladies chroniques non transmissibles, comme par exemple le CDRR (*Chronic Disease Reduction Risk*) proposé par le HMD (2019).

Tableau 1. Terminologie des références nutritionnelles selon les différents pays

France (Anses, 2016)	Références nutritionnelles					
	Référence nutritionnelle pour la population (RNP)	Besoin nutritionnel moyen (BNM)	-	Apport satisfaisant (AS)	Intervalle de référence (IR)	Limite supérieure de sécurité (LSS)
France (2001)	Apport nutritionnel conseillé (ANC)	Besoin nutritionnel moyen (BNM)	-	Apport nutritionnel conseillé (ANC)	Apport nutritionnel conseillé (ANC)	Limite de sécurité
Europe (Efsa 2010a)	Population Reference Intake (PRI)	Average Requirement (AR)	Lower Threshold Intake (LTI)	Adequate Intake (AI)	Reference Intake Range (RI)	Tolerable Upper Intake Level (UL)
Etats-Unis (IOM 2000b)	Recommended Dietary Allowance (RDA)	Estimated Average Requirement (EAR)	-	Adequate Intake (AI)	Acceptable Macronutrient Distribution Ranges (AMDR)	Tolerable Upper Intake Level (UL)
Région D-A-CH	Apport recommandé	Besoin moyen		Apport estimé		Apport global maximal toléré
Pays nordiques (NCM 2004)	Recommended Intakes (RI)	Average Requirement (AR)	Lower Limit of Intake (LI)	-	-	Upper Intake Level (UL)
OMS (WHO/FAO 2003)	Recommended Nutrient Intake (RNI)	Estimated Average Requirement (EAR)	-	Recommended Safe Intake	-	Upper Tolerable Nutrient Intake Level (UL)
Australie / Nouvelle-Zélande (NHMRC 2006)	Recommended Dietary Intake (RDI)	Estimated Average Requirement (EAR)	-	Adequate Intake (AI)	Acceptable Macronutrient Distribution Ranges (AMDR)	Upper Intake Level (UL)

Dans la mesure où la même dénomination ANC était utilisée dans le rapport Afssa de 2001 pour désigner des valeurs obtenues par des méthodes différentes, il a été fait le choix, dans le présent rapport, d'adopter la dénomination cohérente avec cette méthode (par exemple, un ANC construit comme une RNP sera dénommé RNP).

2.1.2 Démarche

Afin de garder une continuité méthodologique avec nos travaux antérieurs portant sur les hommes et les femmes adultes, une méthode similaire à celle utilisée en 2016 a été retenue par le CES « Nutrition humaine » pour fixer les nouvelles références nutritionnelles pour les nourrissons, enfants, adolescents, femmes enceintes, femmes allaitantes et personnes âgées (Anses 2016).

Il a été choisi de mettre en regard, systématiquement, pour chaque population spécifique, les références nutritionnelles pour les vitamines et minéraux proposées par les rapports et avis internationaux issus des organismes suivants :

- SCF (Scientific Committee on Food, 1993) ;
- Efsa (European Food Safety Authority, de 2013 à 2019) ;
- Afssa (Agence française de sécurité sanitaire des aliments, 2001) ;
- OMS (Organisation mondiale de la santé, 2004 et 2014) ;
- IOM (Institute of Medicine devenu la HMD, ensemble des avis entre 1997 et 2011) ;
- HMD (Health and Medicine Division of The National Academies of Sciences Engineering Medicine (NASEM), 2019) ;
- NHMRC (Australian National Health and Medical Research Council - New Zealand Ministry of Health, 2006, 2017);
- NCM (the Nordic Council of Ministers, Nordic Nutrition Recommendations, 2014) ;
- D-A-CH (Allemagne – Autriche - Suisse, de 2015 à 2019) ;
- DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, société allemande de nutrition, 2012 à 2017).

Ces rapports ont été choisis car issus d'agences internationales (OMS, SCF, Efsa, NCM, D-A-CH, NHMRC) ou nationales (IOM, HMD, DGE) s'adressant (au moins pour partie) à une population suivant un régime de type occidental.

Cependant, l'Anses a choisi de prendre en considération en priorité les références nutritionnelles proposées par l'Efsa qui a entrepris une réévaluation complète des références nutritionnelles depuis 2010, en les adaptant, si besoin et sur des considérations explicites, aux conditions spécifiques de la population française.

Cas où la démarche de l'Efsa est retenue :

- Proposition d'un BNM et d'une RNP : la valeur, après analyse de la démarche suivie par l'Efsa et mise en regard de la situation française, peut être endossée par le CES.
- Proposition d'un AS :
 - sur la base de données de marqueurs ou d'études épidémiologiques : la valeur, après analyse de la démarche suivie par l'Efsa et mise en regard de la situation française, est retenue ;
 - sur la base d'une moyenne de consommation observée au niveau européen. Dans ce cas, le principe et la démarche suivie sont pris en compte par le CES mais c'est une valeur issue de la moyenne de consommation française (hors consommation des compléments alimentaires) pour chaque population qui est retenue et proposée pour validation par le CES.

Cas où la démarche de l'Efsa n'est pas retenue : dans ce cas, le CES expose ses remarques et objections soulevées par l'analyse des avis de l'Efsa. Le choix de la référence nutritionnelle s'appuie sur les différents rapports et avis cités ci-dessus, au cas par cas. Dans le cas des nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (Efsa 2013d) mais a estimé que l'apport moyen par le lait maternel était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois. Le CES a considéré que cet apport moyen pouvait être utilisé pour établir la valeur de l'AS pour les nourrissons de moins de 6 mois.

Pour ce qui concerne les références nutritionnelles relatives aux excès d'apports, les limites supérieures de sécurité fixées au niveau européen par le SCF puis par l'Efsa ont été les seules considérées, sauf dans le cas du sodium (voir 2.2.27).

Parmi les vitamines et minéraux étudiés dans cet avis, le manganèse est le seul pour lequel nous disposons à la fois de références nutritionnelles (Efsa 2013a) et d'une VTR par voie orale¹. Des travaux actuellement menés par l'Efsa ont pour but d'harmoniser les limites supérieures de sécurité qui sont établies pour des nutriments pouvant être utilisés comme le seraient des additifs (les Health-Based Guidance Value)². Ces travaux paraissent nécessaires à la définition des références nutritionnelles. Dans cette attente, le manganèse n'est pas traité dans le présent avis.

2.1.3 Méthodes

2.1.3.1 Populations

Dans ce rapport, l'ensemble de la population en bonne santé a été considéré à l'exclusion des populations ayant une activité physique régulière d'intensité élevée.

Les organismes fixant des références nutritionnelles n'expriment pas tous de la même façon les classes d'âge notamment pour les nourrissons et les personnes âgées. Dans l'expression finale des références nutritionnelles retenues par les membres du CES, la population se répartit selon les classes d'âge suivantes, exprimées en mois ou années révolus. Par exemple pour les enfants de 1 à 3 ans révolus, on exprimera cette classe d'âge par un intervalle excluant la borne de 4 ans (c'est-à-dire jusqu'à la veille de l'anniversaire des 4 ans) sous la forme suivante : [1-4[. Lorsque cela est nécessaire, on opère des distinctions selon le sexe :

- Nourrissons : de moins de 6 mois ([0-6[) et de 6 mois et plus ([6-12[) ;
- Enfants : de 1 à 3 ans ([1-4[) et de 4 à 10 ans ([4-11[) ;
- Adolescents et adolescentes : de 11 à 14 ans ([11-15[) et de 15 à 17 ans ([15-18[) ;
- Les hommes et les femmes dont les femmes enceintes ou allaitantes : 18 ans à 64 ans ([18-65[) ;
- Personnes âgées de 65 ans et plus (≥ 65 ans).

Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon ce mode d'expression.

Pour les nourrissons, les références nutritionnelles proposées concernent les nourrissons nés à terme et de poids normal.

En ce qui concerne les femmes enceintes ou allaitantes, les références nutritionnelles peuvent parfois être déclinées selon le trimestre de la grossesse ou selon l'âge de la mère (femme adulte ou adolescente).

En ce qui concerne les personnes âgées, les données se sont avérées insuffisantes pour donner des valeurs spécifiques, ainsi la valeur de l'adulte s'applique par défaut.

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/liste-des-valeurs-toxicologiques-de-r%C3%A9f%C3%A9rence-vtr-construites-par-l%E2%80%99anses>, consulté le 3 novembre 2020

² <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/consultation/Draft-statement-on-HBGV-for-PC.pdf>, consulté le 3 novembre 2020

Selon la spécificité de la vitamine ou du minéral considéré, la classe d'âge pourra être adaptée pour refléter au mieux la réalité physiologique comme par exemple pour le calcium. En effet, pour ce minéral, la classe des adultes a été scindée en deux sous-classes : de 18 à 24 ans ([18-25]) et de plus de 24 ans ([25-65]).

2.1.3.2 Détermination de la référence nutritionnelle pour les nourrissons de moins de 6 mois

Le CES « nutrition humaine » a choisi de définir, pour la plupart des vitamines et minéraux, l'AS comme l'apport moyen en nutriment des nourrissons nés à terme, en bonne santé et exclusivement allaités, à l'instar de l'IOM (IOM 2001).

2.1.3.3 Méthode d'extrapolation des BNM et RNP

Pour la plupart des vitamines et minéraux, les études qui servent à estimer les BNM, et par conséquent les RNP, ont été menées chez des sujets adultes. Ainsi, pour les enfants, les références nutritionnelles, en dehors de celles fondées sur les apports observés, sont, selon les agences, définies par extrapolation à partir de la valeur définie pour la population adulte, ou par interpolation entre la valeur définie pour la population adulte et celle définie pour les nourrissons de moins de 6 mois.

L'extrapolation

L'extrapolation peut être réalisée par un ajustement soit isométrique soit allométrique. L'ajustement isométrique suppose que le besoin en un nutriment donné est proportionnel au poids de l'individu, contrairement à l'ajustement allométrique qui suppose que le besoin en ce nutriment est proportionnel à son poids métabolique, c'est-à-dire au poids de l'individu élevé à la puissance 0,75 (Efsa 2010b; Kleiber 1947). L'ajustement allométrique repose sur le fait que le métabolisme de base d'un organisme est une fonction exponentielle de son poids corporel¹² (Efsa 2010b).

Ainsi, pour définir le BNM des enfants à partir de celui des adultes :

- un ajustement isométrique s'effectue à partir de l'équation (Efsa 2010b) :

$$\text{BNM}_{\text{enfant}} = \text{BNM}_{\text{adulte}} \times \left[\frac{\text{Poids corporel}_{\text{enfant}}}{\text{Poids corporel}_{\text{adulte}}} \right].$$

- un ajustement allométrique s'effectue à partir de l'équation (Efsa 2010b) :

$$\text{BNM}_{\text{enfant}} = \text{BNM}_{\text{adulte}} \times \left[\frac{\text{Poids corporel}_{\text{enfant}}}{\text{Poids corporel}_{\text{adulte}}} \right]^{0,75}$$

Par ailleurs, lorsqu'on fait une extrapolation des références nutritionnelles des adultes vers celles des enfants, des corrections sont parfois effectuées pour tenir compte des besoins supplémentaires qu'implique spécifiquement la croissance, c'est-à-dire la quantité de nutriments déposés dans les tissus néoformés. Une manière de le faire est d'intégrer aux équations un coefficient de croissance spécifique de l'âge. Par exemple, dans le cas d'un ajustement allométrique avec prise en compte d'un facteur de croissance (comme dans le cas des folates, par l'Efsa (Efsa 2014d)), le BNM des enfants est déterminé selon l'équation (Efsa 2010b) :

¹ Kleiber (1947) a démontré que le logarithme du métabolisme de base de dix espèces de mammifères était lié linéairement au logarithme du poids corporel avec une pente de 0,75. D'où le terme poids corporel métabolique pour le poids corporel à la puissance 0,75. Il a aussi prédit que les besoins en nutriments devraient être proportionnels au poids corporel métabolique.

² Poids corporel désigne ici masse corporelle pour suivre l'usage courant

$BNM_{\text{enfant}} = BNM_{\text{adulte}} \times [\text{Poids corporel}_{\text{enfant}} / \text{Poids corporel}_{\text{adulte}}]^{0,75} \times (1 + \text{coefficient de croissance})$.

Les coefficients de croissance peuvent différer selon les agences. Ceux définis par la FAO et l'OMS et utilisés par l'IOM (IOM 1998) sont fondés sur l'accroissement du besoin protéique pour la croissance (FAO/WHO/UNA 1985). L'Efsa a défini des coefficients de croissance reposant sur la proportionnalité entre le besoin protéique pour la croissance et celui pour l'entretien (Efsa 2012a).

L'interpolation

L'interpolation se fait à partir des deux classes d'âge de la population qui encadrent le groupe étudié. Cette méthode consiste à supposer que le besoin en un nutriment augmente linéairement avec l'âge entre ces deux populations (Efsa 2010b).

2.1.3.4 Détermination des AS à partir des apports estimés dans la population vivant en France

Comme indiqué plus haut (0), dans les cas où un AS repose sur une moyenne de consommation observée au niveau européen, les membres du CES ont décidé de fixer une valeur issue de la moyenne de consommation des personnes vivant en France. Ces moyennes sont issues de l'étude individuelle nationale de consommation alimentaire Inca3, en incluant les sous-déclarants, tel que préconisé par l'Efsa (Efsa 2014a). L'étude Inca3 a été menée, entre février 2014 et septembre 2015 sur le territoire français métropolitain auprès de 5855 individus, répartis en 2698 enfants de la naissance à 17 ans et 3157 adultes âgés de 18 à 79 ans. Elle est représentative de l'ensemble des individus résidant en France métropolitaine.

Lorsque des apports statistiquement différents ($p < 0,05$) ont été observés entre les adolescents et les adolescentes âgés de 15 à 17 ans, des AS distincts ont été fixés.

2.2 Mise à jour des références nutritionnelles pour les vitamines et minéraux

2.2.1 Vitamine A

Fonctions et sources alimentaires

Le terme vitamine A regroupe le rétinol libre et estérifié présent dans l'alimentation, ses métabolites produits dans l'organisme et responsables de son activité biologique (rétinal et acides rétinoïques) ainsi que les caroténoïdes provitaminiques (β -carotène, α -carotène et β -cryptoxanthine). Afin de tenir compte de la conversion incomplète des caroténoïdes provitaminiques en rétinol, l'activité vitaminique de ces composés est exprimée en équivalent rétinol (ER) selon les formules suivantes :

- 1 μ g rétinol = 1 μ g ER
- 1 μ g β -carotène = 1/12 μ g ER

Ce coefficient de 1/12 correspond à une valeur moyenne proposée par l'IOM pour un régime de type occidental et une population avec des réserves satisfaisantes en vitamine A (IOM 2001).

Le caractère indispensable de la vitamine A tient au rôle des acides rétinoïques dans la régulation de l'expression du génome, le fonctionnement du système immunitaire et la différenciation des épithéliums muqueux (notamment l'épithélium oculaire) ainsi qu'à celui du rétinol dans la vision crépusculaire. La déficience en vitamine A se manifeste notamment par des retards de croissance intra-utérine et post-natale ainsi que des malformations congénitales, de l'héméralopie (perte de la vision crépusculaire), de la kératomalacie (sécheresse de la conjonctive) et des taches de Bitot (Efsa 2015c).

Seuls les produits animaux (comme l'huile de poisson, le beurre, le foie, etc.) contiennent du rétinol (essentiellement présent sous forme de rétinyl esters). Les produits végétaux (comme la carotte, la patate douce jaune ou orange, le melon, le potiron, la mangue, les légumes à feuilles vertes, etc.) apportent quant à eux des caroténoïdes pro-vitaminiques (α - et β -carotène et β -cryptoxanthine).

Les aliments les plus riches en rétinol sont les abats, le jaune d'œuf et le beurre (Ciquel 2017). Les aliments les plus riches en β -carotène sont les légumes (carottes, pommes de terre douces, légumes à feuilles vertes) et les fruits (mangues, melons) (Ciquel 2017).

État des lieux des références nutritionnelles en vitamine A fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 3.

Population générale adulte

Le SCF a considéré adéquate une concentration hépatique de 20 μ g de rétinol/g de foie. Cette concentration est atteinte avec des apports de 6,7 μ g ER/kg de poids corporel correspondant à un BNM de 500 μ g/j pour les hommes et 400 μ g/j pour les femmes soit une RNP de 700 μ g/j et 600 μ g/j respectivement en considérant un coefficient de variation de 20 % (SCF 1993).

Comme le SCF, l'IOM a estimé le BNM comme l'apport permettant le maintien des réserves hépatiques minimales adéquates en rétinol (20 μ g/g de foie), calculé sur la base d'études estimant les quantités totales corporelles de rétinol par dilution isotopique chez des sujets sains. A partir de ce BNM estimé à 627 μ g ER/j pour un homme de 76 kg et 503 μ g/j pour une femme

de 61 kg, les RNP ont été proposées sur la base d'un coefficient de variation de 20 % (IOM 2001). Cette même démarche est reprise par le NHMRC ainsi que par le NCM (NCM 2014; NHMRC 2006).

L'Afssa a estimé, en 2001, un BNM de 600 µg ER/j sur la base des résultats d'une étude de déplétion-réplétion ainsi que sur les résultats du suivi de la dilution et élimination d'une dose traceuse de vitamine A marquée. Une RNP de 800 µg ER/j a été proposée pour les hommes en tenant compte d'un coefficient de variation de 30 % et en arrondissant à la centaine supérieure. Pour les femmes, la RNP a été dérivée de celle pour les hommes en tenant compte des besoins en énergie, aboutissant à une RNP de 600 µg ER/j. L'Afssa a également recommandé que 350 µg ER/j proviennent du β-carotène (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO ont fixé un BNM de 4-5 µg/kg de poids corporel permettant de prévenir les atteintes de l'épithélium oculaire, soit 300 µg ER/j pour les hommes et 270 µg ER/j pour les femmes. Des RNP de 500 µg ER/j pour les femmes et de 600 µg ER/j pour les hommes sont proposées en considérant un coefficient de variation de 20 % (WHO/FAO 2004).

La région D-A-CH a proposé un BNM de 600 µg ER/j en considérant les résultats d'études expérimentales et l'application d'un coefficient de variation de 30 %, ce qui conduit à une RNP de 1000 µg ER/j pour les hommes. Pour les femmes, la RNP a été fixée à 800 µg ER/j soit 20 % moins élevée que celle pour l'homme en considérant que leur concentration plasmatique moyenne est inférieure (D-A-CH 2015).

L'Efsa a utilisé la même approche que le SCF (1993) pour estimer le BNM en vitamine A, mais en appliquant les poids médians européens calculés pour des hommes et femmes ayant un IMC de 22 kg/m². Après arrondi, le BNM est de 570 µg ER/j pour l'homme et 490 µg ER/j pour la femme. En appliquant un coefficient de variation de 15 % et en arrondissant à la cinquantaine la plus proche, les RNP sont de 750 µg ER/j pour l'homme et 650 µg ER/j pour la femme (Efsa 2015c). En 2016, l'Anses a adopté la démarche et les références de l'Efsa (Anses 2016).

Nourrissons de 0 à 1 an

Le SCF a proposé une RNP de 350 µg ER/j pour les nourrissons de 6 mois et plus, fondée sur la quantité de vitamine A provenant du lait maternel (SCF 1993).

L'IOM a estimé l'AS de 400 µg ER/j pour les nourrissons de moins de 6 mois en considérant les apports provenant du lait maternel et a défini un AS de 500 µg ER/j pour les nourrissons de 6 mois et plus en considérant notamment les apports provenant du lait maternel (291 µg/j) et des aliments solides (244 µg/j) (IOM 2001).

L'Afssa a proposé un AS de 350 µg ER/j en considérant des concentrations de 500 µg ER/L et une consommation de 750 mL/j de lait maternel (Afssa 2001).

Utilisant des données d'apports provenant de pays en voie de développement, l'OMS et la FAO ont estimé le BNM à 180 µg ER/j pour les nourrissons de moins de 6 mois et l'ont augmenté à 190 µg ER/j pour les nourrissons de 6 mois et plus. Considérant les apports de nourrissons bien nourris, une référence nutritionnelle de 375 µg ER/j a été établie pour les nourrissons de moins de 6 mois en considérant une consommation de 750 mL/j de lait maternel. Cette référence a été augmentée à 400 µg ER/j pour les nourrissons de 6 mois et plus (WHO/FAO 2004).

Le NHMRC a estimé un AS de 250 µg/j de rétinol pour les nourrissons de moins de 6 mois en multipliant l'apport moyen de 750 mL/j de lait maternel à une concentration de 310 µg/L d'esters de rétinol. Pour les nourrissons de 6 mois et plus, un apport de 600 mL/j de lait maternel a été considéré ainsi qu'un apport de 244 µg/j provenant des aliments solides donnant un AS de 430 µg ER/j (NHMRC 2006).

Le NCM a estimé une référence nutritionnelle de 300 µg ER/j pour les nourrissons de 6 mois et plus (NCM 2014).

La région D-A-CH a estimé une référence nutritionnelle de 400 µg ER/j pour les nourrissons de moins de 4 mois et de 600 µg ER/j pour les nourrissons de 4 mois et plus (D-A-CH 2015).

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa a utilisé pour l'estimation des apports une consommation de 800 mL/j de lait maternel et une concentration de 450 µg/L conduisant à des apports de 350 µg ER/j (Efsa 2015c). Pour les nourrissons de 6 mois et plus, l'Efsa a considéré les apports en vitamine A permettant d'atteindre une concentration de 20 µg de rétinol/g de foie en prenant en compte le poids corporel et un facteur de croissance. Le BNM est ainsi de 190 µg ER/j et la RNP de 250 µg ER/j en considérant un coefficient de variation de 15 % pour les nourrissons de 6 mois et plus (Efsa 2015c).

Enfants et adolescents

Le SCF a évalué la RNP à 400 µg ER/j pour les enfants de 1 à 6 ans. Pour les enfants et adolescents 6 ans et plus, il a proposé des valeurs croissantes jusqu'à atteindre la RNP adulte. Ainsi, le SCF a proposé une RNP de 500 µg ER/j pour les enfants de 7 à 10 ans et 600 µg ER/j pour les adolescents de 11 à 14 ans (SCF 1993).

L'Afssa a établi une RNP allant de 400 µg ER/j pour les enfants de 1 à 3 ans à 800 µg ER/j pour les adolescents de 16 à 19 ans en extrapolant les données adultes sur la base des besoins énergétiques (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO ont dérivé des références nutritionnelles pour les enfants de celles pour les nourrissons. Ces références vont de 400 µg ER/j pour les enfants de 1 à 3 ans jusqu'à 600 µg ER/j pour les adolescents de 10 à 18 ans (WHO/FAO 2004).

Etant donné l'absence de données chez l'enfant et l'adolescent, l'IOM et le NHMRC ont extrapolé le BNM adulte en utilisant un ajustement allométrique, puis un coefficient de variation de 20 % et un arrondi aux 100 µg ont été appliqués pour établir la RNP (IOM 2001; NHMRC 2006).

Le NCM a extrapolé le BNM adulte en utilisant un ajustement allométrique avec prise en compte d'un facteur de croissance. La RNP obtenue va de 300 µg ER/j pour les enfants de 1 à 2 ans à 700 µg ER/j pour les adolescents de 14 à 17 ans (NCM 2014).

La région D-A-CH a estimé une référence nutritionnelle allant de 600 µg ER/j à 1100 µg ER/j pour les enfants de 1 à 18 ans (D-A-CH 2015).

Comme pour les nourrissons, l'Efsa a considéré les apports en vitamine A permettant d'atteindre une concentration de 20 µg de rétinol/g de foie en prenant en compte le poids corporel et un facteur de croissance. Les RNP vont de 250 µg ER/j pour les enfants de 1 à 3 ans à 750 µg ER/j pour les adolescents de 15 à 17 ans (Efsa 2015c).

Femmes enceintes ou allaitantes

Le SCF a proposé une RNP de 700 µg ER/j durant la grossesse afin d'augmenter les réserves maternelles et permettre des apports suffisants nécessaires à la croissance du fœtus en fin de grossesse (SCF 1993).

L'Afssa a considéré que les concentrations fœtales plasmatiques et surtout hépatiques demeurent relativement constantes, quel que soit le statut vitaminique de la mère. Une augmentation de la RNP pour atteindre 700 µg ER/j durant le dernier trimestre de grossesse a été recommandée (Afssa 2001). Concernant les femmes allaitantes, l'Afssa a recommandé d'augmenter la RNP pour la femme adulte en considérant un transfert dans le lait de 375 µg ER/j

sur la base d'une concentration de 500 µg ER/L de lait et d'une production de 750 mL/j de lait maternel (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO ont considéré que le nouveau-né avait besoin de 100 µg ER/j pour couvrir ses besoins de croissance et que le fœtus devait avoir des besoins similaires durant le troisième trimestre de grossesse. L'OMS et la FAO ont majoré les valeurs de référence pour prendre en compte la part élevée des femmes dans le monde dont les apports sont insuffisants, pour arriver à une augmentation de la référence nutritionnelle des femmes non-enceintes de 300 µg ER/j (WHO/FAO 2004). Pour les femmes allaitantes, l'OMS et la FAO ont proposé une augmentation de 350 µg ER/j pour compenser les transferts vers le lait maternel (WHO/FAO 2004).

L'IOM a pris en compte l'accumulation de vitamine A dans le foie du fœtus durant la gestation et a considéré que le besoin devait être augmenté de 50 µg ER/j et a établi une RNP de 770 µg ER/j en considérant un coefficient de variation de 20 % (IOM 2001). Pour la femme allaitante, l'IOM a considéré que le nourrisson ingérait 400 µg ER/j durant les six premiers mois et a augmenté la RNP en considérant un coefficient de variation de 20 % (IOM 2001).

Le NHMRC a augmenté la RNP des femmes enceintes de 100 µg ER/j par rapport à la RNP de la femme adulte en considérant l'accumulation de vitamine A dans le foie du fœtus et un coefficient de variation de 20 % (NHMRC 2006). Pour les femmes allaitantes, le NHMRC a ajouté l'AS des nourrissons de moins de 6 mois (250 µg/j) au BNM de la femme adulte non enceinte aboutissant à une RNP de 1100 µg ER/j en considérant un coefficient de variation de 20 % (NHMRC 2006).

Le NCM a considéré une accumulation de rétinol chez le fœtus de 50 µg/j pour établir une RNP de 800 µg ER/j durant la grossesse. Pour la femme allaitante, le NCM a recommandé un apport additionnel de 400 µg ER/j pour compenser les transferts vers le lait maternel en considérant une concentration en vitamine A de 450-600 µg ER/L (NCM 2014).

La région D-A-CH a estimé que les femmes enceintes devaient ingérer un tiers en plus de vitamine A que les femmes adultes non-enceintes et a recommandé un apport de 1100 µg ER/j durant la grossesse (D-A-CH 2015). Durant l'allaitement, la région D-A-CH a estimé que les nourrissons ingéraient environ 500 µg ER/j. Afin d'assurer un apport suffisant pour les femmes allaitant plus de 4 mois, la région D-A-CH a recommandé d'augmenter la RNP de 700 µg ER/j (D-A-CH 2015).

L'Efsa a considéré que 3600 µg de rétinol s'accumulent dans le fœtus durant la gestation, que l'accumulation a lieu principalement durant les derniers mois et que l'efficacité du stockage de vitamine A est d'environ 50 %. Sur ces bases, le BNM de la femme enceinte a été fixé à 540 µg ER/j et la RNP à 700 µg ER/j en considérant un coefficient de variation de 15 % (Efsa 2015c). Pour les femmes allaitantes, en considérant un transfert moyen de 424 µg/j de vitamine A et un taux d'absorption de 80 %, un apport supplémentaire de 530 µg ER/j est estimé comme nécessaire, correspondant à un BNM de 1020 µg ER/j et une RNP de 1300 µg ER/j en considérant un coefficient de variation de 15 % en arrondissant à la centaine la plus proche (Efsa 2015c).

Personnes âgées

Par rapport à la population adulte, l'Afssa a réduit la RNP des personnes de plus de 75 ans à 700 µg ER/j pour les hommes et à 600 µg ER/j pour les femmes en raison d'un accroissement de l'absorption intestinale et d'une diminution de la clairance plasmatique du rétinol et des esters de rétinyl ingérés (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO ont défini la RNP à 600 µg ER/j pour les femmes de plus de 65 ans et n'ont pas modifié la RNP pour les hommes de plus de 65 ans qui reste à 600 µg ER/j (WHO/FAO 2004).

Les autres organismes n'ont pas mentionné pour les personnes âgées de valeurs différentes de celles des sujets adultes.

Limite supérieure de sécurité

Concernant les risques d'excès d'apports, l'Efsa confirme en 2015 la LSS de 3000 µg ER/j (Efsa 2006), considérant essentiellement des effets hépatotoxiques et tératogènes (Efsa 2015c). De ce fait, elle s'applique aux femmes enceintes ou allaitantes. Les LSS pour les enfants et les adolescents sont rapportées dans le Tableau 2.

Tableau 2. LSS pour le rétinol définies par l'Efsa (2006) pour les enfants et les adolescents

Groupes de population	LSS pour le rétinol (µg ER/j)
1-3 ans	800
4-6 ans	1100
7-10 ans	1500
11-14 ans	2000
15-17 ans	2600

Une forte consommation de β-carotène a été associée, chez le fumeur, à une augmentation du risque de cancer mais cela ne semble pas lié à l'activité provitaminique et les données sont insuffisantes pour fixer une LSS (The ATBC Cancer Prevention Study Group 1994b, 1994a) (Goodman *et al.* 2004; Touvier, Clavel-Chapelon et Boutron-Ruault 2006).

Tableau 3. Récapitulatif des références nutritionnelles pour la vitamine A ($\mu\text{g ER/j}$)¹

	Afssa (2001)	Anses (2016)	D-A-CH (2015)	Efsa (2015)	IOM ^a (2001)	NHMRC (2006)	NCM (2014)	OMS/FAO (2004)	SCF (1993)
Nourrissons									
Age (mois)	[0-12[[0-4[[0-6[[0-6[[0-6[[0-6[
Référence	350		500	350 [#]	400*	250*		375	
Age (mois)			[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[
Référence			600	250	500	430*	300	400	350
Enfants									
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-2[[1-4[[1-4[
Référence	400		600	250	300	300	300	400	400
Age (ans)	[4-7[[4-7[[4-7[[4-9[[4-9[[2-6[[4-7[[4-7[
Référence	450		700	300	400	400	350	450	400
Age (ans)	[7-10[[7-10[[7-11[[6-10[[7-10[[7-11[
Référence H/F	500		800	400			400	500	500
Adolescents									
Age (ans)	[10-13[[10-13[[11-15[[9-14[[9-14[[10-14[[10-19[[11-15[
Référence H/F	550		900	600	600	600	600	600	600
Age (ans)	[13-16[[13-15[
Référence H	700		1100						
Référence F	600		1000						
Age (ans)	[16-20[[15-19[[15-18[[14-19[[14-19[[14-18[[15-18[
Référence H	800		1100	750	900	900	700		700
Référence F	600		900	650	700	700	700		600
Adultes									
Age (ans)	[20-75[≥ 18	≥ 19	≥ 18	≥ 19	≥ 19	≥ 18	[19-65[≥ 18
Référence H	800	750	1000	750	900	900	900	600	700
Référence F	600	650	800	650	700	700	700	500	600
Femmes enceintes									
Référence	700 ^b		1100	700	770	800	800	800	700
Femmes allaitantes									
Référence	950		1500	1300	1300	1100	1100	850	950
Personnes âgées									
Age (ans)	≥ 75							≥ 66	
Référence H	700							600	
Référence F	600							600	

Par défaut, la valeur est une Référence nutritionnelle pour la population.

*La valeur est un apport satisfaisant.

[#] Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (2013d) mais a estimé que l'apport moyen en vitamine A par le lait maternel, de 350 $\mu\text{g ER/j}$ était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois.

^a Exprimé en équivalents d'activité du rétinol

^b Dernier trimestre de grossesse

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

La démarche de l'Efsa a été adoptée pour définir les références nutritionnelles pour la vitamine A. En ce qui concerne les nourrissons de moins de 6 mois, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa (350 µg ER/j) peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS.

Ainsi, les références nutritionnelles retenues sont rappelées dans le Tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine A (µg ER/j)

Groupes de population	BNM	RNP	AS
Nourrissons de moins de 6 mois			350
Nourrissons de 6 mois et plus	190	250	
Enfants de 1 à 3 ans	205	250	
Enfants de 4 à 6 ans	245	300	
Enfants de 7 à 10 ans	320	400	
Adolescents de 11 à 14 ans	480	600	
Adolescents de 15 à 17 ans	580	750	
Adolescentes de 15 à 17 ans	490	650	
Hommes de 18 ans et plus	580	750	
Femmes de 18 ans et plus	490	650	
Femmes enceintes	540	700	
Femmes allaitantes	1020	1300	

2.2.2 Vitamine B1

Fonctions et sources alimentaires

Le pyrophosphate de thiamine (thiamine diphosphate ou TDP) qui est la forme active de la vitamine B1 est produit par estérification de la fonction alcool primaire de la thiamine au niveau du foie. Le TDP est la coenzyme d'un grand nombre de systèmes enzymatiques intervenant dans les réactions de transcétolisation (i.e. voie des pentoses phosphate) et de décarboxylation oxydative du pyruvate et des autres acides α -cétoniques. La vitamine B1 est impliquée principalement dans le métabolisme glucidique. Le besoin en vitamine B1 est donc dépendant de l'apport glucidique et, ainsi, il est préférable d'exprimer les références nutritionnelles en mg/MJ consommées plutôt qu'en mg/j, en tenant compte des références relatives à la contribution des macronutriments à la couverture des besoins énergétiques.

La déficience en vitamine B1 se manifeste généralement au travers de symptômes de névrites périphériques, d'insuffisance cardiaque et une tendance à l'œdème. Elle peut conduire à l'apparition du béribéri, avec des manifestations neurologiques sensitives et motrices seules (forme sèche) ou associées à une cardiomégalie et une insuffisance cardiaque congestive (forme humide). La déficience en vitamine B1 affecte le fonctionnement cérébral et peut conduire également à une encéphalopathie de Wernicke associant ataxie, troubles de la vision et confusion, ou à un syndrome de Korsakoff avec amnésie, désorientation et fabulations. La carence en vitamine B1 n'est pas toujours due primordialement à une insuffisance d'apport alimentaire, elle peut être associée à des pratiques (par exemple l'alcoolisme) ou des pathologies induisant une malabsorption intestinale (telle que la sprue) ou des pathologies chroniques hépatiques (Efsa 2016c).

La vitamine B1 se trouve principalement dans les produits céréaliers complets, la viande, particulièrement le porc, et les oléagineux (Ciquel 2017).

État des lieux des références nutritionnelles en vitamine B1 fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 5.

Population générale adulte

Le SCF a défini un BNM de 0,072 mg/MJ sur la base de l'excrétion urinaire de thiamine et du maintien d'une activité transcétolase érythrocytaire normale chez l'homme (Saubertich *et al.* 1979). En considérant un coefficient de variation de 20 %, le SCF a défini une RNP de 0,10 mg/MJ pour les enfants, les hommes et les femmes adultes. A partir de la dépense énergétique moyenne de 11,3 MJ/j chez les hommes et de 8,5 MJ/j chez les femmes, ces RNP ont été fixées à 1,1 et 0,9 mg/j pour les hommes et les femmes respectivement (SCF 1993). Le SCF a par ailleurs suggéré une valeur minimale de 0,8 mg/j pour les personnes ayant un apport énergétique inférieur à 8 MJ/j.

En 2001, l'AFSSA a considéré un faisceau d'arguments cliniques, épidémiologiques et biologiques pour proposer un AS en thiamine de 0,14 mg/MJ chez l'homme et la femme (AFSSA 2001).

L'IOM (IOM 1998) a fondé son estimation du BNM sur une étude de déplétion/réplétion, montrant qu'un apport de 1 mg/j (0,07 mg/MJ) est suffisant pour couvrir le besoin, sur la base de l'excrétion urinaire de thiamine et du maintien d'une activité transcétolase érythrocytaire normale chez l'homme (Saubertich *et al.* 1979). Un BNM de 0,9 mg/j a été extrapolé pour les

femmes en prenant en considération la taille et le besoin énergétique. Après application d'un coefficient de variation de 10 %, une RNP a été fixée à 1,2 et 1,1 mg/j respectivement pour les hommes et les femmes.

Dans leur rapport de 2004, l'OMS et la FAO ont mentionné l'étude contrôlée de déplétion-réplétion de Sauberlich *et al.* (Sauberlich *et al.* 1979) ainsi qu'une autre étude indiquant des signes de carence en dessous de 0,07 mg/MJ (Wood *et al.* 1980). Elles ont cité également une autre étude chez l'adulte suggérant un besoin de 1,2 et 1,0 mg/j pour les hommes et les femmes, respectivement (Anderson, Charles et Nicol 1985). L'OMS et la FAO ont proposé une RNP de 1,2 et 1,1 mg/j pour les hommes et les femmes, respectivement (WHO/FAO 2004).

Le NHMRC a défini, sur la base de l'analyse de l'IOM et de plusieurs études s'appuyant sur différents indicateurs métaboliques, un BNM de 1,0 mg/j pour les hommes (NHMRC 2006). Un BNM de 0,9 mg/j a été extrapolé pour les femmes en prenant en considération la taille et le besoin énergétique. Après application d'un coefficient de variation de 10 %, une RNP a été fixée à 1,2 et 1,1 mg/j pour les hommes et les femmes respectivement.

Le NCM a retenu les références définies en 2004, soit un BNM de 0,10 mg/MJ et une RNP de 0,12 mg/MJ (NCM 2014). Leur rapport fait référence à des études indiquant une normalisation de l'excrétion urinaire de thiamine et des coefficients d'activité transcétolase érythrocytaire à des taux de 0,07-0,08 mg/MJ.

La région D-A-CH s'est appuyée sur des études de bilan pour fixer un BNM de 0,11 mg/MJ. Considérant un coefficient de variation de 10 %, les variations du besoin énergétique selon l'âge et un niveau d'activité physique (NAP) de 1,4, elle a défini une RNP de 1,0 pour les femmes adultes, de 1,3 mg/j pour les hommes de 19-24 ans et de 1,2 mg/j pour les hommes de 25 à 64 ans (D-A-CH 2015; Strohm, Bechthold, *et al.* 2016).

Lors de l'actualisation des références nutritionnelles françaises pour la population adulte, l'Anses a retenu les références nutritionnelles proposées par l'Afssa en 2001, compte tenu du caractère similaire des valeurs proposées par les différentes instances considérées et en l'absence de l'avis de l'Efsa au moment des travaux (Anses 2016).

En 2016, l'Efsa a endossé le BNM défini par le SCF en 1993 (SCF 1993), considérant qu'aucune nouvelle donnée n'était disponible pour justifier une mise à jour (Efsa 2016c). Un BNM de 0,072 mg/MJ pour tous les adultes avait été défini sur la base de l'étude de déplétion-réplétion de Sauberlich (Sauberlich *et al.* 1979). L'Efsa a pris note du faible effectif de cette étude mais a considéré que d'autres études de déplétion-réplétion étaient en accord avec l'étude de Sauberlich. Le coefficient de variation de 20 % appliqué par le SCF a été également appliqué par l'Efsa pour couvrir les incertitudes liées à la distribution du besoin en thiamine dans la population, conduisant à une RNP de 0,1 mg/MJ telle que proposée par le SCF. L'Efsa a estimé qu'aucune donnée n'indique que la relation entre le besoin en thiamine et celui en énergie diffère entre les hommes et les femmes, et a ainsi défini le même BNM et la même RNP pour les hommes et des femmes. L'Efsa a également exprimé ces références en mg/j en considérant plusieurs classes d'âge et niveaux d'activité physique.

Nourrissons de 0 à 1 an

Le SCF a estimé que le besoin en thiamine rapporté à l'énergie était le même pour les adultes et les enfants. Ainsi, il a fixé, pour les nourrissons de 6 mois et plus, la RNP à 0,3 mg/j sur la base du besoin de 0,10 mg/MJ et de la dépense énergétique (SCF 1993).

L'IOM a défini un AS de 0,2 mg/j pour les nourrissons de moins de 6 mois en considérant les quantités de thiamine apportées par le lait maternel chez les nourrissons exclusivement allaités

(IOM 1998). Pour les nourrissons de 6 mois et plus, un AS de 0,3 mg/j a été défini par extrapolation de la RNP définie pour les adultes. Cette méthode d'extrapolation a été choisie car elle conduit à une référence nutritionnelle légèrement supérieure à la valeur issue de l'extrapolation à partir de l'AS définie pour le nourrisson de moins de 6 mois et bien inférieure à l'apport observé chez les nourrissons de 6 mois et plus.

Pour les nourrissons de moins de 1 an, l'Afssa a adopté un AS de 0,2 mg/j en considérant les quantités de thiamine apportées par le lait maternel (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO ont également considéré les quantités de thiamine apportées par le lait maternel pour définir un AS de 0,2 mg/j pour les nourrissons de moins de 6 mois. Pour les nourrissons de 6 mois et plus ils ont dérivé un AS de 0,3 mg/j à partir de la valeur définie pour les nourrissons de moins de 6 mois en réalisant un ajustement allométrique (WHO/FAO 2004).

Le NHMRC a adopté les références de l'IOM (NHMRC 2006).

Le NCM a considéré la même RNP pour les nourrissons que celle pour les adultes, à savoir 0,12 mg/MJ, soit une valeur de 0,4 mg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus (NCM 2014).

Pour les nourrissons de moins de 4 mois, la région D-A-CH a défini également un AS de 0,2 mg/j sur la base des quantités de thiamine apportées par le lait maternel. Pour les nourrissons de 4 mois et plus, en l'absence de données spécifiques, la région D-A-CH a utilisé le besoin en thiamine rapporté au besoin énergétique défini chez l'adulte, et défini une RNP de 0,4 mg/j à partir du besoin énergétique des nourrissons (Strohm, Bechthold, *et al.* 2016; D-A-CH 2015).

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (Efsa 2013d) mais a estimé que l'apport moyen de thiamine par le lait maternel, de 0,2 mg/j, était satisfaisant pour la majorité des nourrissons. Pour les nourrissons de 6 mois et plus, l'Efsa a considéré que le besoin en thiamine rapporté au besoin énergétique est similaire à celui de l'adulte, et a ainsi défini une RNP de 0,1 mg/MJ (Efsa 2016c).

Enfants et adolescents

Le SCF a estimé que le besoin en thiamine rapporté à l'énergie est le même pour les adultes et les enfants. Ainsi, il a fixé des RNP comprises entre 0,5 et 1,2 mg/j selon les classes d'âge, sur la base du besoin de 0,10 mg/MJ et de la dépense énergétique (SCF 1993).

Pour les enfants et les adolescents de 1 à 18 ans, l'IOM a évoqué des études portant sur l'excrétion urinaire de thiamine ou l'activité de la transcétolase érythrocytaire chez les enfants de plus de 13 ans, mais n'a pas considéré les résultats de ces études comme des preuves suffisantes (IOM 1998). Ainsi, l'IOM a calculé un BNM pour chaque classe d'âge par extrapolation descendante du BNM défini pour les adultes (par ajustement allométrique et en prenant en compte un facteur de croissance) et une RNP en appliquant un coefficient de variation de 10 %.

Pour les enfants et adolescents, l'Afssa a extrapolé un AS à partir de la valeur définie pour les adultes, en fonction du carré de la taille moyenne des enfants pour chaque classe d'âge (Afssa 2001).

La région D-A-CH (D-A-CH 2015), le NCM (NCM 2014) et l'Efsa (Efsa 2016c) ont appliqué à l'enfant le besoin en thiamine rapporté au besoin énergétique défini chez l'adulte. En considérant les besoins énergétiques des différentes classes d'âge, des RNP exprimées en mg/j ont été définies.

Considérant le peu de données sur les besoins des enfants et des adolescents, le NHMRC a appliqué la même démarche d'extrapolation que l'IOM pour définir les besoins de l'enfant à

partir de ceux des adultes (NHMRC 2006). Un coefficient de variation de 10 % a été utilisé pour définir une RNP.

L'OMS et la FAO ont mentionné une étude portant sur la concentration sanguine de thiamine chez les enfants ainsi que sur l'apport en thiamine et son statut chez les enfants âgés de 13 à 14 ans (WHO/FAO 2004). L'OMS et la FAO ont fixé des RNP pour les adolescentes et adolescents égales à celles des adultes. La RNP pour les enfants allait de 0,5 mg/j à 0,9 mg/j selon les classes d'âge.

Femmes enceintes ou allaitantes

Le SCF a estimé que le besoin en thiamine rapporté à l'énergie défini pour les femmes non enceintes et non allaitantes était suffisant pour couvrir les besoins durant la grossesse et l'allaitement, en considérant que la sécrétion de thiamine dans le lait serait compensée par l'augmentation des apports énergétiques durant la période de lactation. Considérant les besoins en énergie durant ces deux périodes, le SCF a défini une RNP de 1,0 mg/j à partir de 10 semaines de grossesse et une RNP de 1,1 mg/j pendant la lactation (SCF 1993).

L'Afssa, en se fondant sur des travaux sur l'excrétion urinaire et les indicateurs sanguins du statut en thiamine, a considéré que les besoins en thiamine augmentent durant la grossesse (Afssa 2001). Elle a fixé un AS, à 1,8 mg/j pour les femmes enceintes, dès le début de la grossesse. Considérant que la teneur en vitamines du lait maternel est assez bien corrélée au statut vitaminique de la mère, que la sécrétion de thiamine dans le lait représente en moyenne 0,2 mg/j et que le besoin énergétique supplémentaire lié à l'allaitement entraîne une augmentation du besoin en thiamine, l'Afssa a fixé un AS, à 1,8 mg/j pour la femme allaitante.

L'IOM (1998) a défini un BNM pour les femmes enceintes en considérant la croissance des tissus maternels et fœtaux (20 %) et le besoin accru en énergie (10 %). Ce raisonnement a conduit l'IOM à ajouter 0,3 mg/j au BNM des femmes non enceintes. Ainsi le BNM pour les femmes enceintes au 2^e et 3^e trimestre a été fixé à 1,2 mg/j et la RNP à 1,4 mg/j en utilisant un coefficient de variation de 10 %. Pour la femme allaitante, l'IOM a estimé que 0,16 mg/j de thiamine était sécrétée dans le lait maternel et que le coût énergétique de la production de lait nécessitait un apport supplémentaire de thiamine de 0,1 mg/j. Un BNM de 1,2 mg/j et une RNP de 1,4 mg/j ont ainsi été définis pour les femmes allaitantes après application d'un coefficient de variation de 10 %.

L'OMS et la FAO ont adopté la démarche de l'IOM et défini une RNP s'élevant à 1,4 mg/j pour la femme enceinte et 1,5 mg/j pour la femme allaitante (WHO/FAO 2004).

Le NHMRC a adopté la démarche et les valeurs de l'IOM (NHMRC 2006).

Le NCM a considéré que les besoins en thiamine augmentent durant la grossesse et la lactation en se fondant sur des paramètres biochimiques (NCM 2014). Un apport supplémentaire de 0,4 mg/j et de 0,5 mg/j est recommandé pendant la respectivement grossesse et l'allaitement, donnant lieu à une RNP de 1,5 et 1,6 mg/j, respectivement.

La région D-A-CH a considéré que les besoins en thiamine de la femme enceinte ou de la femme allaitante, rapportés au besoin énergétique, sont similaires à celui de l'adulte, soit 0,11 mg/MJ. En utilisant un coefficient de variation de 10 % et considérant un besoin énergétique accru au 2^e et 3^e trimestre de grossesse et durant la lactation, la région D-A-CH a défini une RNP de 1,2 mg/j pour le 2^e trimestre de grossesse et de 1,3 mg/j pour le 3^e trimestre et la lactation (Strohm, Bechthold, *et al.* 2016; D-A-CH 2015).

L'Efsa a tenu le même raisonnement que la région D-A-CH et fixé le besoin pour les femmes enceintes ou allaitantes à 0,1 mg/MJ, en considérant une augmentation du besoin énergétique

pendant la grossesse de 0,29, 1,1 et 2,1 MJ/j, respectivement pour le 1^{er}, 2^e et 3^e trimestre et de 2,1 MJ/j pour l'allaitement (Efsa 2016c). Pour les femmes allaitantes, l'Efsa a considéré que la quantité de thiamine sécrétée dans le lait de 0,15 mg/j était compensée par l'augmentation du besoin en thiamine provenant de l'augmentation du besoin énergétique liée à l'allaitement.

Personnes âgées

L'Afssa a considéré que, bien que les besoins énergétiques soient moins élevés chez la personne âgée de plus de 75 ans que chez l'adulte jeune, les besoins en thiamine – en valeur absolue – sont au moins égaux à ceux des adultes (Afssa 2001). Les références définies pour les hommes et femmes adultes exprimées en valeurs absolues, s'appliquent donc aux personnes âgées.

Le SCF, le NHMRC, l'IOM ainsi que l'OMS et la FAO n'ont pas déterminé de références nutritionnelles spécifiques pour les personnes âgées (IOM 1998; NHMRC 2017; SCF 1993; WHO/FAO 2004).

En revanche, la région D-A-CH (D-A-CH 2015), le NCM (NCM 2014) et l'Efsa (Efsa 2016c) ont considéré que le besoin en thiamine des personnes âgées, est similaire à celui de l'adulte rapporté cette fois au besoin énergétique, ce qui aboutit à une RNP exprimée en mg/j un peu plus faible que pour les adultes plus jeunes. Le NCM a toutefois considéré que l'utilisation de la thiamine pouvait être altérée chez les personnes âgées et a défini un besoin minimal de 1,0 mg/j pour les personnes âgées dont le besoin énergétique est inférieur à 8 MJ/j.

Limite supérieure de sécurité

Dans son avis de 2016, l'Efsa a repris les éléments de risque mentionnés en 2006 (Efsa 2006). Elle avait considéré que les données sur les effets délétères de l'ingestion orale de thiamine chez l'Homme étaient limitées et que les études dose-réponse faisaient défaut (SCF 2001b). Elle avait également noté que l'absorption de thiamine diminuait pour des apports supérieurs à 5 mg/j et que la thiamine absorbée était activement excrétée dans les urines. Aucune LOAEL¹ ou NOAEL² et, par conséquent, aucune LSS, n'avait été établie pour la thiamine.

¹ Lowest Observed Adverse Effect Level : Dose minimale entraînant un effet néfaste observé

² No Observed Adverse Effect Level : Dose maximale n'entraînant pas d'effet biologique ou sanitaire néfaste statistiquement significatif par rapport au groupe témoin, issue de l'identification du LOAEL. Autrement dit, il s'agit de la dose testée qui précède directement la LOAEL.

Tableau 5. Récapitulatif des références nutritionnelles pour la vitamine B1 (mg/j) ¹

	Afssa* (2001)	Anses* (2016)	D-A-CH (2015)	Efsa (2016)	IOM (1998)	NHMRC (2006)	NCM (2014)	OMS/FAO (2004)	SCF (1993)
Nourrissons									
Age (mois)	[0-12[[0-4[[0-6[[0-6[[0-6[[0-6[
Référence	0,2		0,2*	0,2 [#]	0,2*	0,2*		0,2	
Age (mois)			[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[[*]	[6-12[[6-12[[6-12[
Référence			0,4 ^b	0,1 mg/MJ	0,3*	0,3*	0,4 ^d	0,3	0,3
Enfants									
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-2[[1-4[[1-4[
Référence	0,4		0,6 ^b	0,1 mg/MJ	0,5	0,5	0,5 ^d	0,5	0,5
Age (ans)	[4-7[[4-7[[4-11[[4-9[[4-9[[2-6[[4-7[[4-7[
Référence	0,6		0,7 ^b	0,1 mg/MJ	0,6	0,6	0,6 ^d	0,6	0,7
Age (ans)	[7-10[[7-10[[6-10[[7-10[[7-11[
Référence H	0,8		0,9 ^b				0,9 ^d	0,9	0,8
Référence F			0,8 ^b				0,9 ^d	0,9	
Adolescents									
Age (ans)	[10-13[[10-13[[11-18[[9-14[[9-14[[10-14[[10-19[[11-15[
Référence H	1,0		1,0 ^b	0,1 mg/MJ	0,9	0,9	1,1 ^d	1,2	1,0
Référence F	1,0		0,9 ^b	0,1 mg/MJ	0,9	0,9	1,0 ^d	1,1	0,9
Age (ans)	[13-16[[13-15[
Référence H	1,3		1,2 ^b						
Référence F	1,1		1,0 ^b						
Age (ans)	[16-19[[15-19[[14-19[[14-19[[14-18[[15-18[
Référence H	1,3		1,4 ^b		1,2	1,2	1,4 ^d		1,2
Référence F	1,1		1,1 ^b		1,0	1,1	1,2 ^d		0,9
Adultes									
Age (ans)	[19-75[≥ 18	[19-25[≥ 18	≥ 19	≥ 19	[18-31[≥ 19	≥ 18
Référence H	1,3 ^a	1,5 ^a	1,3 ^b	0,1 mg/MJ	1,2	1,2	1,4 ^d	1,2	1,1 ^e
Référence F	1,1 ^a	1,2 ^a	1,0 ^b	0,1 mg/MJ	1,1	1,1	1,1 ^d	1,1	0,9 ^e
Age (ans)			[25-65[[31-61[
Référence H			1,2 ^b				1,3 ^d		
Référence F			1,0 ^b				1,1 ^d		
Femmes enceintes									
Référence	1,8		1,2/1,3 ^c	0,1 mg/MJ	1,4	1,4	1,5 ^d	1,4	1,0 ^e
Femmes allaitantes									
Référence	1,8		1,3 ^b	0,1 mg/MJ	1,4	1,4	1,6 ^d	1,5	1,1 ^e
Personnes âgées									
Age (ans)	≥ 75		≥ 65				≥ 61		
Référence H	1,3		1,1 ^b				1,2 ^d		
Référence F	1,1		1,0 ^b				1,0 ^d		

Par défaut, la valeur est une référence nutritionnelle pour la population.

*La valeur est un apport satisfaisant.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (2013d) mais a estimé que l'apport moyen de thiamine par le lait maternel, de 0,2 mg/j était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois.

^a défini à partir d'un apport satisfaisant de 0,14 mg/MJ

^b défini à partir d'un besoin nutritionnel moyen de 0,11 mg/MJ

^c pour le 2^e et le 3^e trimestre de grossesse, respectivement

^d défini à partir d'une référence nutritionnelle pour la population de 0,12 mg/MJ

^e défini à partir d'une référence nutritionnelle pour la population de 0,10 mg/MJ

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

Pour définir les références nutritionnelles pour la vitamine B1, les membres du CES retiennent la démarche et les références nutritionnelles de l'Efsa fixées à 0,1 mg/MJ pour toutes les classes d'âge, hormis pour les nourrissons de moins de 6 mois. En ce qui concerne les nourrissons de moins de 6 mois, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa (0,2 mg/j) peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS.

Ainsi, sont retenues les références nutritionnelles décrites dans le Tableau 6. Les RNP exprimées en mg/j sont présentées en annexes pour les nourrissons (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**), les enfants (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**), les adultes (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) et les femmes enceintes et allaitantes (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) respectivement.

Tableau 6. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine B1 (thiamine) (mg/MJ d'énergie consommée)

Groupes de population	BNM	RNP	AS
Nourrissons de moins de 6 mois			0,2 mg/j
Nourrissons de 6 mois et plus	0,072 mg/MJ	0,1 mg/MJ	
Enfants de 1 à 3 ans	0,072 mg/MJ	0,1 mg/MJ	
Enfants de 4 à 10 ans	0,072 mg/MJ	0,1 mg/MJ	
Adolescents de 11 à 17 ans	0,072 mg/MJ	0,1 mg/MJ	
Hommes et femmes de 18 ans et plus	0,072 mg/MJ	0,1 mg/MJ	
Femmes enceintes ou allaitantes	0,072 mg/MJ	0,1 mg/MJ	

2.2.3 Vitamine B2

Fonctions et sources alimentaires

La vitamine B2 (ou riboflavine) est une vitamine hydrosoluble stable à la chaleur mais sensible à la lumière. Elle est le précurseur des coenzymes FMN (*flavin mononucleotide*), FAD (*flavin adenin dinucleotide*) et des composés qui contiennent de la flavine liée par une liaison covalente. La vitamine B2 intervient sous forme de ces deux coenzymes dans plus d'une centaine de flavoprotéines impliquées dans les réactions d'oxydoréductions intervenant dans le métabolisme énergétique. Les coenzymes flaviniques jouent notamment un rôle dans :

- le catabolisme des acides gras, de certains acides aminés et des bases puriques ;
- la transformation du succinate en fumarate (entrée dans le cycle de Krebs) ;
- la chaîne respiratoire mitochondriale.

Le FAD est également le cofacteur impliqué dans la réduction du glutathion par la glutathion-réductase.

Les cas de déficiences sont rares et les symptômes sont aspécifiques (Afssa 2001). Les signes peuvent notamment être cutanéomuqueux (ex. dermite séborrhéique, chéleite, etc.) ou oculaires (ex. sécheresse).

La vitamine B2 se trouve principalement dans le foie, les produits laitiers (fromages, lait et yaourts) et les œufs (Ciqual 2017).

État des lieux des références nutritionnelles en vitamine B2 fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 7

Population générale adulte

Le SCF a évalué les apports alimentaires entraînant des signes de carences, ainsi que les valeurs d'excrétion urinaire pour établir un BNM puis une RNP (SCF 1993).

L'IOM a établi un BNM en se basant sur les études rapportant des cas de déficience induisant des signes cliniques ou mesurant un coefficient d'activation de la glutathion réductase érythrocytaire (CAGRE)¹, ou les concentrations érythrocytaires de riboflavine ou les changements dans la courbe d'excrétion urinaire de riboflavine. Les différences de dépenses énergétiques ont conduit à des BNM différents pour les hommes et les femmes (IOM 1998). Ces estimations ont été reprises intégralement par le NHMRC (NHMRC 2006).

L'Afssa a considéré que les données disponibles ne permettaient pas de proposer un BNM pour la vitamine B2. La référence nutritionnelle de 1,5 mg/j chez la femme et 1,6 mg/j chez l'homme peut être considérée comme un apport satisfaisant et s'appuie sur des données d'excrétion urinaire de riboflavine, ajustées aux apports énergétiques recommandés (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO ont établi des RNP sur la base d'études dans lesquelles le statut en vitamine B2 est évalué par le CAGRE. L'OMS et la FAO ont également utilisé des études montrant qu'une saturation des tissus en riboflavine apparaissait pour un apport supérieur à 1,1 mg/j et une forte excrétion urinaire de riboflavine pour un apport de 1,7 mg/j (WHO/FAO 2004).

¹ Ce coefficient est le ratio entre les activités de la GRE (glutathion réductase érythrocytaire) mesurées *in vitro* en présence et en absence de FAD.

La région D-A-CH a dérivé un BNM en se basant sur les données d'excrétion urinaire de riboflavine sur 24 h avec une cible de 120 µg/24 h, un CAGRE inférieur à 1,2 et les besoins énergétiques. Les études chez l'adultes et les enfants montrent des niveaux adéquats d'excrétion urinaire de riboflavine sur 24 h et du CAGRE pour un apport de 0,12 mg/MJ (D-A-CH 2015; Strohm, Bechthold, *et al.* 2016). La RNP a été calculé en considérant un coefficient de variation de 10 %.

Par manque de nouvelles données, le NCM a maintenu en 2012 son BNM de 0,12 mg/MJ établi en 2004 en se basant sur les données d'excrétion urinaire et le CAGRE (NCM 2014). Une RNP de 0,14 mg/MJ a été dérivée en considérant un niveau d'activité physique modéré (NCM 2014).

En 2016, l'Anses a actualisé la référence nutritionnelle en prenant en compte les besoins énergétiques dans la population adulte Inca 2 soit 1,5 mg/j chez la femme et 1,8 mg/j chez l'homme (Anses 2016).

L'Efsa a conclu en 2017 que le point d'inflexion de la courbe d'excrétion urinaire de la riboflavine apparaissant pour un apport entre 1,13 et 1,4 mg/j constitue le critère principal pour évaluer les besoins en riboflavine. Les données actuelles ne permettent pas d'établir des besoins différents en fonction du sexe (Efsa 2017a). Le BNM a été arrondi à 1,3 mg/j pour les hommes et les femmes. En considérant un coefficient de variation de 10 %, la RNP dérivée est de 1,6 mg/j (Efsa 2017a).

Nourrissons de 0 à 1 an

Le SCF a proposé une RNP de 0,4 mg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus en s'appuyant sur la mesure de le CAGRE chez des nourrissons supplémentés avec différents niveaux de riboflavine (SCF 1993).

L'Afssa a estimé une référence nutritionnelle de 0,4 mg/j (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO ont établi une RNP de 0,3 mg/j pour les nourrissons de moins de 6 mois basée sur la concentration moyenne en riboflavine du lait maternel (0,35 mg/L) et une consommation journalière moyenne de lait de 0,75 L (WHO/FAO 2004).

Pour la même classe d'âge, l'IOM a également établi un AS de 0,3 mg/j en considérant un contenu en riboflavine de 0,35 mg/L et une consommation journalière moyenne de lait de 0,78 L/j (IOM 1998). Pour les nourrissons de 6 mois et plus, l'AS de 0,4 mg/j a été fixé par extrapolation à partir de l'AS proposé pour les moins de 6 mois. Ces estimations ont été reprises par le NHMRC (NHMRC 2006).

La région D-A-CH rapporte qu'il n'existe pas de données sur les besoins des nourrissons âgés de 4 mois et plus. La RNP est fondée sur le BNM défini pour l'adulte (0,12 mg/MJ), un coefficient de variation de 10 % et les valeurs de référence pour les apports énergétiques chez le nourrisson (D-A-CH 2015; Strohm, Bechthold, *et al.* 2016).

L'Efsa a considéré que la quantité de riboflavine apportée par le lait (0,35 mg/L x 0,8 L/j arrondi à 0,3 mg/j) était adéquate pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois (Efsa 2013d). A partir de cette valeur de 0,3 mg/j, l'Efsa a proposé un AS de 0,4 mg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus, par ajustement allométrique (voir paragraphe 2.1.3).

Enfants et adolescents

En raison du manque de données chez l'enfant, le SCF a dérivé une RNP pour l'enfant à partir de la RNP chez l'adulte sur la base des besoins énergétiques (SCF 1993).

L'IOM a extrapolé le BNM de l'adulte à l'enfant en utilisant un ajustement allométrique avec prise en compte d'un facteur de croissance aux différentes classes d'âges. Un coefficient de

variation de 10 % a été utilisé pour établir la RNP (IOM 1998). Le NHMRC a repris intégralement cette extrapolation (NHMRC 2017).

L'Afssa a fixé les valeurs de référence chez les enfants à partir des références chez l'adulte exprimées en mg/MJ et des besoins énergétiques des enfants des différentes classes d'âges (Afssa 2001).

La région D-A-CH a considéré que, chez l'enfant, le CAGRE est normalisé pour un apport en riboflavine de 0,12 mg/MJ. Des RNP comprises entre 0,7 mg/j (de 1 à 4 ans) et 1,6 mg/j (15 à 19 ans) ont été proposées sur la base des apports énergétiques de référence et en considérant un coefficient de variation du besoin de 10 % (D-A-CH 2015; Strohm, Bechthold, *et al.* 2016).

Le NCM a utilisé les mêmes BNM et RNP en mg/MJ que pour l'adulte et les a convertis en mg/j (NCM 2014).

L'Efsa a considéré qu'il n'y avait pas suffisamment de données chez l'enfant et l'adolescent pour établir un BNM et l'a dérivé de celui de l'adulte en utilisant la même méthode que l'IOM. Les RNP ont été calculées en appliquant un coefficient de variation de 10 % (Efsa 2017a).

Femmes enceintes ou allaitantes

Le SCF a considéré que les données sur le CAGRE ne pouvaient pas être utilisées pour établir les besoins chez la femme enceinte. Le SCF a donc recommandé une augmentation de la RNP adulte de 0,3 mg/j pour couvrir les besoins de croissance du fœtus et de 0,4 mg/j pour couvrir la sécrétion dans le lait maternel (SCF 1993).

L'Afssa a proposé une référence nutritionnelle de 1,6 mg/j pendant la grossesse pour couvrir les besoins liés à la croissance du fœtus et 1,8 mg/j pour couvrir les transferts de riboflavine vers le lait maternel (Afssa 2001).

Pour les femmes enceintes ou allaitantes, la région D-A-CH a retenu la valeur de 0,12 mg/MJ établie pour la femme adulte et tenu compte de l'augmentation des besoins énergétiques pendant la grossesse et l'allaitement (D-A-CH 2015; Strohm, Bechthold, *et al.* 2016).

Le NCM a recommandé une augmentation de la RNP adulte de 0,3 mg/j durant la grossesse et de 0,4 mg/j durant l'allaitement (NCM 2014).

L'OMS et la FAO ont considéré qu'une augmentation de la RNP adulte de 0,3 mg/j était nécessaire pendant la grossesse et de 0,5 mg/j pendant l'allaitement (WHO/FAO 2004).

L'IOM a ajouté 0,3 mg/j au BNM établi pour la femme adulte et 0,5 mg/j durant l'allaitement en considérant le passage de la riboflavine dans le lait maternel (0,3 mg/j) et une efficacité de la production de lait de 70 % (IOM 1998). Ces estimations ont été reprises intégralement par le NHMRC (NHMRC 2006).

L'Efsa a dérivé le BNM en considérant une prise de poids durant la grossesse de 12 kg ajoutée à un poids de référence européen de 58,5 kg correspondant à un IMC de 22 kg/m² en utilisant un ajustement allométrique. La RNP a été calculée en ajoutant un coefficient de variation de 10 %. Concernant les femmes allaitantes, l'Efsa a ajouté 0,3 mg/j au BNM pour compenser la sécrétion dans le lait maternel. La RNP a été calculée en ajoutant un coefficient de variation de 10 % (Efsa 2017a).

Personnes âgées

La région D-A-CH n'a pas trouvé de données justifiant des références nutritionnelles différentes pour les personnes âgées et a adopté le BNM en considérant un coefficient de variation de 10 % et les valeurs de références pour les apports énergétiques (D-A-CH 2015).

Étant donné la baisse de dépense énergétique liée à l'âge, le NHMRC a estimé une RNP plus faible chez la personne âgée de plus de 70 ans par rapport à l'adulte (NHMRC 2006).

L'OMS et la FAO, l'IOM, l'Afssa, le SCF et l'Efsa n'ont pas établi de valeurs spécifiques pour les personnes âgées (Afssa 2001; Efsa 2017a; SCF 1993; WHO/FAO 2004).

Limite supérieure de sécurité

Aucune limite supérieure de sécurité pour la vitamine B2 n'a pu être proposée par l'Efsa (Efsa 2017a).

Tableau 7. Récapitulatif des références nutritionnelles pour la vitamine B2 (mg/j)¹

	Afssa (2001)	Anses (2016)	D-A-CH (2015)	Efsa (2017)	IOM (1998)	NHMRC (2006)	NCM (2014)	OMS/FAO (2004)	SCF (1993)
Nourrissons									
Age (mois)	[0-12[[0-4[[0-6[[0-6[[0-6[[0-6[
Référence	0,4*		0,3*	0,3 #	0,3*	0,3*		0,3	
Age (mois)			[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[
Référence			0,4	0,4 *	0,4*	0,4*	0,5	0,4	0,4
Enfants									
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-2[[1-4[[1-4[
Référence	0,8		0,7	0,6	0,5	0,4	0,6	0,5	0,8
Age (ans)	[4-7[[4-7[[4-7[[4-9[[4-9[[2-6[[4-7[[4-7[
Référence	1		0,8	0,7	0,6	0,5	0,7	0,6	1,0
Age (ans)	[7-10[[7-10[[7-11[[6-10[[7-10[[7-11[
Référence H	1,3		1,0	1,0			1,1	0,9	1,2
Référence F	1,3		0,9	1,0			1,1	0,9	1,2
Adolescents									
Age (ans)	[10-13[[10-13[[11-15[[9-14[[9-14[[10-14[[10-19[[11-15[
Référence H	1,4		1,1	1,4	0,9	0,9	1,3	1,3	1,3
Référence F	1,3		1,0	1,4	0,9	0,9	1,2	1,0	1,3
Age (ans)	[13-16[[13-15[
Référence H	1,6		1,4						
Référence F	1,4		1,1						
Age (ans)	[16-20[[15-19[[15-18[[14-19[[14-19[[14-18[[15-18[
Référence H	1,6		1,6	1,6	1,3	1,3	1,7		1,5
Référence F	1,5		1,2	1,6	1,0	1,0	1,4		1,5
Adultes									
Age (ans)	[20-75[≥ 18	[19-51[≥ 18	≥ 19	[19-70]	[18-31[≥ 19	≥ 18
Référence H	1,6	1,8	1,4	1,6	1,3	1,3	1,6	1,3	1,6
Référence F	1,5	1,5	1,1	1,6	1,1	1,1	1,3	1,1	1,3
Age (ans)							[31-60[
Référence H							1,5		
Référence F							1,2		
Femmes enceintes									
Référence	1,6		1,3/1,4 ^a	1,9	1,4	1,4	1,6	1,4	1,6
Femmes allaitantes									
Référence	1,8		1,4	2,0	1,6	1,6	1,7	1,6	1,7
Personnes âgées									
Age (ans)			≥ 51				[61-75[
Référence H			1,3				1,4		
Référence F			1,0				1,2		
Age (ans)	≥ 75					> 70	≥ 75		
Référence H	1,6					1,6	1,3		
Référence F	1,6					1,3	1,2		

Par défaut, la valeur est une référence nutritionnelle pour la population.

*La valeur est un apport satisfaisant.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (2013d) mais a estimé que l'apport moyen de riboflavine par le lait maternel, de 0,3 mg/j était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois.

^a pour le 2^e et le 3^e trimestre de grossesse, respectivement

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

Pour définir les références nutritionnelles en vitamine B2, les membres du CES retiennent la démarche et les références nutritionnelles de l'Efsa. En ce qui concerne les nourrissons de moins de 6 mois, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS.

Ainsi, les références nutritionnelles retenues sont rappelées dans le Tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine B2 (mg/j)

Groupes de population	BNM	RNP	AS
Nourrissons de moins de 6 mois			0,3
Nourrissons de 6 mois et plus			0,4
Enfants de 1 à 3 ans	0,5	0,6	
Enfants de 4 à 6 ans	0,6	0,7	
Enfants de 7 à 10 ans	0,8	1,0	
Adolescents de 11 à 14 ans	1,1	1,4	
Adolescents de 15 à 17 ans	1,4	1,6	
Hommes et femmes de 18 ans et plus	1,3	1,6	
Femmes enceintes	1,5	1,9	
Femmes allaitantes	1,7	2,0	

2.2.4 Vitamine B3

Fonctions et sources alimentaires

La vitamine B3, ou niacine ou vitamine PP (pour *pellagra preventive*), est le terme générique pour l'acide nicotinique et le nicotinamide. Ce sont les précurseurs du NAD⁺ (nicotinamide adénine dinucléotide) et du NADP⁺ (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate). Il s'agit d'une vitamine hydrosoluble intervenant, comme cofacteur d'oxydoréduction, dans le métabolisme du glucose, des acides aminés et des acides gras.

Le nicotinamide, l'une des deux substances possédant l'activité biologique de la niacine, peut être synthétisé à partir du tryptophane (un des acides aminés indispensables). La conversion du tryptophane en niacine dépend des apports en tryptophane plutôt que du statut en niacine : lorsque les apports alimentaires de tryptophane sont bas, l'efficacité de la conversion diminue puisque le tryptophane est utilisé en priorité pour la synthèse protéique.

On exprime l'apport en vitamine B3 en équivalent niacine (EN) à partir des teneurs en niacine (1 mg niacine = 1 mg EN) et en tryptophane (60 mg tryptophane = 1 mg EN) des aliments (M.K. Horwitt, Harper et Henderson 1981; Efsa 2014f).

Du fait du rôle de la vitamine B3 dans le métabolisme énergétique, les besoins et recommandations sont fréquemment exprimés en mg EN/MJ.

Une déficience en vitamine B3 et en tryptophane peut entraîner sur le long terme le développement de la pellagre dont les symptômes les plus communs sont la dermatite photosensible, des lésions cutanées, des vomissements, des épisodes de diarrhée, la dépression et la démence (Efsa 2014f).

La niacine est présente dans le foie, les viandes, les poissons, les produits de la mer et les céréales complètes (Ciqual 2017).

État des lieux des références nutritionnelles en vitamine B3 fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 10.

Population générale adulte

Le SCF a souligné qu'il n'y a pas de besoin en niacine du fait d'une synthèse endogène à partir d'apports alimentaires normaux en tryptophane, suffisante pour couvrir les besoins nets. Ainsi, le SCF a défini un besoin en équivalent niacine. A partir d'études de déplétion-réplétion, le SCF a déterminé la quantité de niacine et de tryptophane nécessaire pour restaurer l'excrétion urinaire normale de N-méthylnicotinamide (NMN) et de méthyl pyridone carboxamide (SCF 1993). Un BNM de 1,3 mg EN/MJ a ainsi été défini, ainsi qu'une RNP de 1,6 mg EN/MJ. Cette dernière a ensuite été convertie en mg EN/j à partir du BNM pour l'énergie défini par le SCF, soit 18 mg EN/j pour les hommes et 14 mg EN/j pour les femmes. Cependant, il est possible que cette RNP ne permette pas de couvrir le besoin de la population des individus qui ont un apport énergétique faible (< 8 MJ/j, soit environ 1900 kcal/j). Le SCF a suggéré pour cette population une RNP de 13 mg EN/j.

L'IOM a considéré que l'excrétion urinaire de NMN, issu du catabolisme de la niacine, était le meilleur marqueur pour définir le BNM. L'IOM s'est appuyé sur quatre études expérimentales (Goldsmith *et al.* 1955; Goldsmith *et al.* 1952; M. Horwitt *et al.* 1956; Jacob *et al.* 1989) suggérant qu'une excrétion urinaire de NMN de 1 mg/j reflétait un niveau d'apport en EN supérieur à celui

entraînant l'apparition d'une carence. L'apport alimentaire de niacine correspondant à ce niveau d'excrétion de NMN a été estimé, à partir de ces quatre études, à 11,6 mg/j. Un BNM de 12 mg EN/j pour les hommes et 11 mg EN/j pour les femmes a ainsi été défini. Après application d'un coefficient de variation de 15 %, la RNP a été fixée à 16 et 14 mg EN/j respectivement pour les hommes et les femmes (IOM 1998).

L'Afssa en 2001 s'est appuyée sur les résultats d'études de déplétion-réplétion chez l'Homme sain évaluant les apports minimaux en vitamine B3 permettant de prévenir l'apparition d'une carence (pellagre) ou de restaurer une excrétion urinaire normale de deux métabolites méthylés du nicotinamide, le NMN et le méthyl pyridone carboxamide. Le BNM a été fixé à 1,08 mg/MJ et la RNP à 1,2 mg/MJ. L'Afssa a ensuite défini une valeur absolue à partir du besoin énergétique des hommes et des femmes, soit 14 mg EN/j pour les hommes et 11 mg EN/j pour les femmes.

L'OMS et la FAO (2004) se sont appuyés sur deux études (Patterson *et al.* 1980; Shibata et Matsuo 1989), ainsi que sur des données des années 50 pour définir un besoin minimal d'environ 1,3 mg EN/MJ à partir duquel une RNP de 16 et 14 mg EN/j a été définie respectivement pour les hommes et les femmes.

Le NHMRC (2006) a endossé les conclusions de l'IOM (1998).

Le NCM (2014) a défini un BNM à 1,3 mg EN/MJ sur la base du rapport du SCF et d'études sur l'excrétion urinaire des métabolites de la niacine. Une RNP a été fixée à 1,6 mg EN/MJ, ce qui correspond à un apport d'environ 13-15 mg EN/j pour une femme et 15-19 mg EN/j pour un homme. Cependant, le NCM a considéré que, dans le cas où l'apport énergétique est faible (< 8 MJ/j), l'apport en vitamine B3 ne doit pas être inférieur à 13 mg EN/j.

L'Efsa a considéré qu'il n'y avait pas de nouvelles données depuis l'analyse du SCF de 1993 et a endossé le BNM défini à 1,3 mg EN/MJ et la RNP définie à 1,6 mg EN/MJ. L'Efsa a ensuite décliné des valeurs absolues à partir du besoin énergétique défini pour quatre niveaux d'activité physique (Efsa 2014f).

La région D-A-CH (2015) a fondé ses références nutritionnelles sur la nécessité de maintenir les réserves corporelles de niacine afin de prévenir les symptômes de la pellagre. Un BNM de 5,5 mg/1000 kcal (1,3 mg/MJ) a été retenu, en cohérence avec d'autres agences (Efsa, OMS notamment). Considérant un coefficient de variation de 10 %, les variations du besoin énergétique selon l'âge et un NAP de 1,4, elle a défini différentes RNP allant de 11 mg EN/j pour les femmes de 51-64 ans à 16 mg EN/j pour les hommes de 19-24 ans (D-A-CH 2015; Strohm, Bechthold, et al. 2016).

En 2016, l'Anses a endossé les références nutritionnelles rapportées à l'énergie fixées par l'Efsa (Anses 2016). A titre indicatif, une estimation en valeur absolue a été calculée sur la base d'un apport énergétique de 2600 kcal (10,9 MJ) pour les hommes (aboutissant à une RNP de 17,4 mg EN/j) et 2100 kcal (8,8 MJ) pour les femmes (aboutissant à une RNP de 14 mg EN/j), d'après l'estimation des besoins énergétiques de la population issue de l'étude Inca2.

Nourrissons de 0 à 1 an

Le SCF (1993) a considéré qu'il n'y a pas d'éléments pour proposer des références nutritionnelles spécifiques pour chaque groupe de population. Ainsi le SCF a proposé une RNP de 1,6 mg EN/MJ pour les nourrissons de 6 mois et plus.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'IOM a défini un AS fondé sur les quantités de niacine apportées par le lait maternel chez des enfants exclusivement allaités (en considérant une concentration de 1,8 mg/L dans le lait maternel et une consommation moyenne de lait de

780 mL/j) (IOM 1998). Du fait du taux élevé du renouvellement protéique et de l'accrétion protéique pendant cette période, les apports alimentaires en tryptophane n'ont pas été pris en compte. De ce fait, un AS a été fixé à 2 mg/j de niacine préformée. Pour les nourrissons de 6 mois et plus, l'IOM a testé deux extrapolations : la première à partir de l'AS défini pour le nourrisson de moins de 6 mois, la seconde à partir du besoin estimé pour l'adulte, en réalisant un ajustement allométrique. Cette seconde estimation a été retenue car elle est exprimée en EN et inclut les apports en tryptophane. L'AS retenu s'élève ainsi à 4 mg EN/j.

L'Afssa (2001) a appliqué aux nourrissons le besoin en niacine défini pour les adultes à 1,2 mg EN/MJ et a ensuite défini une valeur absolue, à partir du besoin énergétique des nourrissons, à 3 mg EN/j.

L'OMS et la FAO (2004) ont repris les valeurs de l'IOM pour les nourrissons de moins de 6 mois et de 6 mois et plus.

Le NHMRC (2006) a endossé la démarche et les valeurs de l'IOM.

Le NCM (2014) a utilisé la RNP de 1,6 mg EN/MJ définie pour les adultes pour fixer la RNP pour les nourrissons de 6 mois et plus à 5 mg EN/j, en considérant le besoin énergétique de référence pour cette classe d'âge.

En 2013, l'Efsa n'a pas défini d'AS mais a estimé que l'apport moyen de niacine par le lait maternel, de 2 mg EN/j (en considérant un volume moyen de lait consommé de 800 mL et une concentration en niacine dans le lait de 1,8 mg/L), était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois (Efsa 2013d). Pour les nourrissons de 6 mois et plus, l'Efsa a considéré qu'il n'y avait pas de données suggérant que la relation entre le besoin en niacine et le besoin en énergie établie chez l'adulte diffère chez le nourrisson. Ainsi, le BNM et la RNP respectivement de 1,3 et 1,6 mg EN/MJ s'appliquent aux nourrissons de 6 mois et plus. L'Efsa a également exprimé la RNP en mg EN/j. Elle varie de 3,7 à 4,80 mg EN/j selon la classe d'âge et le sexe.

Pour les nourrissons de moins de 4 mois, la région D-A-CH a défini également un AS de 2 mg EN/j sur la base des quantités de niacine apportées par le lait maternel. Pour les nourrissons de 4 mois et plus, en l'absence de données spécifiques, la région D-A-CH a utilisé le besoin en niacine rapporté au besoin énergétique défini chez l'adulte et défini une RNP de 5 mg EN/j à partir du besoin énergétique des nourrissons (Strohm, Bechthold, *et al.* 2016; D-A-CH 2015).

Enfants et adolescents

Le SCF (1993) a considéré qu'il n'y a pas d'éléments pour proposer des références nutritionnelles spécifiques pour chaque groupe de population. Ainsi le SCF a proposé une RNP de 1,6 mg EN/MJ pour les enfants et les adolescents.

L'IOM n'a trouvé aucune donnée spécifique au besoin des enfants et adolescents, ainsi le BNM et la RNP ont été extrapolés à partir de ceux des adultes en réalisant un ajustement allométrique (IOM 1998).

L'Afssa (2001) a appliqué aux enfants et adolescents le besoin en vitamine B3 défini pour les adultes à 1,2 mg/MJ et a ensuite défini des RNP en valeur absolue à partir du besoin énergétique des enfants et adolescents. Les RNP varient entre 6 et 14 mg/j selon la classe d'âge et le sexe.

L'OMS (2004) a défini des RNP pour les enfants et les adolescents compris entre 6 et 16 mg EN/j selon les classes d'âge.

Le NHMRC (2006) a endossé la démarche et les valeurs de l'IOM (IOM 1998) pour les enfants et les adolescents.

Le NCM (2014) a utilisé la RNP définie pour les adultes de 1,6 mg EN/MJ pour fixer la RNP pour les enfants et les adolescents en multipliant cette valeur par le besoin énergétique de référence pour chaque classe d'âge.

La région D-A-CH (2015) a appliqué à l'enfant et à l'adolescent le besoin en niacine rapporté au besoin énergétique défini chez l'adulte. En considérant les besoins énergétiques des différentes classes d'âge, des RNP comprises entre 8 et 17 mg EN/j ont été définies (D-A-CH 2015; Strohm, Bechthold, *et al.* 2016).

L'Efsa a considéré qu'il n'y a pas de données suggérant que le rapport entre le besoin en niacine et le besoin en énergie établie chez l'adulte puisse être différente chez l'enfant et l'adolescent. Ainsi, le BNM de 1,3 et la RNP de 1,6 mg EN/MJ s'appliquent aux enfants et adolescents. L'Efsa exprime également la RNP en mg EN/j. Elle varie de 4,6 à 24,0 mg EN/j selon la classe d'âge, le sexe et le niveau d'activité physique (Efsa 2014f).

Femmes enceintes ou allaitantes

Pour les femmes enceintes, le SCF (1993) a considéré que la synthèse de nicotinamide à partir du tryptophane était plus élevée et n'a ainsi pas modifié la RNP. Pour les femmes allaitantes, la RNP a été augmentée de 2 mg EN/j pour compenser la sécrétion de niacine dans le lait.

L'IOM a estimé que le besoin en niacine de la femme enceinte augmente de 3 mg EN/j (le besoin de la femme a été fixé à 11 mg EN/j) pour couvrir l'augmentation des besoins énergétiques et la croissance tissulaire fœtale et maternelle, surtout au 2^e et 3^e trimestres (IOM 1998). Ainsi sont déterminés un BNM de 14 mg EN/ et une RNP de 18 mg EN/j. L'IOM a estimé que 1,4 mg de niacine est sécrété quotidiennement dans le lait maternel. En ajoutant la quantité de niacine utilisée pour couvrir le besoin en énergie pour la production de lait, l'IOM a estimé le besoin net de lactation à 2,4 mg EN/j pour une femme dont l'enfant est exclusivement allaité. Ainsi sont déterminés un BNM de 13 mg EN/j et une RNP de 17 mg EN/j pour les femmes allaitantes.

L'Afssa (2001) a recommandé un apport supplémentaire de 5 mg EN/j pour tenir compte de l'accroissement du besoin énergétique de la femme enceinte. Pour la femme allaitante, l'Afssa a recommandé un apport supplémentaire de 5 mg EN/j pour compenser la sécrétion de niacine dans le lait.

L'OMS (2004) a estimé le besoin net en vitamine B3 lié à la grossesse en additionnant le besoin lié au coût énergétique de la grossesse (1,7 mg EN/j pendant le 2^e et le 3^e trimestre) et le besoin lié à la croissance dans les compartiments maternels et fœtaux (estimé à 2 mg EN/j). Ainsi, une RNP a été fixée à 18 mg EN/j. Pour les femmes allaitantes, l'OMS propose les mêmes références que l'IOM, soit une RNP de 17 mg EN/j.

Le NHMRC a endossé la démarche et les valeurs de l'IOM pour les femmes enceintes et allaitantes (NHMRC 2006).

Le NCM (2014) a recommandé un apport supplémentaire de 1-2 mg EN/j pour les femmes enceintes et de 4-5 mg EN/j pour les femmes allaitantes, fondé sur l'augmentation du besoin énergétique et la teneur en niacine du lait maternel.

La région D-A-CH (2015) a considéré que les besoins en niacine de la femme enceinte ou allaitante, rapportés au besoin énergétique, sont similaires à ceux de l'adulte. En considérant un besoin énergétique accru aux 2^e et 3^e trimestres de grossesse et durant la lactation, la région

D-A-CH a défini une RNP de 14 mg/j pour le 2^e trimestre de grossesse et de 16 mg/j pour le 3^e trimestre et la lactation (D-A-CH 2015; Strohm, Bechthold, *et al.* 2016). L'Efsa a considéré qu'il n'y avait pas de données suggérant que la relation entre le besoin en niacine et le besoin en énergie établi chez l'adulte diffère chez la femme enceinte et la femme allaitante. Ainsi, le BNM de 1,3 et la RNP de 1,6 mg EN/MJ s'appliquent aux femmes enceintes ou allaitantes. Du fait de l'augmentation du besoin énergétique lors de la grossesse et de l'allaitement, les RNP exprimées en mg EN/j sont augmentées, pour les femmes enceintes, de 0,5 mg EN/j au 1^{er} trimestre, de 1,7 mg EN/j au 2^e trimestre et de 3,3 mg EN/j au 3^e trimestre et pour les femmes allaitantes, de 3,3 mg EN/j.

Personnes âgées

La région D-A-CH a décliné la valeur de BNM de 1,3 mg/MJ définie pour les adultes aux personnes de plus de 65 ans en prenant en considération le besoin énergétique de cette classe d'âge (D-A-CH 2015; Strohm, Bechthold, *et al.* 2016).

Aucune autre agence ou instituts étudiés ici n'a défini de référence spécifique pour les personnes âgées.

Limite supérieure de sécurité

En 2014, l'Efsa a repris les éléments de risque mentionnés dans son avis de 2006 (Efsa 2006). Elle y avait défini une LSS pour chacune des formes d'apport de la vitamine B3.

Pour les adultes, avaient été définies une LSS de 10 mg/j pour l'acide nicotinique libre et une LSS de 900 mg/j pour le nicotinamide, considérant l'apparition de rougeurs occasionnelles. Ces valeurs ne s'appliquaient pas pour les femmes enceintes ou allaitantes du fait du manque de données satisfaisantes concernant cette population. Ces LSS ont été déclinées pour les enfants et les adolescents à partir du poids corporel de référence de chaque classe d'âge. Les valeurs obtenues sont rapportées dans le Tableau 9 (Efsa 2006).

Tableau 9. LSS pour l'acide nicotinique et le nicotinamide (mg/j) définies par l'Efsa (2006) pour les enfants et les adolescents

Groupes de population	LSS pour l'acide nicotinique (mg/j)	LSS pour le nicotinamide (mg/j)
1-3 ans	2	150
4-6 ans	3	220
7-10 ans	4	350
11-14 ans	6	500
15-17 ans	8	700

Tableau 10. Récapitulatif des références nutritionnelles pour la vitamine B3 (mg EN/j) ¹

	Afssa ^b (2001)	Anses (2016)	D-A-CH ^c (2015)	Efsa (2013)	IOM (1998)	NHMRC (2006)	NCM ^c (2014)	OMS/FAO ^d (2004)	SCF (1993)
Nourrissons									
Age (mois)	[0-12[[0-4[[0-6[[0-6[[0-6[[0-6[
Référence	3*		2*	2 [#]	2*	2*		2*	
Age (mois)			[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[
Référence			5	1,6 ^a	4*	4*	5	4*	1,6 ^a
Enfants									
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-2[[1-4[[1-4[
Référence	6		8	1,6 ^a	6	6	7	6	1,6 ^a
Age (ans)	[4-7[[4-7[[4-7[[4-9[[4-9[[2-6[[4-7[[4-7[
Référence	8		9	1,6 ^a	8	8	9	8	1,6 ^a
Age (ans)	[7-10[[7-10[[7-11[[6-10[[7-10[[7-11[
Référence H	9		11	1,6 ^a			12	12	1,6 ^a
Référence F	9		10	1,6 ^a			12	12	
Adolescents									
Age (ans)	[10-13[[10-13[[11-15[[9-14[[9-14[[10-14[[10-19[[11-15[
Référence H	10		13	1,6 ^a	12	12	15	16	1,6 ^a
Référence F	10		11	1,6 ^a	12	12	14	16	1,6 ^a
Age (ans)	[13-16[[13-15[
Référence H	13		15						
Référence F	11		13						
Age (ans)	[16-20[[15-19[[15-18[[14-19[[14-19[[14-18[[15-18[
Référence H	14		17	1,6 ^a	16	16	19		1,6 ^a
Référence F	11		13	1,6 ^a	14	14	16		1,6 ^a
Adultes									
Age (ans)	≥ 20	≥ 18	[19-25[≥ 18	≥ 19	≥ 19	≥ 18	≥ 19	≥ 18
Référence H	14	1,6 ^a	16	1,6 ^a	16	16	1,6 ^a	16	1,6 ^a
Référence F	11	1,6 ^a	13	1,6 ^a	14	14		14	1,6 ^a
Age (ans)			[25-51[
Référence H			15						
Référence F			12						
Age (ans)			[51-65[
Référence H			15						
Référence F			11						
Femmes enceintes									
Référence	16		14/16 ^e	1,6 ^a	18	18	17	18	1,6 ^a
Femmes allaitantes									
Référence	15		16	1,6 ^a	17	17	20	17	+2
Personnes âgées									
Age (ans)			≥ 65						
Référence H			14						
Référence F			11						

Par défaut, la valeur est une référence nutritionnelle pour la population.

*La valeur est un apport satisfaisant.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (2013d) mais a estimé que l'apport moyen de vitamine B3 par le lait maternel, de 2 mg EN/j était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois.

^a exprimé en mg EN/MJ

^b défini à partir d'une référence nutritionnelle pour la population de 1,2 mg EN/MJ

^c défini à partir d'une référence nutritionnelle pour la population de 1,6 mg EN/MJ

^d estimé à partir d'un besoin minimal d'environ 1,3 mg EN/MJ

^e pour le 2^e et le 3^e trimestre de grossesse, respectivement

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

Pour définir les références nutritionnelles en vitamine B3, les membres du CES retiennent la démarche et les références nutritionnelles de l'Efsa. Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS.

Les RNP exprimées en mg/j sont présentées en annexe pour les nourrissons (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**), les enfants (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**), les adultes (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) et les femmes enceintes et allaitantes (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) respectivement.

Ainsi, sont retenues les références nutritionnelles décrites dans le Tableau 11.

Tableau 11. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine B3 (mg EN/MJ)

Groupes de population	BNM	RNP	AS
Nourrissons de moins de 6 mois			2
Nourrissons de 6 mois et plus	1,3	1,6	
Enfants de 1 à 3 ans	1,3	1,6	
Enfants de 4 à 6 ans	1,3	1,6	
Enfants de 7 à 10 ans	1,3	1,6	
Adolescents de 11 à 14 ans	1,3	1,6	
Adolescents de 15 à 17 ans	1,3	1,6	
Hommes et femmes de 18 ans et plus	1,3	1,6	
Femmes enceintes ou allaitantes	1,3	1,6	

2.2.5 Vitamine B5

Fonctions et sources alimentaires

La vitamine B5 (ou acide pantothénique) joue un rôle structurel essentiel pour la synthèse de la coenzyme A (CoA). Elle est également nécessaire à la synthèse des protéines porteuses d'acyle (ACP, *acyl carrier protein*) et de plusieurs synthases. Elle est ainsi indispensable à la synthèse et au métabolisme des glucides, des acides aminés et des acides gras.

La déficience en vitamine B5 est rare. Les signes de déficience observés chez des sujets recevant des régimes dépourvus en acide pantothénique incluent des changements d'humeur, des troubles du sommeil, des désordres neurologiques, cardiaques et gastro-intestinaux (Efsa 2014g).

L'acide pantothénique est ubiquitaire dans l'alimentation. Parmi les aliments riches en cette vitamine, on compte la viande, le pain, le lait et les produits laitiers (Ciquel 2017).

État des lieux des références nutritionnelles en vitamine B5 fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 12

Population générale adulte

A ce jour, tous les rapports des organismes nationaux et internationaux étudiés dans le présent avis ont conclu que les données étaient insuffisantes pour établir un BNM pour l'acide pantothénique.

En 1993 le SCF a défini un « intervalle d'apports acceptables », fixé à 3-12 mg/j pour les hommes et les femmes adultes à partir des données de consommation (SCF 1993).

L'IOM (1998), l'Afssa (2001), l'OMS et la FAO (2004), le NHMRC (2006) et la région D-A-CH (2015) ont déterminé des valeurs de référence, fondées sur les apports de populations en apparente bonne santé.

Le NCM a considéré que les éléments étaient insuffisants pour retenir une valeur pour toutes les populations (NCM 2014).

En 2014, l'Efsa a estimé qu'il n'y avait pas de biomarqueurs adéquats pour définir un BNM et a proposé un AS de 5 mg/j à partir de la moyenne des consommations observées dans différentes enquêtes nationales réalisées dans l'Union européenne et en l'absence de données suggérant que cet apport pourrait être insuffisant. Cette consommation moyenne varie selon les pays de 3,2 à 5,3 mg/j chez les femmes et est de 4,0 à 6,8 mg/j les hommes de moins de 65 ans (Efsa 2014g).

En 2016, l'Anses a endossé la démarche de l'Efsa fondée sur les apports observés dans une population en apparente bonne santé (Anses 2016). L'Anses a ainsi défini un AS de 5,8 mg/j pour les hommes et 4,7 mg/j pour les femmes, sur la base des apports moyens observés dans l'étude Inca 2 hors compléments alimentaires.

Nourrissons de 0 à 1 an

Le SCF n'a pas défini de référence pour les nourrissons (SCF 1993).

L'IOM a fixé un AS pour les nourrissons de moins de 6 mois à 1,7 mg/j sur la base des quantités d'acide pantothénique apportées par le lait maternel (IOM 1998). Pour les nourrissons de 6 mois et plus, deux méthodes ont été utilisées : une extrapolation ascendante à partir de l'AS défini

pour les nourrissons de moins de 6 mois qui aboutissait à une valeur de 2,2 mg/j et une extrapolation descendante de l'AS défini pour les adultes en utilisant un ajustement allométrique, qui aboutissait à une valeur de 1,4 mg/j. L'AS retenu (1,8 mg/j) a été obtenu par calcul de la moyenne de ces deux valeurs.

L'Afssa (2001) a défini un AS pour les nourrissons de moins de 1 an à partir des quantités d'acide pantothénique apportées par le lait maternel (2 mg/j).

L'OMS et la FAO ont fixé un AS pour les nourrissons de moins de 6 mois à partir des quantités d'acide pantothénique apportées par le lait maternel, soit 1,7 mg/j. L'AS pour les nourrissons de 6 mois et plus (1,8 mg/j) a été obtenu par extrapolation de cette valeur en prenant en compte la croissance et le poids corporel (WHO/FAO 2004).

Le NHMRC a suivi la même méthode que l'OMS et la FAO et fixé un AS de 1,7 mg/j pour les nourrissons de moins de 6 mois et de 2,2 mg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus (NHMRC 2006).

En 2013, l'Efsa n'a pas défini d'AS mais a considéré que l'apport moyen de 2 mg/j d'acide pantothénique par le lait maternel était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois (Efsa 2013d). L'AS pour les nourrissons de 6 mois et plus (3 mg/j) a été obtenu par extrapolation de cette valeur en utilisant un ajustement allométrique et les poids corporels de référence pour chaque classe d'âge (Efsa 2014g).

La région D-A-CH a suivi la même méthode que l'OMS, fixant un AS à 2 mg/j pour les nourrissons de moins de 4 mois et à 3 mg/j pour les nourrissons de 4 mois et plus (D-A-CH 2015).

Enfants et adolescents

Le SCF n'a pas défini de référence pour les enfants (SCF 1993).

L'IOM a fixé un AS pour les enfants et les adolescents par extrapolation de l'AS défini pour les adultes en utilisant un ajustement allométrique avec prise en compte d'un facteur de croissance pour chaque classe d'âge. Ces valeurs extrapolées étaient cohérentes avec les apports observés dans ces groupes et avec les apports associés aux concentrations d'acide pantothénique plasmatiques et urinaires considérées comme satisfaisantes (IOM 1998).

L'Afssa a extrapolé l'AS défini pour l'adulte aux enfants en ajustant sur le besoin énergétique, du fait du rôle joué par cette vitamine dans le métabolisme énergétique (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO ont défini des AS pour les enfants et les adolescents allant de 2 à 5 mg/j selon les classes d'âge (WHO/FAO 2004).

Le NHMRC et l'Efsa ont fixé des AS pour les enfants et les adolescents à partir des données de consommation pour chaque classe d'âge (Efsa 2014g; NHMRC 2006).

La région D-A-CH a dérivé des AS pour les enfants et les adolescents par interpolation à partir des AS définis pour les nourrissons et ceux définis pour les adultes (D-A-CH 2015).

Femmes enceintes ou allaitantes

Le SCF a considéré qu'aucun élément ne suggérait que les femmes enceintes ou allaitantes avaient un besoin spécifique. Ainsi, l'intervalle d'apport acceptable défini pour les adultes s'applique également aux femmes enceintes ou allaitantes (SCF 1993).

L'IOM (1998) ainsi que l'OMS et la FAO (2004) ont utilisé une étude montrant une concentration sanguine d'acide pantothénique plus faible chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes mais des niveaux d'excrétion urinaire identiques (Song, Wyse et Hansen 1985)

pour fixer un AS pour les femmes enceintes plus élevé que celui des femmes non enceintes, à partir des apports observés (6 mg/j).

L'Afssa (2001), le NHMRC (2006), l'Efsa (2014g) et le D-A-CH (2015) ont considéré qu'aucune donnée ne montrait un besoin augmenté chez la femme enceinte.

Pour la femme allaitante, une augmentation du besoin de 2 mg/j a été proposé par l'IOM (1998), l'Afssa (2001), l'OMS et la FAO (2004), le NHMRC (2006) et l'Efsa (2014g) afin de couvrir la quantité d'acide pantothénique sécrétée dans le lait.

La région D-A-CH a considéré que l'AS défini pour les adultes était suffisant pour couvrir les besoins de la femme durant la lactation (D-A-CH 2015).

Personnes âgées

Aucune agence nationale ou internationale étudiée ici n'a, à ce jour, défini de référence spécifique pour les personnes âgées.

Limite supérieure de sécurité

En 2014, l'Efsa a repris les éléments de risque mentionnés dans son avis de 2006 (Efsa 2006). Elle y avait considéré que la toxicité de l'acide pantothénique était faible. Une LSS n'avait pas pu être fixée mais certaines études cliniques utilisant des fortes doses d'acide pantothénique (jusqu'à 2 g/j) indiquaient que les apports considérablement plus élevés que les apports observés ne présentaient pas de risque pour la santé pour la population générale adulte (Efsa 2006).

Tableau 12. Récapitulatif des références nutritionnelles pour la vitamine B5 (mg/j) ¹

	Afssa* (2001)	Anses* (2016)	D-A-CH* (2015)	Efsa* (2014)	IOM* (1998)	NHMRC* (2006)	OMS/FAO* (2004)	SCF (1993)
Nourrissons								
Age (mois)	[0-12[[0-4[[0-6[2 [#]	[0-6[[0-6[[0-6[
Référence	2		2		1,7	1,7	1,7	
Age (mois)			[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[[*]	[6-12[
Référence			3	3	1,8	2,2	1,8	
Enfants								
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[
Référence	2,5		4	4	2	3,5	2	
Age (ans)	[4-7[[4-7[[4-11[[4-9[[4-9[[4-7[
Référence	3		4	4	3	4	3	
Age (ans)	[7-10[[7-10[[7-10[
Référence	3,5		5				4	
Adolescents								
Age (ans)	[10-13[[10-13[[11-18[[9-14[[9-14[[10-19[
Référence H	4		5	5	4	5	5	
Référence F	4		5	5	4	4	5	
Age (ans)	[13-16[[13-15[[14-19[[14-19[
Référence H	4,5		6		5	6		
Référence F	4,5		6		5	4		
Age (ans)	[16-20[[15-19[
Référence H/F	5		6					
Adultes								
Age (ans)	≥ 20	≥ 18	≥ 19	≥ 18	≥ 19	≥ 19	≥ 19	≥ 18
Référence H	5	5,8	6	5	5	6	5	3-12 ^a
Référence F	5	4,7	6	5	5	4	5	3-12 ^a
Femmes enceintes								
Référence	5		6	5	6	5	6	3-12 ^a
Femmes allaitantes								
Référence	7		6	7	7	6	7	3-12 ^a

Par défaut, la valeur est une référence nutritionnelle pour la population.

*La valeur est un apport satisfaisant.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (2013d) mais a estimé que l'apport moyen de vitamine B5 par le lait maternel, de 2 mg EN/j était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois.

^a Il s'agit d'un intervalle acceptable d'apports.

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

Pour définir les références nutritionnelles en vitamine B5, les membres du CES retiennent la démarche de l'Efsa se fondant sur les apports observés. Ainsi, un apport satisfaisant est défini à partir de la valeur moyenne de la consommation de la population française hors compléments alimentaires (étude Inca 3). En ce qui concerne les nourrissons de moins de 6 mois, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa (2 mg/j) peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS (Efsa 2014g). Tout comme l'Efsa, les membres du CES considèrent que le besoin des femmes n'est pas augmenté lors de la grossesse et qu'il est augmenté de 2 mg/j pendant l'allaitement.

Ainsi, sont retenues les références nutritionnelles décrites dans le Tableau 13.

Tableau 13. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine B5 (mg/j)

Groupes de population	AS
Nourrissons de moins de 6 mois	2
Nourrissons de 6 mois et plus	3
Enfants de 1 à 3 ans	4
Enfants de 4 à 6 ans	4,5
Enfants de 7 à 10 ans	5
Adolescents de 11 à 14 ans	6
Adolescents de 15 à 17 ans	6
Adolescentes de 15 à 17 ans	5
Hommes de 18 ans et plus	6
Femmes de 18 ans et plus	5
Femmes enceintes	5
Femmes allaitantes	7

2.2.6 Vitamine B6

Fonctions et sources alimentaires

La vitamine B6 comprend six composés : le pyridoxal (PL), la pyridoxine (PN), la pyridoxamine (PM) et leur dérivé 5-phosphate respectif : phosphate de pyridoxal (PLP), phosphate de pyridoxine (PNP) et phosphate de pyridoxamine (PMP). Dans les tissus animaux, on trouve surtout le PLP et le PMP tandis que dans les tissus végétaux on trouve surtout la PN et la PNP. Le PLP est la coenzyme d'une centaine d'enzymes impliquées dans le métabolisme des acides aminés. Le PLP est aussi un cofacteur des décarboxylases impliquées dans la synthèse des neurotransmetteurs (Anses 2016).

Une déficience en vitamine B6 entraîne l'apparition d'une anémie microcytaire hypochrome, de convulsions liées à un déficit de la synthèse d'acide gama-isobutyrique et des symptômes cutanés (eczéma, dermatite seborrhéique) (Efsa 2016d).

Les aliments riches en vitamine B6 incluent des sources végétales (céréales sous toutes leur formes, légumes amylicés, produits dérivés du soja, fruits autres qu'agrumes) et animales (foie de bœuf, de veau, de porc et de volailles, poisson) (Ciquial 2017).

État des lieux des références nutritionnelles en vitamine B6 fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 15.

Population générale adulte

En 1993, le SCF a considéré que le besoin en vitamine B6 était dépendant des apports en protéines. En s'appuyant sur un apport protéique moyen de 15 % de l'apport énergétique, le SCF a établi un BNM de 1,3 mg/j et une RNP de 1,5 mg/j pour les hommes, ainsi qu'un BNM de 1,0 mg/j et une RNP de 1,1 mg/j pour les femmes (SCF 1993).

L'IOM a fixé le BNM sur la base d'études de déplétion-réplétion fournissant des apports de 0,6 à 1,0 mg/j ou autour de 0,01 mg/g de protéines. Ces apports permettent de maintenir une concentration plasmatique en PLP au moins égale à 20 nmol/L, considérant que les études ne rapportent pas d'effet clinique délétère pour des concentrations inférieures à 15 nmol/L (0,5 mg/L) (IOM 1998).

En 2001, l'Afssa s'est appuyée sur la concentration plasmatique du PLP qui apparaît comme le meilleur indicateur du statut en vitamine B6. Elle a retenu un seuil de concentration plasmatique de 30 nmol/L correspondant à un risque extrêmement faible de présenter une carence (Afssa 2001). A partir des données d'un sous-échantillon de l'étude SU.VI.MAX (1998), une référence nutritionnelle de 1,8 mg/j pour les hommes et 1,5 mg/j pour les femmes a été calculée à partir des apports permettant d'atteindre ce seuil de 30 nmol/L en tenant compte de la variabilité du besoin (Afssa 2001).

Les valeurs proposées par l'OMS et la FAO, le NHMRC et le NCM s'appuient également sur ces résultats (NCM 2014; WHO/FAO 2004; NHMRC 2006).

Le NCM a établi une RNP de 1,6 mg/j pour les hommes et 1,2 mg/j pour les femmes de plus de 31 ans, en considérant des apports en protéines de 15 % de l'apport énergétique (NCM 2014).

La région D-A-CH a considéré la quantité d'apport nécessaire à une concentration en PLP supérieure à 30 nmol/L. Plusieurs études de bilan ont mis en avant un BNM de 1,2 mg/j chez la femme, soit une RNP de 1,4 mg/j en prenant en compte un coefficient de variation de 10 %. Par

manque de données chez l'homme, les valeurs chez la femme ont été extrapolées en supposant que le besoin en vitamine B6 est dépendant de la masse corporelle métaboliquement active. Ainsi, un besoin moyen de 1,4 mg/j a été défini pour les hommes en tenant compte de l'ajustement allométrique, soit une RNP de 1,6 mg/j en considérant un coefficient de variation de 10 % (D-A-CH 2019a).

Pour la femme adulte, l'Efsa a fixé un BNM sur la base d'études de déplétion-réplétion montrant qu'un apport de 1,3 mg/j permettait de maintenir une concentration plasmatique en PLP adéquate. Ces résultats sont également retrouvés dans des études transversales. La RNP a été fixée à 1,6 mg/j en considérant un coefficient de variation de 10 %. Pour l'homme adulte, étant donné l'absence de données, l'Efsa a utilisé un ajustement allométrique. Après arrondi, le BNM est établi à 1,5 mg/j et la RNP à 1,7 mg/j en considérant un coefficient de variation de 10 % (Efsa 2016d).

En 2016, l'Anses a décidé de conserver les valeurs définies par l'Afssa en 2001 (Anses 2016), les valeurs de l'Efsa n'étant pas encore disponibles.

Nourrissons de 0 à 1 an

Le SCF a établi une RNP de 15 µg/g de protéines en prenant en compte les besoins énergétiques et un apport en protéines équivalent à 15 % de l'apport énergétique. La RNP est donc de 0,4 mg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus (SCF 1993).

L'IOM a établi un AS de 0,1 mg/j pour les nourrissons de moins de 6 mois, en considérant un contenu en vitamine B6 dans le lait maternel de 0,13 mg/L et une consommation journalière moyenne de 0,78 L/j (IOM 1998). Pour les nourrissons âgés de 6 mois et plus, un AS de 0,3 mg/j a été établi comme étant la moyenne entre la valeur de 0,2 mg/j obtenue par extrapolation de l'AS chez les nourrissons de moins de 6 mois (0,1 mg/j) et de la valeur de 0,4 mg/j obtenue par extrapolation du BNM pour l'adulte (IOM 1998).

L'Afssa a également établi une référence nutritionnelle de 0,3 mg/j pour les nourrissons de moins de 1 an (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO et le NHMRC ont établi une RNP de 0,1 mg/j pour les nourrissons allaités de moins de 6 mois en se basant sur une concentration en vitamine B6 dans le lait de 0,12 à 0,13 mg/L. Pour les nourrissons âgés de 6 mois et plus, une RNP de 0,3 mg/j a été établie (WHO/FAO 2004; NHMRC 2006).

Le NCM a noté que les symptômes de carence, tels que des convulsions, ont été observés chez des enfants consommant des préparations infantiles contenant 0,06 mg/L de vitamine B6. En l'absence de données scientifiques, ils ont établi, pour les nourrissons de 6 mois et plus, une RNP de 0,4 mg/j fondée sur la valeur chez l'adulte (NCM 2014).

La région D-A-CH a établi une référence nutritionnelle de 0,3 mg/j pour les nourrissons de plus de 4 mois (D-A-CH 2019a).

L'Efsa a considéré que l'apport en vitamine B6 provenant du lait maternel est de 0,125 mg/L et que la production journalière de lait est de 0,80 L/j soit un apport de 0,1 mg/j (Efsa 2016d). Afin d'établir l'AS pour les nourrissons âgés de 6 mois et plus, un ajustement allométrique a été appliqué, en considérant que les besoins en vitamine B6 sont liés à la masse corporelle métaboliquement active. Les moyennes des médianes de « poids-pour-l'âge » chez les nourrissons âgés de 3 mois (6,1 kg) et de 9 mois (8,6 kg) des courbes de l'OMS ont été utilisées. Une valeur de 0,13 mg/j a été calculée pour les garçons et les filles (Efsa 2016d). L'Efsa a également calculé le BNM des nourrissons en effectuant un ajustement allométrique des valeurs adultes donnant une valeur de 0,48 mg/j. Considérant les limites des études évaluant les

apports en lait maternel et le fait que les nourrissons de 6 mois et plus consomment également des aliments enrichis, l'Efsa a établi le BNM comme étant la moyenne des deux résultats soit 0,3 mg/j (Efsa 2016d).

Enfants et adolescents

Le SCF a établi une RNP de 15 µg/g de protéines en prenant en compte les besoins énergétiques et un apport en protéines équivalent à 15 % de l'apport énergétique, soit une RNP allant de 0,7 mg/j à 1,1 mg/j selon les classes d'âge (SCF 1993).

L'IOM et le NHMRC ont extrapolé le BNM pour les adultes aux enfants et adolescents et établi une RNP en considérant un coefficient de variation de 10 % (IOM 1998; NHMRC 2006). L'IOM a étudié les apports protéiques chez l'enfant obtenu par le biais de la troisième étude NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*), cependant les valeurs obtenues étaient considérées comme étant trop élevées (NHANES III 1988–1994). De plus, aucune étude scientifique n'a suggéré que les besoins en vitamine B6 étaient dépendants des apports protéiques comme c'est le cas pour les adultes (IOM 1998). La RNP a été définie entre 0,5 mg/j et 1,3 mg/j selon les classes d'âge (IOM 1998; NHMRC 2006).

Compte tenu du manque de données chez les enfants et les adolescents, l'Afssa a défini une RNP en fonction de l'âge et du sexe en se basant sur les valeurs chez l'adulte ajustées sur la taille au carré, représentative de la masse maigre (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO se sont appuyés sur une étude conduite chez 198 enfants en bonne santé âgés de 2 mois à 11 ans pour développer une RNP allant de 0,5 mg/j à 1,3 mg/j selon les classes d'âge (WHO/FAO 2004).

Le NCM a dérivé la RNP chez les enfants et adolescents, à partir des valeurs établies chez l'adulte (NCM 2014).

La région D-A-CH a établi une référence nutritionnelle de 0,6 mg/j à 1,6 mg/j selon les classes d'âge (D-A-CH 2019a).

L'Efsa a développé un BNM en extrapolant les valeurs chez l'adulte et en utilisant un ajustement allométrique avec prise en compte d'un facteur de croissance spécifique de chaque classe d'âge. L'Efsa a utilisé les poids médians selon les classes d'âge correspondant à un IMC de 22 kg/m². Un coefficient de variation de 10 % a été pris en compte pour établir la RNP. La RNP varie de 0,6 mg/j à 1,6 mg/j selon les classes d'âge. (Efsa 2016d).

Femmes enceintes ou allaitantes

L'Afssa a considéré que l'altération des indicateurs du statut vitaminique B6 chez la femme enceinte relevait d'une adaptation métabolique et non d'une détérioration du statut vitaminique. Les besoins étant accrus durant le 3^e trimestre de grossesse, un apport supplémentaire de 0,5 mg/j devait couvrir les besoins pendant la grossesse (Afssa 2001). Chez la femme allaitante, l'Afssa a considéré que la teneur du lait maternel reflétait le statut vitaminique de la mère. Un apport supplémentaire de 0,5 mg/j a été conseillé pendant l'allaitement (Afssa 2001).

L'OMS, la FAO et le NHMRC ont également souligné une diminution des marqueurs du statut en vitamine B6 durant le dernier trimestre de grossesse, pouvant correspondre à un changement physiologique normal. Une augmentation de la RNP de 0,5 mg/j a donc été proposée (WHO/FAO 2004; NHMRC 2006). Durant l'allaitement, afin de compenser les transferts de vitamine B6 dans le lait maternel, la RNP est augmentée de 0,7 mg/j (WHO/FAO 2004; NHMRC 2006).

En se fondant sur une augmentation des besoins énergétiques durant les deux derniers trimestres de grossesse, le NCM a recommandé une augmentation des apports de 0,2 mg/j pendant la grossesse (NCM 2014). Durant l'allaitement, une augmentation des apports de 0,3 mg/j a été recommandée pour couvrir la sécrétion de vitamine B6 dans le lait maternel (NCM 2014).

La région D-A-CH a considéré la baisse du statut en vitamine B6 durant le dernier trimestre de grossesse et a proposé une augmentation de la RNP de 0,4 mg/j à partir du quatrième mois de grossesse (D-A-CH 2019a).

L'Efsa a également proposé une augmentation du BNM de 0,2 mg/j en considérant une prise de poids moyenne pendant la grossesse de 12 kg, le contenu moyen dans les tissus humains en vitamine B6 (15 nmol/g) et la biodisponibilité de la vitamine B6 dans une alimentation diversifiée (75 %). En considérant un coefficient de variation de 10 %, la RNP proposée est de 1,8 mg/j (Efsa 2016d). Durant l'allaitement, l'Efsa a estimé que le transfert de vitamine B6 dans le lait est de 0,125 mg/L et la quantité de lait produite est de 0,8 L/j (Efsa 2016d). L'Efsa a proposé d'augmenter le BNM de 0,13 mg/j en estimant une biodisponibilité de 75 %. En considérant un coefficient de variation de 10 %, la RNP est de 1,7 mg/j pour les femmes pratiquant un allaitement exclusif (Efsa 2016d).

Personnes âgées

Le SCF n'a pas établi de valeurs spécifiques pour les personnes âgées (SCF 1993).

L'Afssa a augmenté la référence nutritionnelle pour les personnes âgées à 2,2 mg/j sur la base d'études évaluant les liens entre la concentration plasmatique du PLP et la restauration de deux indicateurs de l'immunité (sécrétion d'interleukine 2 et prolifération des lymphocytes) en réponse à différents niveaux d'apports (Afssa 2001).

L'IOM, l'OMS et la FAO, ainsi que le NHMRC ont augmenté la RNP à 1,7 mg/j pour les hommes et 1,5 mg/j pour les femmes de plus de 51 ans en s'appuyant sur une étude de déplétion-réplétion et sur une étude explorant la relation entre l'homocystéinémie, l'apport de vitamine B6 et la concentration plasmatique en PLP (IOM 1998; NHMRC 2006; WHO/FAO 2004).

La région D-A-CH a conservé la RNP adulte pour les hommes et les femmes de plus de 65 ans (D-A-CH 2019a).

L'Efsa a conservé la RNP pour les adultes (Efsa 2016d).

Limite supérieure de sécurité

Concernant la LSS, compte tenu des données disponibles, l'Efsa a proposé une limite maximale de consommation de vitamine B6 pour les adultes de 25 mg/j en considérant la survenue de neuropathies périphériques réversibles. Cette LSS s'applique également aux femmes enceintes ou allaitantes et a été extrapolée à 5 mg/j pour les enfants de 1 à 3 ans et jusqu'à 20 mg/j pour les adolescents de 15 à 17 ans (EFSA 2006). Les valeurs des LSS sont indiquées dans le Tableau 14.

Tableau 14. LSS pour la vitamine B6 définies par l'Efsa (2006) pour les enfants et les adolescents

Groupes de population	LSS pour la vitamine B6 (mg/j)
1-3 ans	5
4-6 ans	7
7-10 ans	10
11-14 ans	15
15-17 ans	20

Tableau 15. Récapitulatif des références nutritionnelles pour la vitamine B6 (mg/j) ¹

	Afssa (2001)	Anses (2016)	D-A-CH (2019)	Efsa (2016)	IOM (1998)	NHMRC (2006)	NCM (2014)	OMS/FAO (2004)	SCF (1993)
Nourrissons									
Age (mois)	[0-12[[0-4[[0-6[[0-6[[0-6[[0-6[
Référence	0,3		0,1	0,1 [#]	0,1*	0,1*		0,1	
Age (mois)			[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[[*]	[6-12[[6-12[[6-12[
Référence			0,3	0,3	0,3*	0,3*	0,4*	0,3*	0,4
Enfants									
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-2[[1-4[[1-4[
Référence	0,6		0,6	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5	0,7
Age (ans)	[4-7[[4-7[[4-7[[4-9[[4-9[[2-6[[4-7[[4-7[
Référence	0,8		0,7	0,7	0,6	0,6	0,7	0,6	0,9
Age (ans)	[7-10[[7-10[[7-11[[6-10[[7-10[[7-11[
Référence H/F	1,0		1,0	1,0			1,0	1,0	1,1
Adolescents									
Age (ans)	[10-13[[10-13[[11-15[[9-14[[9-14[[10-14[[10-19[[11-15[
Référence H/F	1,3		1,2	1,4	1,0	1,0			
Référence H							1,3	1,3	1,3
Référence F							1,1	1,2	1,1
Age (ans)	[13-16[[13-15[
Référence H	1,6		1,5						
Référence F	1,5		1,4						
Age (ans)	[16-20[[15-19[[15-18[[14-19[[14-19[[14-18[[15-18[
Référence H	1,8		1,6	1,7	1,3	1,3	1,6		1,5
Référence F	1,5		1,4	1,6	1,2	1,2	1,3		1,1
Adultes									
Age (ans)	[20-75[≥ 18	[19-65[≥ 18	[19-51[[19-51[[18-31[[18-51[≥ 18
Référence H/F					1,3	1,3		1,3	
Référence H	1,8	1,8	1,6	1,7			1,6		1,5
Référence F	1,5	1,5	1,4	1,6			1,3		1,1
Age (ans)							≥ 31		
Référence H							1,6		
Référence F							1,2		
Femmes enceintes									
Référence	2,0		1,5/1,8 ^a	1,8	1,9	1,9	1,5	1,9	1,3
Femmes allaitantes									
Référence	2,0		1,6	1,7	2,0	2,0	1,6	2,0	1,4
Personnes âgées									
Age (ans)	≥ 75		≥ 65		≥ 51	≥ 51		≥ 51	
Référence H	2,2		1,6		1,7	1,7		1,7	
Référence F	2,2		1,4		1,5	1,5		1,5	

Par défaut, la valeur est une Référence nutritionnelle pour la population.

*La valeur est un apport satisfaisant.

[#] Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (2013d) mais a estimé que l'apport moyen en vitamine B6 par le lait maternel, de 0,1 mg/j était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois.

^apour le 1^{er} trimestre et les 2^e et 3^e trimestres de grossesse, respectivement

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

Les membres du CES retiennent la démarche et les RNP de l'Efsa pour définir les références nutritionnelles en vitamine B6. En ce qui concerne les nourrissons de moins de 6 mois, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS.

Ainsi, sont retenues les références nutritionnelles décrites dans le Tableau 16.

Tableau 16. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine B6 (mg/j)

Groupes de population	BNM	RNP	AS
Nourrissons de moins de 6 mois			0,1
Nourrissons de 6 mois et plus			0,3
Enfants de 1 à 3 ans	0,5	0,6	
Enfants de 4 à 6 ans	0,6	0,7	
Enfants de 7 à 10 ans	0,9	1,0	
Adolescents de 11 à 14 ans	1,2	1,4	
Adolescents de 15 à 17 ans	1,5	1,7	
Adolescentes de 15 à 17 ans	1,3	1,6	
Hommes de 18 ans et plus	1,5	1,7	
Femmes de 18 ans et plus	1,3	1,6	
Femmes enceintes	1,5	1,8	
Femmes allaitantes	1,4	1,7	

2.2.7 Vitamine B8

Fonctions et sources alimentaires

La vitamine B8 (ou biotine) est un cofacteur de plusieurs carboxylases impliquées dans la synthèse des acides gras, la néoglucogenèse et le catabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée. Dans les tissus humains, comme dans l'alimentation, la vitamine B8 peut se trouver soit sous forme libre, soit sous forme liée à des protéines.

L'absorption intestinale de biotine est caractérisée par un mécanisme saturable et par une diffusion passive. L'Homme ne peut pas synthétiser la biotine. En revanche, le microbiote intestinal en produit de larges quantités (SCF 2001a) sans que l'on sache si cette synthèse peut contribuer à couvrir les besoins en biotine.

La déficience en vitamine B8 est rare et se caractérise par des dermatites, une perte de cheveux, des conjonctivites, une ataxie et un retard de développement chez l'enfant. Des cas ont été observés chez des sujets alimentés longtemps par voie parentérale sans supplémentation de biotine ou chez de forts consommateurs d'œufs crus (Zempleni et Mock 1999). En effet, le blanc d'œuf cru contient de l'avidine qui a une forte affinité pour la biotine et empêche son absorption intestinale (SCF 2001a). Il a été montré dans différentes espèces de rongeurs que la déficience en vitamine B8 pendant la grossesse était tératogène mais aucune donnée n'est disponible chez l'Homme au sujet de malformations fœtales liées à une déficience en vitamine B8.

La table de composition des aliments du Ciqual ne dispose pas des teneurs en vitamine B8 des aliments. Cependant, les principales sources alimentaires rapportées par l'Efsa sont le foie, les œufs cuits les champignons et certains fromages, tandis que des quantités plus faibles sont retrouvées dans la viande maigre, les fruits, céréales et pain (Efsa 2014b).

État des lieux des références nutritionnelles en vitamine B8 fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 17.

Population adulte

Le SCF (1993), l'Afssa (2001), la région D-A-CH (2015), et l'Efsa (2014b) ont construit leur AS pour les adultes à partir des apports observés dans une population considérée comme non déficiente en biotine. En effet, si l'Efsa a reconnu l'existence de biomarqueurs de déplétion en biotine, elle a estimé que les données issues de la population générale sont limitées et que de ce fait, la variabilité de ces biomarqueurs et leur capacité à discriminer les situations d'insuffisance des situations d'apports adéquats ne sont pas connues. Par ailleurs, l'Efsa a considéré que les données de la littérature sur l'effet des apports en biotine sur les paramètres de santé sont insuffisantes pour définir une référence nutritionnelle. La région D-A-CH a défini un intervalle d'apport acceptable assez large, fondé sur les données d'apport, identique pour les hommes et les femmes.

L'IOM (1998), l'OMS et la FAO (2004) et le NHMRC (2006) ont proposé un AS pour les adultes par extrapolation de l'AS défini sur la base des apports en biotine des nourrissons allaités, en utilisant un ajustement allométrique. Le NHMRC a proposé un AS différent pour les hommes et les femmes selon les poids de référence de chaque population.

Le NCM a estimé que les données sont insuffisantes pour définir une référence nutritionnelle, et ce, pour toutes les populations (NCM 2014).

En 2016, l'Anses n'a pas actualisé la référence nutritionnelle de la vitamine B8 pour les adultes (Anses 2016).

Nourrissons de 0 à 1 an

Le SCF (1993) n'a pas défini de référence nutritionnelle pour les nourrissons.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'IOM a fixé un AS à 5 µg/j sur la base des estimations d'apport de biotine par le lait maternel chez les nourrissons exclusivement allaités. Pour les nourrissons de 6 mois et plus, l'IOM a extrapolé un AS à 6 µg/j à partir de la valeur définie pour les nourrissons de moins de 6 mois, en utilisant un ajustement allométrique et les poids de référence pour ces deux classes d'âge (IOM 1998).

L'Afssa a fixé un AS à 6 µg/j pour les nourrissons de moins de 1 an à partir des estimations d'apport de biotine par le lait maternel chez les nourrissons exclusivement allaités (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO (2004) puis le NHMRC (2006) ont adopté les valeurs de l'IOM (1998).

La région D-A-CH (2015) a également défini un AS à 5 µg/j à partir des estimations d'apport de biotine par le lait maternel pour les nourrissons de moins de 4 mois. Pour les nourrissons de 4 mois et plus, elle a défini un intervalle d'apport acceptable allant de 5 à 10 µg/j.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (Efsa 2013d) mais a estimé que l'apport moyen de biotine par le lait maternel, de 4 µg/j, est satisfaisant pour la majorité des nourrissons. Pour les nourrissons de 6 mois et plus, elle a extrapolé un AS à partir de cette valeur de 4 µg/j, en utilisant un ajustement allométrique et les poids de référence pour ces deux classes d'âge.

Enfants et adolescents

Le SCF (1993) n'a pas défini de référence nutritionnelle pour les enfants et les adolescents.

L'IOM (1998) a défini des AS pour les enfants et les adolescents par extrapolation de la valeur définie pour les nourrissons avec un ajustement allométrique. Ces valeurs vont de 8 à 25 µg/j selon les classes d'âge.

L'Afssa (2001) a extrapolé des AS, allant de 12 à 50 µg/j selon les classes d'âge, pour les enfants et adolescents à partir de la référence définie pour les adultes en utilisant la taille au carré, considérée comme représentative de la masse maigre.

L'OMS et la FAO (2004) ont extrapolé des valeurs pour les enfants et les adolescents à partir de la valeur définie pour les adultes en utilisant un ajustement allométrique. Ces valeurs vont de 8 à 25 µg/j selon les classes d'âge.

Le NHMRC (2006) a défini des AS pour les enfants et les adolescents par extrapolation de la valeur définie pour les nourrissons avec un ajustement allométrique. Ces valeurs vont de 8 à 30 µg/j selon les classes d'âge et le sexe.

L'Efsa a fondé les AS pour les enfants et adolescents sur les apports observés dans les différentes classes d'âge considérées (Efsa 2014b). Ces valeurs vont de 20 à 35 µg/j selon les classes.

La région D-A-CH (2015) a défini des intervalles d'apport acceptable assez larges pour les enfants et les adolescents. Ces intervalles s'étendent de 10-15 µg/j à 30-60 µg/j selon les classes d'âge.

Femmes enceintes ou allaitantes

L'Afssa, l'Efsa, l'IOM, la région D-A-CH, l'OMS/FAO ont jugé les données chez la femme enceinte insuffisantes pour définir une référence spécifique pour cette population (Afssa 2001; Efsa 2014b; IOM 1998; D-A-CH 2015; WHO/FAO 2004). Les valeurs définies pour les adultes s'appliquent donc aux femmes enceintes.

Le NHMRC a estimé que plus de preuves étaient nécessaires pour évaluer si les concentrations plasmatiques basses de biotine et de ses métabolites parfois observées pendant la grossesse étaient une conséquence naturelle de l'hémodilution ou indiquaient un apport insuffisant (NHMRC 2006). Le NHMRC a donc fixé un AS légèrement supérieur pour la femme enceinte du fait de l'augmentation du poids corporel associée aux tissus placentaires et fœtaux. L'AS s'élève ainsi à 30 µg/j (NHMRC 2006). Un apport supplémentaire de 5 µg/j a été proposé par l'Efsa, l'IOM, l'Afssa, l'OMS/FAO et le NHMRC pour la femme allaitante pour couvrir les pertes en biotine du fait de l'allaitement (Efsa 2014b; NHMRC 2006; IOM 1998; Afssa 2001; WHO/FAO 2004).

Le SCF (1993) et la région D-A-CH (2015) ont extrapolé aux femmes enceintes ou allaitantes les références définies pour la femme adulte non enceinte et non allaitante.

Personnes âgées

L'Afssa a défini un AS de 60 µg/j pour les personnes âgées de 75 ans ou plus (Afssa 2001).

Aucune référence spécifique n'a été définie pour les personnes âgées par les autres organismes étudiés dans le présent rapport.

Limite supérieure de sécurité

En 2014, l'Efsa a repris les éléments de risque mentionnés dans son avis de 2006. Elle y avait considéré que les données étaient insuffisantes pour établir une LSS pour la biotine (Efsa 2006). Le risque de toxicité pour l'Homme lié à la consommation alimentaire habituelle de biotine était considéré comme faible au regard des données disponibles. Aucun élément n'était disponible pour conclure sur les risques liés aux apports plus élevés.

Tableau 17. Récapitulatif des références nutritionnelles pour la vitamine B8 ($\mu\text{g}/\text{j}$)¹

	Afssa* (2001)	D-A-CH ^a (2015)	Efsa* (2014)	IOM* (1998)	NHMRC* (2006)	OMS/FAO* (2004)	SCF ^a (1993)
Nourrissons							
Age (mois)	[0-12[[0-4[[0-6[[0-6[[0-6[[0-6[
Référence	6	5*	4 [#]	5	5	5	
Age (mois)		[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[
Référence		5-10	6	6	6	6	
Enfants							
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[
Référence	12	10-15	20	8	8	8	
Age (ans)	[4-7[[4-7[[4-11[[4-9[[4-9[[4-7[
Référence	20	10-15	25	12	12	12	
Age (ans)	[7-10[[7-10[[7-10[
Référence	25	15-20				20	
Adolescents							
Age (ans)	[10-13[[10-13[[11-18[[9-14[[9-14[[10-19[
Référence H/F	35	20-30	35	20	20	25	
Age (ans)	[13-16[[12-15[[14-19[[14-19[
Référence H	45	25-35		25	30		
Référence F	45	25-35		25	25		
Age (ans)	[16-20[[15-19[
Référence H/F	50	30-60					
Adultes							
Age (ans)	[20-75[≥ 19	≥ 18	≥ 19	≥ 19	≥ 19	≥ 18
Référence H	50	30-60	40	30	30	30	15-100
Référence F	50	30-60	40	30	25	30	15-100
Femmes enceintes							
Référence	50	30-60	40	30	30	30	15-100
Femmes allaitantes							
Référence	55	30-60	45	35	35	35	15-100
Personnes âgées							
	≥ 75						
Référence H/F	60						

Par défaut, la valeur est une référence nutritionnelle pour la population.

*La valeur est un apport satisfaisant.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (2013d) mais a estimé que l'apport moyen de biotine par le lait maternel, de 4 $\mu\text{g}/\text{j}$, était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois.

^a Ces valeurs correspondent à un intervalle d'apport acceptable.

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

Pour définir les références nutritionnelles pour la vitamine B8, les membres du CES retiennent la démarche de l'Efsa se fondant sur les apports observés dans une population saine. Ne disposant pas de données d'apport spécifiques issues de la population française, les membres du CES retiennent celles recueillies par l'Efsa dans plusieurs pays européens pour les différentes classes d'âge.

En ce qui concerne les nourrissons de moins de 6 mois, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa (4 µg/j) peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS.

Ainsi, sont retenues les références nutritionnelles décrites dans le Tableau 18.

Tableau 18. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine B8 (µg/j)

Groupes de population	AS
Nourrissons de moins de 6 mois	4
Nourrissons de 6 mois et plus	6
Enfants de 1 à 3 ans	20
Enfants de 4 à 6 ans	25
Enfants de 7 à 10 ans	25
Adolescents de 11 à 14 ans	35
Adolescents de 15 à 17 ans	35
Hommes et femmes de 18 ans et plus	40
Femmes enceintes	40
Femmes allaitantes	45

2.2.8 Vitamine B9

Fonctions et sources alimentaires

La vitamine B9 est un terme général regroupant les folates, appelés également tétrahydrofolates (THF) (molécules comprenant d'un à sept résidus glutamates reliés en chaîne au glutamyl constitutif) naturellement présents dans l'alimentation, et l'acide folique (forme oxydée du monoglutamate), qui est la forme synthétique présente dans les aliments enrichis et les compléments alimentaires. L'acide folique est plus stable que les folates et il présente une meilleure biodisponibilité, qui peut atteindre 85 %, tandis que celle des folates naturels est de l'ordre de 50 %. Pour tenir compte de cette différence de biodisponibilité, la notion d'équivalents folates alimentaires (EFA) est utilisée. Ainsi, 1 µg d'EFA équivaut à 1 µg de folates et à 0,6 µg d'acide folique.

La forme métaboliquement active de la vitamine B9 est la forme totalement réduite des folates, appelée tétrahydrofolates (THF). Les THF sont des donneurs de groupements méthyles nécessaires au métabolisme des acides aminés et à la synthèse des acides nucléiques et donc à la division cellulaire. Ainsi, la déficience en folates se manifeste d'abord dans les tissus à renouvellement rapide comme les cellules sanguines. Un des rôles majeurs des folates est la reméthylation de l'homocystéine en méthionine, réaction catalysée par la méthionine synthase et nécessitant la synthèse de 5 méthyl-THF par la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR). Pour cette raison, la concentration en homocystéine est parfois utilisée comme marqueur du statut en folates. Toutefois, il s'agit d'un marqueur non spécifique dans la mesure où la concentration plasmatique en homocystéine dépend également de l'activité d'autres enzymes, elles-mêmes sous la dépendance d'autres vitamines du groupe B (B12, B6, B2). Les concentrations plasmatiques et érythrocytaires en folates constituent d'autres marqueurs du statut de ces derniers.

La déficience en vitamine B9 diminue la vitesse de division de toutes les cellules et notamment des globules rouges dont le renouvellement est rapide. Ainsi, la conséquence première d'une déficience en vitamine B9 est l'anémie mégaloblastique, c'est-à-dire, la production de globules rouges anormalement grands avec des noyaux peu différenciés (Efsa 2014d).

La vitamine B9 est également impliquée dans la prévention des anomalies de fermeture de tube neural. Il s'agit d'un ensemble de malformations congénitales qui résultent d'une fermeture incomplète du tube neural pendant les premières étapes de l'embryogénèse. Bien que les femmes concernées par ces anomalies embryonnaires aient le plus souvent des apports normaux en vitamine B9, leurs concentrations en vitamine B9 dans le sérum et les globules rouges sont faibles. Une supplémentation en acide folique pendant la période préconceptionnelle joue un rôle protecteur bien établi, ce qui a donné lieu à de nombreuses recommandations (Efsa 2014d).

Les aliments riches en vitamine B9 incluent les légumineuses, les légumes à feuilles et le foie. La levure de bière et le germe de blé sont également riches en folates (Ciquel 2017).

État des lieux des références nutritionnelles en vitamine B9 fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 20.

Population générale adulte

Le SCF, à partir d'études de déplétion-réplétion en acide folique, a conclu que le besoin moyen pour un adulte était de 70 µg/j. En considérant que la biodisponibilité de l'acide folique était deux fois plus élevée que celle des folates, le SCF a défini un BNM pour les folates à 140 µg/j et une RNP à 200 µg/j en utilisant un coefficient de variation de 20 % (SCF 1993). Le SCF a également estimé que la supplémentation en acide folique à hauteur de 400 µg/j prévenait les anomalies de fermeture du tube neural et a recommandé de débiter la supplémentation avant la conception.

L'IOM s'est appuyé sur deux marqueurs biologiques, les concentrations plasmatiques de folates et de l'homocystéine, pour fixer un BNM sur la base d'études d'intervention ayant caractérisé la relation entre l'apport en folates et ces marqueurs (IOM 1998). Ce BNM a été fixé à 320 µg/j pour les hommes et les femmes et la RNP à 400 µg/j en tenant compte d'un coefficient de variation du besoin estimé à 10 %. Pour la prévention des anomalies de fermeture du tube neural, l'IOM a recommandé aux femmes en période préconceptionnelle d'avoir un apport supplémentaire de 400 µg/j d'acide folique à l'aide de compléments alimentaires ou d'aliments enrichis.

Cette démarche et les valeurs de référence qui en découlent ont été reprises par l'OMS et la FAO (WHO/FAO 2004) ainsi que le NHMRC (NHMRC 2006).

En 2001, l'Afssa n'a pas fixé de BNM pour les folates mais a proposé un AS, sur la base des données issues de la cohorte SU.VI.MAX montrant que des apports de folates supérieurs ou égaux à 330 µg/j chez les hommes et 276 µg/j chez les femmes étaient associés à une homocystéinémie inférieure à 10 µmol/L (Afssa 2001). Un AS a donc été fixé à 330 µg/j pour les hommes. Pour la population féminine en âge de procréer, l'AS a été majoré de 10 % pour la prévention précoce des anomalies de fermeture du tube neural. L'AS a ainsi été fixé à 300 µg/j.

Le NCM a estimé un BNM de 200 µg/j sur la base d'études montrant qu'un tel niveau d'apport permettait de maintenir la concentration plasmatique en folates au-dessus de 6,8 nmol/L et une homocystéinémie inférieure à 12 µmol/L. La RNP a été fixée à 300 µg/j (NCM 2014). Le NCM a également recommandé aux femmes en âge de procréer de consommer 400 µg/j de folates afin d'avoir un statut en folates adéquat pour prévenir les anomalies de fermeture du tube neural en cas de grossesse non planifiée.

L'Efsa a proposé un BNM pour les folates sur la base d'une étude de déplétion-réplétion (Kauwell *et al.* 2000) montrant qu'un apport de 250 µg EFA/j était suffisant pour maintenir un statut satisfaisant, objectivé par une concentration plasmatique en folates supérieure ou égale à 10 nmol/L chez 50 % des individus (Efsa 2014d). Un coefficient de variation de 15 % a été utilisé pour définir une RNP à 330 µg EFA/j pour les hommes et les femmes. L'Efsa a reconnu l'effet d'une supplémentation quotidienne en acide folique de 400 µg/j durant au moins 1 mois avant la conception et durant le 1^{er} trimestre de grossesse sur la réduction du risque d'anomalie de fermeture de tube neural. L'Efsa a néanmoins considéré que le besoin en folates des femmes ne pouvait être défini à partir de ces données.

La région D-A-CH a considéré les études de bilan qui concluent qu'un apport quotidien de 200 µg EFA était suffisant pour atteindre au moins des concentrations plasmatiques en folates

de 10 nmol/L jugées satisfaisantes et prévenir l'anémie mégaloblastique (D-A-CH 2018b; Krawinkel *et al.* 2014). Considérant que les méthodes de dosages sous-estiment les teneurs en folates des aliments, le BNM a été fixé à 220 µg EFA/j et la RNP à 300 µg EFA/j, sur la base d'un coefficient de variation du besoin de 15 %.

En 2016, l'Anses a endossé les valeurs proposées par l'Efsa pour les hommes et les femmes de plus de 18 ans (Anses 2016). Pour les femmes en période périconceptionnelle (huit semaines avant et huit semaines après la conception), la nécessité d'un apport supplémentaire permettant d'atteindre 400 µg EFA/j, pour réduire le risque d'anomalie de fermeture du tube neural a été reconnue.

Nourrissons de 0 à 1 an

Le SCF (1993) a fixé la RNP pour les nourrissons de 6 mois et plus à 50 µg/j à partir d'une étude montrant que les concentrations plasmatiques en folates de nourrissons étaient maintenues avec un apport quotidien de 3,6 µg/kg de poids corporel d'acide folique (Asfour *et al.* 1977).

L'IOM a fixé un AS pour les nourrissons de moins de 6 mois à 65 µg EFA/j sur la base de la quantité de folates apportée par le lait maternel chez les enfants allaités exclusivement (IOM 1998). Pour les nourrissons de 6 mois et plus, un AS de 80 µg EFA/j a été défini par extrapolation de l'AS pour les nourrissons de moins de 6 mois en utilisant un ajustement allométrique avec prise en compte d'un facteur de croissance. L'IOM a également réalisé une extrapolation à partir du BNM défini pour les adultes, en utilisant un ajustement allométrique avec prise en compte d'un facteur de croissance. Cette extrapolation a abouti à des résultats similaires. Ces valeurs d'AS sont confortées par cinq études évaluant les apports et le statut en folates d'enfants allaités ou nourris avec des préparations infantiles.

En se fondant en partie sur les valeurs définies par l'IOM, l'OMS et la FAO ont fixé une RNP pour le nourrisson de moins de 1 an, s'élevant à 80 µg EFA/j (WHO/FAO 2004).

Le NHMRC a adopté les AS déterminés par l'IOM pour les nourrissons de moins de 6 mois et les nourrissons de 6 mois et plus (NHMRC 2006).

L'Afssa a fixé un AS pour les nourrissons de moins de 1 an à 70 µg/j à partir de la quantité de folates apportée par le lait maternel chez les enfants exclusivement allaités (Afssa 2001).

Le NCM (NCM 2014) a considéré qu'aucune donnée sur les besoins des nourrissons n'a été publiée depuis la précédente référence publiée en 2004 (NCM 2004). Il a ainsi repris la référence de 5 µg/kg de poids corporel définie sur la base des données d'Asfour *et al.* (1977).

En 2013, l'Efsa n'a pas défini de référence nutritionnelle mais a considéré que l'apport moyen de folates par le lait maternel, de 65 µg EFA/j (après arrondi), est satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois (Efsa 2013d). En 2014, l'Efsa a fixé un AS de 80 µg EFA/j pour les nourrissons de 6 mois et plus, par extrapolation vers le haut de la valeur fixée pour les nourrissons de moins de 6 mois en appliquant un ajustement allométrique (Efsa 2014d).

La région D-A-CH a fixé un AS à 60 µg EFA/j pour les nourrissons de moins de 4 mois et à 80 µg EFA/j pour les nourrissons de 4 mois et plus, à partir de la quantité de folates apportés par le lait maternel. Ces AS ont été établis en considérant une teneur en folates du lait de 12 µg/100 kcal et, pour les nourrissons de moins de 4 mois une consommation de 750 mL de lait et, pour les nourrissons de 4 mois et plus, un besoin énergétique de 700 kcal/j (D-A-CH 2018b; Krawinkel *et al.* 2014).

Enfants et adolescents

En l'absence de données sur le besoin en folates pour les enfants, le SCF a défini des RNP à partir de celle définie pour les adultes, par extrapolation basée sur la dépense énergétique (SCF 1993).

L'IOM n'a pas trouvé de données sur lesquelles fonder un BNM pour les enfants de plus de 1 an et les adolescents. Des extrapolations ont ainsi été réalisées pour chaque classe d'âge à partir du BNM défini pour les adultes, en utilisant un ajustement allométrique avec prise en compte d'un facteur de croissance pour chaque classe d'âge. Un coefficient de variation de 10 % a été utilisé pour définir les RNP.

Le NHMRC ainsi que l'OMS et la FAO ont adopté la démarche et les valeurs de RNP déterminées par l'IOM pour les enfants (NHMRC 2006; WHO/FAO 2004).

Pour les enfants de plus de 1 an et les adolescents, l'Afssa a extrapolé des valeurs à partir de la référence définie pour les adultes, en rapportant le besoin à la taille au carré, représentative de la masse maigre (Afssa 2001). Cette variable a été choisie parmi plusieurs testées (poids, besoin énergétique, IMC, taille, surface corporelle) car la valeur ainsi obtenue pour les nourrissons se rapprochait de l'AS fixé à partir de la quantité de folates apportés par le lait maternel.

Le NCM (NCM 2014) a considéré que les données publiées sur les besoins des enfants et des adolescents n'étaient pas de nature à modifier la précédente référence de 2004 (NCM 2004). Il a ainsi repris la référence de 5 µg/kg de poids corporel définie sur la base des données d'Asfour *et al.* (1977).

L'Efsa a extrapolé des BNM à partir du BNM défini pour les adultes en appliquant un ajustement allométrique avec prise en compte d'un facteur de croissance correspondant à la classe d'âge considérée (Efsa 2014d). Pour le calcul des RNP, un coefficient de variation de 15 % a été appliqué comme pour les adultes. Les valeurs de référence obtenues ont été arrondies aux 10 µg les plus proches.

La région D-A-CH a extrapolé des BNM pour les enfants à partir de celui défini pour les adultes en utilisant un ajustement allométrique avec prise en compte de facteurs de croissance définis par l'IOM (1998). Des RNP ont ensuite été fixées en appliquant un coefficient de variation de 15 % (D-A-CH 2018b; Krawinkel *et al.* 2014).

Femmes enceintes ou allaitantes

Le SCF a considéré qu'un quart à la moitié des femmes enceintes présentaient des signes de déficience en folates lors des derniers mois de grossesse et que la chute de la concentration érythrocytaire pouvait être prévenue par une supplémentation de 100 µg/j d'acide folique. Prenant en compte la différence de biodisponibilité entre l'acide folique et les folates, le SCF a conclu qu'il était nécessaire d'ajouter 200 µg/j de folates à la RNP définie pour les femmes non enceintes et a ainsi fixé une référence à 400 µg/j. Par ailleurs, le SCF a considéré qu'un apport de 400 µg/j d'acide folique était suffisant pour protéger des anomalies de fermeture du tube neural (SCF 1993). Pour les femmes allaitantes, le SCF a considéré la quantité de folates sécrétés dans le lait pour définir un besoin supplémentaire de 150 µg/j lié à l'allaitement, conduisant à définir une RNP de 350 µg/j.

Pour les femmes enceintes, l'IOM a défini un BNM en ajoutant au BNM défini pour les femmes non enceintes 200 µg EFA/j, sur la base de données d'études de supplémentation. Une RNP de 600 µg EFA/j a été définie après application d'un coefficient de variation de 10 %. Pour les

femmes allaitantes, l'IOM a défini un BNM en additionnant le BNM des femmes non allaitantes à la quantité de folates sécrétés dans le lait. Une RNP de 500 µg EFA/j a été définie après application d'un coefficient de variation de 10 % (IOM 1998).

Le NHMRC ainsi que l'OMS et la FAO ont adopté la démarche et les références déterminées par l'IOM pour les femmes enceintes et allaitantes (NHMRC 2006; WHO/FAO 2004).

L'Afssa a ajouté à sa référence pour les femmes non enceintes et non allaitantes 100 µg/j de folates pour couvrir les besoins supplémentaires liés à la grossesse et à l'allaitement (Afssa 2001).

Le NCM a défini une référence pour les femmes enceintes à 500 µg/j sur la base d'une étude indiquant que 400-500 µg/j de folates étaient suffisants pour répondre à l'augmentation du besoin liée à la croissance rapide des tissus durant la grossesse. Pour les femmes allaitantes, le NCM a recommandé un apport supplémentaire de 100 µg/j correspondant à la quantité de folates sécrétés dans le lait. Une référence de 500 µg/j a ainsi été fixée (NCM 2014).

L'Efsa s'est fondée sur une étude métabolique chez la femme enceinte recevant 630-680 µg EFA/j durant les 2^e et 3^e trimestres de grossesse et décrivant des concentrations moyennes de biomarqueurs du statut en folates bien au-dessus des valeurs de références établies pour la femme non enceinte (Caudill *et al.* 1997). L'Efsa a également considéré qu'il était impossible de savoir si ces valeurs auraient été atteintes avec des apports moindres. De ce fait, l'Efsa a fixé un AS à 600 µg EFA/j (Efsa 2014d). Pour les femmes allaitantes, l'Efsa a considéré la quantité de folates sécrétés dans le lait et une biodisponibilité de 50 % pour définir un besoin supplémentaire de 130 µg EFA/j lié à l'allaitement, résultant en une RNP de 500 µg EFA/j après application d'un coefficient de variation de 15 % (Efsa 2014d).

La région D-A-CH a considéré comme l'IOM (1998) que le besoin en folates lié au développement du fœtus était de 200 µg EFA/j. En ajoutant cette valeur au BNM défini pour les adultes (220 µg EFA/j), un BNM puis une RNP de 550 µg EFA/j ont été fixés pour les femmes enceintes. Pour les femmes allaitantes, la région D-A-CH a considéré que la quantité quotidienne de folates sécrétés dans le lait s'élevait à 60 µg EFA/j. En prenant en compte un coefficient de biodisponibilité de 50 %, un apport de 120 µg EFA/j est nécessaire pour remplacer ces pertes. Ainsi un BNM a été fixé par addition de cette valeur au BNM défini pour les adultes puis une RNP a été définie à 450 µg EFA/j en appliquant un coefficient de variation de 15 % (D-A-CH 2018b; Krawinkel *et al.* 2014).

Personnes âgées

L'Afssa, sur la base d'études portant sur les folates et la prévention des maladies cardiovasculaires, des troubles du comportement et des troubles cognitifs, a proposé une référence nutritionnelle s'élevant à 400 µg/j de folates pour les personnes de 75 ans et plus.

Les autres instances étudiées dans le présent avis n'ont pas défini de références nutritionnelles spécifiques pour les personnes âgées.

Limite supérieure de sécurité

En 2014, l'Efsa a repris les éléments de risque mentionnés dans son avis de 2006. Elle y avait adopté une LSS de 1 mg/j chez l'adulte (y compris chez les femmes enceintes ou allaitantes) qui ne concernait que l'acide folique, forme synthétique de la vitamine B9, utilisée pour l'enrichissement et les compléments alimentaires (Efsa 2006). Des LSS ont été dérivées pour

les enfants sur la base du poids corporel (Efsa 2006). Les valeurs obtenues sont rapportées dans le Tableau 19.

L'Efsa a considéré qu'il n'existait pas de risque associé à la consommation élevée de folates, forme naturelle de la vitamine B9 (Efsa 2006). Ainsi, il convient de bien s'assurer de la forme chimique de la vitamine B9 (de synthèse ou naturelle) pour évaluer le risque de dépassement de LSS.

Tableau 19. LSS pour l'acide folique ($\mu\text{g}/\text{j}$) définies par l'Efsa (2006) pour les enfants et les adolescents

Groupes de population	LSS pour l'acide folique ($\mu\text{g}/\text{j}$)
1-3 ans	200
4-6 ans	300
7-10 ans	400
11-14 ans	600
15-17 ans	800

Tableau 20. Récapitulatif des références nutritionnelles pour vitamine B9 (μg EFA^a/j) ¹

	Afssa* (2001)	Anses (2016)	D-A-CH (2018)	Efsa (2014)	IOM (1998)	NHMRC (2006)	NCM (2014)	OMS/FAO (2004)	SCF (1993)
Nourrissons									
Age (mois)	[0-12[[0-4[[0-6[[0-6[[0-6[[0-12[
Référence	70		60*	65 [#]	65*	65*		80	
Age (mois)			[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[
Référence			80*	80*	80*	80*	50		50
Enfants									
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-2[[1-4[[1-4[
Référence	100		120	120	150	150	60	150	100
Age (ans)	[4-7[[4-7[[4-7[[4-9[[4-9[[2-6[[4-7[[4-7[
Référence	150		140	140	200	200	80	200	130
Age (ans)	[7-10[[7-10[[7-11[[6-10[[7-10[[7-11[
Référence	200		180	200			130	300	150
Adolescents									
Age (ans)	[10-13[[10-13[[11-15[[9-14[[9-14[[10-14[[10-19[[11-15[
Référence H/F	250		240	270	300	300	200	400	180
Age (ans)	[13-16[[13-15[
Référence H/F	300		300						
Age (ans)	[16-20[[15-19[[15-18[[14-19[[14-19[[14-18[[15-18[
Référence H	330		300	330	400	400	300		200
Référence F	300		300	330	400	400	300		200
Adultes									
Age (ans)	[20-75[≥ 18	≥ 19	≥ 18	≥ 19	≥ 19	≥ 18	≥ 19	≥ 18
Référence H	330	330	300	330	400	400	300	400	200
Référence F	300	330 ^b	300 ^c	330	400 ^d	400	300 ^e	400	200 ^f
Femmes enceintes									
Référence	400		550	600*	600	600	500	600	400
Femmes allaitantes									
Référence	400		450	500	500	500	500	500	350
Personnes âgées									
Age (ans)	≥ 75								
Référence	400								

Par défaut, la valeur est une référence nutritionnelle pour la population.

*La valeur est un apport satisfaisant.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (2013d) mais a estimé que l'apport moyen de folates par le lait maternel, de 65 μg EFA/j, était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois.

^a Sauf pour l'Afssa, le SCF et le NCM pour lesquels il s'agit de $\mu\text{g}/\text{j}$ de folates

^b Pour les femmes en période péri-conceptionnelle (huit semaines avant et huit semaines après la conception), la nécessité d'un apport supplémentaire permettant d'atteindre 400 $\mu\text{g}/\text{j}$ EFA pour réduire le risque d'anomalie de fermeture du tube neural a été retenue.

^c Les femmes en âge de procréer ou souhaitant devenir enceintes devraient prendre quotidiennement un complément alimentaire apportant 400 $\mu\text{g}/\text{j}$ d'acide folique au moins pendant 4 semaines avant la conception et pendant le 1^{er} trimestre après pour prévenir toute anomalie de fermeture du tube neural.

^d Il est conseillé aux femmes en période pré-conceptionnelle de consommer 400 $\mu\text{g}/\text{j}$ d'acide folique sous forme de compléments alimentaires ou d'aliments enrichis, en plus des apports par l'alimentation courante, pour réduire le risque d'anomalie de fermeture du tube neural.

^e Il est recommandé aux femmes en âge de procréer de consommer 400 $\mu\text{g}/\text{j}$ de folates.

^f Il a été montré que les anomalies de fermeture du tube neural peuvent être prévenues par l'ingestion de 400 $\mu\text{g}/\text{j}$ d'acide folique sous la forme de compléments alimentaires durant la période péri-conceptionnelle.

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

Afin de définir les références nutritionnelles pour la vitamine B9, les membres du CES retiennent la démarche et les valeurs de l'Efsa pour la majorité des valeurs. En ce qui concerne les nourrissons de moins de 6 mois, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa (65 µg EFA/j) peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS. En ce qui concerne la femme enceinte, l'Anses endosse l'AS de 600 µg EFA/j établie par l'Efsa. Les membres du CES considèrent qu'un apport de 600 µg EFA/j permet de réduire le risque d'anomalies de fermeture du tube neural. Ainsi le CES estime que l'AS de 600 µg EFA/j s'applique aux femmes enceintes ou susceptibles de devenir enceintes. Pendant le 2^e et le 3^e trimestre de grossesse, on ne peut pas exclure qu'un apport inférieur à 600 µg EFA/j puisse être satisfaisant et donc que l'AS se situe entre 400 et 600 µg EFA/j. En effet, pour cette période de la grossesse, la référence nutritionnelle de 600 µg EFA/j repose sur des critères métaboliques et non sur un critère de santé. En outre, cette valeur de 600 µg EFA/j provient d'une seule étude, d'effectif réduit, avec un niveau élevé de supplémentation en acide folique pendant le 2^e et le 3^e trimestre.

Ainsi, sont retenues les références nutritionnelles décrites dans le Tableau 21.

Tableau 21. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine B9 (µg EFA/j)

Groupes de population	BNM	RNP	AS
Nourrissons de moins de 6 mois			65
Nourrissons de 6 mois et plus			80
Enfants de 1 à 3 ans	90	120	
Enfants de 4 à 6 ans	110	140	
Enfants de 7 à 10 ans	160	200	
Adolescents de 11 à 14 ans	210	270	
Adolescents de 15 à 17 ans	250	330	
Hommes et femmes de 18 ans et plus	250	330	
Femmes susceptibles de devenir enceintes et femmes enceintes			600*
Femmes allaitantes	380	500	

*Valeur possiblement surestimée pour le 2^e et le 3^e trimestre de grossesse mais en deçà de la LSS

2.2.9 Vitamine B12

Fonctions et sources alimentaires

La vitamine B12 (ou cobalamine) désigne les molécules hydrosolubles à base de cobalt susceptibles d'être converties en deux coenzymes actives chez l'Homme : la 5-déoxyadényl-cobalamine et la méthyl-cobalamine. La 5-déoxyadényl-cobalamine est le cofacteur de la L-méthylmalonyl-coenzymeA (CoA) mutase, enzyme mitochondriale responsable du réarrangement du méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA dans le métabolisme du propionate. La méthyl-cobalamine est le cofacteur de la méthionine synthase cytosolique qui permet le transfert de groupements méthyles à partir du 5-méthyl-tétrahydrofolate (5-MTHF, un métabolite de la vitamine B9 ou folates) à l'homocystéine pour former la méthionine. De ce fait, il existe une interaction entre le métabolisme des folates et celui de la cobalamine. Un déficit en vitamine B12 induit une augmentation du 5-MTHF plasmatique et une baisse du 5-MTHF intracellulaire. Un apport insuffisant en vitamine B12 entraîne une augmentation de l'homocystéinémie.

Une carence en vitamine B12 s'exprime le plus souvent par une anémie mégalo-blastique (ou anémie de Biermer ou anémie pernicieuse, consistant en des globules rouges anormalement grands, qui affecte les globules rouges et les autres cellules sanguines. Elle s'accompagne de symptômes liés à une altération du transport de l'oxygène, tels que fatigue ou dyspnée. Du fait de l'interdépendance des métabolismes des vitamines B9 et B12, l'anémie mégalo-blastique est une manifestation commune aux déficiences en vitamine B9 et B12 mais elle survient plus tardivement dans le second cas que dans le premier. Une déficience en vitamine B12 peut également entraîner des atteintes neurologiques avec une démyélinisation progressive au niveau du cerveau et de la moelle épinière, avec troubles moteurs et de la sensibilité, pouvant être associés à des dysfonctions neuronales, à l'origine de certains troubles mentaux (irritabilité, troubles de la mémoire et de l'humeur). Les manifestations neurologiques régressent en réponse à la vitamine B12 mais le plus souvent des séquelles persistent.

La vitamine B12 est synthétisée par les microorganismes, essentiellement les bactéries et archées, notamment celles présentes dans le rumen. Les principales sources de vitamine B12 sont les abats (notamment le foie), les poissons, les œufs, la viande, le lait et autres produits laitiers (Ciquel 2017). Des quantités moindres peuvent également être retrouvées dans certains produits végétaux fermentés. La déficience en vitamine B12 est ainsi particulièrement fréquente chez les végétaliens (Efsa 2015d)(Efsa 2015d).

État des lieux des références nutritionnelles en vitamine B12 fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 22.

Population générale adulte

Le SCF a considéré que certaines études chez des « végétariens stricts » ne montraient pas de dysfonction hématologique ou neurologique à partir de 0,5 µg/j, mais relevaient des anomalies biochimiques (telles qu'une concentration urinaire élevée en acide méthylmalonique (MMA)). Il s'est également référé à deux études du *turnover* vitaminique qui ont estimé le besoin moyen de cobalamine l'une entre 0,25 et 1 µg/j et l'autre à 1,3 µg/j. En définitive, le SCF a considéré prudent de définir un BNM à 1,0 µg/j et une RNP à 1,4 µg/j (SCF 1993). L'IOM a fixé ses références nutritionnelles d'après la quantité de cobalamine devant être injectée par voie intramusculaire pour maintenir le statut hématologique et la concentration sérique de

cobalamine chez des patients atteints de malabsorption de cobalamine (1,5 µg/j). En tenant compte d'une élimination fécale accrue chez ces patients (+ 0,5 µg/j) et d'une absorption intestinale fractionnaire de 50 % dans la population générale, le BNM a été fixé à 2,0 µg/j et la RNP à 2,4 µg/j pour les hommes et les femmes (IOM 1998).

L'Afssa a proposé un BNM de 2 µg/j et une RNP de 2,4 µg/j, sur la base de pertes estimées à 0,8 µg/j, d'une biodisponibilité de 40 % et d'un coefficient de variation de 10 % (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO (WHO/FAO 2004) ainsi que le NHMRC (NHMRC 2006) ont adopté le raisonnement et les références proposés par l'IOM (IOM 1998).

Le NCM a fondé ses références nutritionnelles sur des études montrant que des injections intramusculaires quotidiennes de 0,5 à 1,0 µg de cobalamine étaient suffisantes pour normaliser les paramètres hématologiques de la plupart des sujets souffrant d'anémie pernicieuse (NCM 2014). Comme ces patients ne pouvaient pas réabsorber la cobalamine sécrétée dans la bile, le NCM a considéré que le besoin net des sujets sains était plus faible et s'élevait à 0,7 µg/j. Un taux d'absorption de 50 % a été considéré pour définir le BNM à 1,4 µg/j et la RNP à 2 µg/j en appliquant un coefficient de variation de 15 %.

L'Efsa a considéré que l'approche basée sur l'analyse d'une combinaison de quatre biomarqueurs du statut en cobalamine, c'est-à-dire, les concentrations plasmatiques en cobalamine, holo-transcobalamine (holoTC), MMA et homocystéine, était l'approche la plus appropriée pour définir des références nutritionnelles pour la cobalamine (Efsa 2015d). Elle a estimé qu'il existait des preuves suffisantes pour conclure que des apports supérieurs ou égaux à 4 µg/j étaient associés d'une part, à des concentrations d'holoTC et de cobalamine comprises dans les intervalles de référence définis pour les sujets sains, et d'autre part à des concentrations de MMA et d'homocystéine inférieures aux valeurs indiquant une déficience en cobalamine chez l'adulte. Dans ces amplitudes de variation, les biomarqueurs indiquent un statut adéquat en cobalamine. L'Efsa a ainsi fixé un AS de 4 µg/j pour les hommes et femmes de plus de 18 ans.

L'Anses a également conclu qu'aucun des marqueurs de l'activité métabolique de la cobalamine n'était à lui seul suffisant pour refléter l'ensemble des fonctions métaboliques de la cobalamine. Elle a ainsi retenu la démarche suivie par l'Efsa, fondée sur la prise en compte de quatre biomarqueurs (Anses 2016). L'Anses a donc adopté l'AS de 4 µg/j défini par l'Efsa pour les hommes et les femmes adultes.

La région D-A-CH a également fixé un AS de 4 µg/j en se fondant sur les données des études de Bor *et al.* (2010) et de Pentieva *et al.* (2012) ainsi que sur les concentrations sériques cibles pour la cobalamine (> 221 pmol/L), l'holo-TC (≥ 40 pmol/L), le MMA (< 270 nmol/L) et l'homocystéine (< 12 µmol/L) (D-A-CH 2018a; Strohle *et al.* 2019).

Nourrissons de 0 à 1 an

Le SCF a retenu une RNP de 0,5 µg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus, à partir d'études estimant que les nourrissons nés avec des réserves de cobalamine très faibles avaient besoin de 0,37 µg/j pour compenser leur insuffisance en cobalamine.

L'IOM a défini un AS de 0,4 µg/j pour les nourrissons de moins de 6 mois à partir de l'estimation de l'apport de cobalamine par le lait maternel chez les mères ayant un statut adéquat en cobalamine (IOM 1998). Un AS de 0,5 µg/j a été défini pour les nourrissons de 6 mois et plus à partir de l'extrapolation de l'AS pour les nourrissons de moins de 6 mois en utilisant un ajustement allométrique.

L'Afssa a défini un AS pour les nourrissons de moins de 1 an de 0,5 µg/j à partir de l'apport moyen de cobalamine par le lait maternel (Afssa 2001).

Sur la base des apports de cobalamine par le lait maternel, l'OMS et la FAO ont fixé un BNM compris entre 0,3 et 0,6 µg/j et une RNP comprise entre 0,4 et 0,7 µg/j pour les nourrissons de moins de 1 an. Ils ont retenu la plus faible valeur de RNP pour les nourrissons de moins de 6 mois, soit 0,4 µg/j et la valeur de 0,7 µg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus (WHO/FAO 2004).

Le NHMRC a également fixé un AS de 0,4 µg/j pour les nourrissons de moins de 6 mois à partir d'une estimation de l'apport de cobalamine par le lait maternel (NHMRC 2006). Pour les nourrissons de 6 mois et plus, le NHMRC a réalisé une extrapolation à partir de l'AS défini pour les nourrissons de moins de 6 mois. Il a également réalisé une extrapolation descendante à partir du BNM défini pour l'adulte. Le résultat de l'extrapolation à partir de la référence adulte était proche du résultat obtenu par extrapolation de l'AS pour les nourrissons de moins de 6 mois. Cette dernière a été retenue et un AS de 0,5 µg/j a été fixé.

En 2013, l'Efsa n'a pas défini d'AS mais a considéré que l'apport moyen de cobalamine par le lait maternel, de 0,4 µg/j, est satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois (Efsa 2013d). En 2015, l'Efsa a fixé un AS pour les nourrissons de 6 mois et plus, par extrapolation descendante de l'AS fixé pour les adultes, en utilisant un ajustement allométrique avec prise en compte d'un facteur de croissance de 0,57, dérivé de l'augmentation du besoin protéique liée à la croissance. Un AS de 1,5 µg/j a ainsi été défini après avoir été arrondi. L'Efsa a également réalisé une extrapolation ascendante à partir de l'apport de cobalamine par le lait maternel au cours des 6 premiers mois. Une valeur de 0,5 µg/j a été obtenue mais n'a pas été retenue du fait des incertitudes dans l'estimation des apports par le lait maternel et parce que l'AS défini pour les adultes prend en compte des données de biomarqueurs sériques.

La région D-A-CH a défini un AS pour les nourrissons de moins de quatre mois de 0,5 µg/j (soit 0,06 µg/kg de poids corporel et par jour) à partir de l'apport moyen de cobalamine par le lait maternel (D-A-CH 2018a; Strohle *et al.* 2019). Pour les nourrissons de 4 à 12 mois, un AS de 1,4 µg/j a été extrapolé à partir de l'AS défini pour les adultes en utilisant un ajustement allométrique avec prise en compte d'un facteur de croissance (D-A-CH 2018a; Strohle *et al.* 2019).

Enfants et adolescents

En l'absence d'études spécifiques chez l'enfant, le SCF a extrapolé les RNP des adultes aux enfants sur la base de leur dépense énergétique (SCF 1993).

Du fait du manque de données chez l'enfant, l'IOM a extrapolé la RNP des adultes aux enfants et aux adolescents, en utilisant un ajustement allométrique avec prise en compte d'un facteur de croissance correspondant à la classe d'âge (IOM 1998).

La FAO et l'OMS ainsi que le NHMRC ont retenu la même approche que l'IOM (IOM 1998) pour définir des références nutritionnelles pour les enfants (NHMRC 2006; WHO/FAO 2004).

L'Afssa a défini une RNP pour les enfants et les adolescents en extrapolant la valeur de l'adulte avec comme facteur d'extrapolation la taille au carré, représentative de la masse maigre (Afssa 2001).

Le NCM a fondé un BNM pour les enfants et adolescents sur l'approche utilisée pour leurs références de 1996 et a défini un BNM de 0,05 µg/kg de poids corporel et par jour (NCM 2014). Cette valeur a été dérivée de celle définie par les Etats-Unis (National Research Council 1989) à partir d'une RNP de 0,3 µg/j pour les nourrissons de moins de 6 mois.

L'Efsa a considéré que les données étaient insuffisantes pour définir un BNM pour les enfants et les adolescents et a défini un AS par extrapolation descendante à partir de l'AS défini pour l'adulte, comme pour les nourrissons de 6 mois et plus. (Efsa 2015d).

Pour les enfants et les adolescents, la région D-A-CH a extrapolé des AS à partir de l'AS défini pour les adultes en utilisant un ajustement allométrique avec prise en compte de facteurs de croissance adaptés pour chaque classe d'âge (D-A-CH 2018a; Strohle *et al.* 2019).

Femmes enceintes ou allaitantes

Le SCF a recommandé un apport supplémentaire de cobalamine de 0,2 µg/j pour la femme enceinte afin de prévenir le risque d'apport insuffisant pour le développement du fœtus, ce qui pourrait altérer la croissance et entraîner des problèmes neurologiques, comme cela a été observé chez les enfants de femmes suivant un régime « végétarien strict ». Pour la femme allaitante, le SCF a recommandé un apport supplémentaire de cobalamine de 0,5 µg/j afin de compenser les quantités de cobalamine sécrétées dans le lait, estimées à 0,37 µg/j (SCF 1993).

L'IOM a considéré que le transfert de cobalamine vers le fœtus induisait un besoin supplémentaire de 0,1-0,2 µg/j pour la femme enceinte dont la RNP est ainsi fixée à 2,6 µg/j. Pour les femmes allaitantes, l'IOM a considéré un besoin supplémentaire de 0,4 µg/j correspondant à la sécrétion de cobalamine dans le lait. Une RNP de 2,8 µg/j a ainsi été définie (IOM 1998).

La FAO et l'OMS ainsi que le NHMRC (NHMRC 2006; WHO/FAO 2004) ont suivi le même raisonnement et adopté les mêmes références que l'IOM (IOM 1998).

L'Afssa a considéré que le transfert de cobalamine vers le fœtus représentait un besoin supplémentaire de 0,2 µg/j pour la femme enceinte dont la RNP a ainsi été définie à 2,6 µg/j. Pour les femmes allaitantes, l'Afssa a considéré un besoin supplémentaire de 0,4 µg/j, correspondant à la sécrétion de cobalamine dans le lait. Une RNP de 2,8 µg/j a ainsi été définie (Afssa 2001).

Le NCM a considéré que les femmes enceintes ont des réserves suffisantes pour couvrir le besoin supplémentaire de 0,1-0,2 µg/j lié à la grossesse. Ainsi, la RNP définie pour l'adulte s'applique aussi à la femme enceinte. Pour la femme allaitante, un apport supplémentaire de 0,6 µg/j a été jugé nécessaire pour couvrir la sécrétion de cobalamine dans le lait. Une RNP de 2,6 µg/j a ainsi été définie (NCM 2014).

En l'absence de données spécifiques pour les femmes enceintes, l'Efsa a estimé la part supplémentaire du besoin liée à la grossesse à partir de l'accumulation fœtale de cobalamine (0,1-0,2 µg/j) en considérant un taux d'absorption de 40 %. L'Efsa a ainsi défini un AS de 4,5 µg/j pour les femmes enceintes. Pour les femmes allaitantes, l'Efsa a considéré un besoin supplémentaire du fait de la sécrétion de cobalamine dans le lait, estimée à 0,4 µg/j. Considérant un taux d'absorption de 40 %, l'Efsa a fixé un AS à 5 µg/j pour les femmes allaitantes (Efsa 2015d).

La région D-A-CH a considéré qu'environ 0,1-0,2 µg/j de cobalamine est transférée au fœtus. En utilisant un taux d'absorption de 35-40 %, la région D-A-CH a défini un AS pour la femme enceinte de 4,5 µg/j. Pour les femmes allaitantes, la région D-A-CH a recommandé un apport supplémentaire de 1,5 µg/j du fait de la sécrétion de cobalamine dans le lait, estimée à 0,5 µg/j et en considérant un taux d'absorption de 35-40 %. La région D-A-CH a ainsi fixé un AS de 5,5 µg/j pour les femmes allaitantes (D-A-CH 2018a; Strohle *et al.* 2019).

Personnes âgées

L'Afssa a défini une référence nutritionnelle de 3 µg/j pour les personnes âgées de 75 ans ou plus (Afssa 2001). Aucune autre agence ou institut étudié dans le présent avis n'a établi de référence nutritionnelle spécifique pour les personnes âgées : les références établies pour les adultes s'appliquent également aux personnes âgées.

Limite supérieure de sécurité

En 2015, l'Efsa a repris les éléments de risque mentionnés dans son avis de 2006. Elle n'y avait établi aucune LSS du fait de l'absence d'effet délétère observé (Efsa 2006).

Tableau 22. Récapitulatif des références nutritionnelles pour la vitamine B12 (µg/j) ¹

	Afssa (2001)	Anses* (2016)	D-A-CH* (2018)	Efsa* (2015)	IOM (1998)	NHMRC (2017)	NCM (2014)	OMS/FAO (2004)	SCF (1993)
Nourrissons									
Age (mois)	[0-12[[0-4[[0-6[[0-6[[0-6[[0-6[
Référence	0,5*		0,5	0,4 [#]	0,4*	0,4*		0,4	
Age (mois)			[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[
Référence			1,4	1,5	0,5*	0,5*	0,5	0,7	0,5
Enfants									
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-2[[1-4[[1-4[
Référence	0,8		1,5	1,5	0,9	0,9	0,6	0,9	0,7
Age (ans)	[4-7[[4-7[[4-7[[4-9[[4-9[[2-6[[4-7[[4-7[
Référence	1,1		2,0	1,5	1,2	1,2	0,8	1,2	0,9
Age (ans)	[7-10[[7-10[[7-11[[6-10[[7-10[[7-11[
Référence	1,4		2,5	2,5			1,3	1,8	1
Adolescents									
Age (ans)	[10-13[[10-13[[11-15[[9-14[[9-14[[10-14[[10-19[[11-15[
Référence H/F	1,9		3,5	3,5	1,8	1,8	2	2,4	1,3
Age (ans)	[13-16[[13-15[
Référence H/F	2,3		4,0						
Age (ans)	[16-20[[15-19[[15-18[[14-19[[14-19[[14-18[[15-18[
Référence H/F	2,4		4,0	4	2,4	2,4	2		1,4
Adultes									
Age (ans)	[20-75[≥ 18	≥ 19	≥ 18	≥ 19	≥ 19	≥ 18	≥ 19	≥ 18
Référence H/F	2,4	4,0	4,0	4,0	2,4	2,4	2	2,4	1,4
Femmes enceintes									
Référence	2,6		4,5	4,5	2,6	2,6	2	2,6	1,6
Femmes allaitantes									
Référence	2,8		5,5	5,0	2,8	2,8	2,6	2,8	1,9
Personnes âgées									
Age (ans)	≥ 75								
Référence H/F	3								

Par défaut, la valeur est une référence nutritionnelle pour la population.

*La valeur est un apport satisfaisant.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (Efsa 2013d) mais a estimé que l'apport moyen de cobalamine par le lait maternel, de 0,4 µg/j, était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois.

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

Pour définir les références nutritionnelles en vitamine B12, les membres du CES retiennent la démarche et les valeurs des AS de l'Efsa. En ce qui concerne les nourrissons de moins de 6 mois, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa (0,4 µg/j) peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS.

Ainsi, sont retenues les références nutritionnelles décrites dans le Tableau 23.

Tableau 23. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine B12 (µg/j)

Groupes de population	AS
Nourrissons de moins de 6 mois	0,4
Nourrissons de 6 mois et plus	1,5
Enfants de 1 à 3 ans	1,5
Enfants de 4 à 10 ans	1,5
Adolescents de 11 à 17 ans	2,5
Hommes et femmes de 18 ans et plus	4
Femmes enceintes	4,5
Femmes allaitantes	5

2.2.10 Vitamine C

Fonctions et sources alimentaires

La vitamine C (ou acide ascorbique) a un rôle de coenzyme dans le fonctionnement d'un nombre limité d'enzymes de la famille des oxygénases, impliquées notamment dans la synthèse de carnitine, de catécholamine et dans l'hydroxylation de la proline au sein du collagène. Ce dernier rôle explique les symptômes touchant le tissu conjonctif observés lors d'une carence conduisant à l'apparition du scorbut. Par ailleurs, la vitamine C est un agent réducteur intervenant dans les défenses antioxydantes comme piègeur d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote. La vitamine C est aussi connue pour favoriser l'absorption du fer non-héminique.

Les principales sources alimentaires de vitamine C sont les fruits (tels que le cassis et les agrumes) et les légumes (en particulier le persil et le poivron rouge) (Ciquel 2017).

État des lieux des références nutritionnelles en vitamine C fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 24.

Population générale adulte

Le SCF a multiplié la valeur des réserves corporelles total en vitamine C (900 mg) par les pertes métaboliques évaluées à 2,9 % et divisé par une efficacité d'absorption de 85 %. Ce calcul a conduit à une estimation du BNM à 30 mg/j et de la RNP à 45 mg/j (SCF 1993).

L'IOM a utilisé les données des études de déplétion-réplétion s'appuyant sur l'évolution des concentrations en ascorbate dans le sang et les neutrophiles et proposé un BNM de 75 mg/j pour les hommes. La valeur du BNM pour les femmes (60 mg/j) a été extrapolée à partir de celle établie pour les hommes. En utilisant un coefficient de variation de 10 %, la RNP proposée est de 90 mg/j pour les hommes et 75 mg/j pour les femmes. En ce qui concerne les fumeurs, un ajout de 35 mg/j a été proposé (IOM 2000a).

Pour établir la référence nutritionnelle en 2001, l'Afssa a utilisé les données d'observation issues de l'enquête SU.VI.MAX faisant le lien entre apport alimentaire et concentration plasmatique de vitamine C chez environ 6000 sujets adultes sains (femmes de 35 à 60 ans et hommes de 40 à 60 ans). Ces données ont conduit à retenir un BNM de 90 mg/j et une référence nutritionnelle de 110 mg/j pour les adultes des deux sexes (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO, tout comme le SCF, ont proposé des recommandations sur la base d'une réserve corporelle de vitamine C estimée à 900 mg, à mi-chemin entre la saturation tissulaire et le stock associé à l'apparition d'un risque de scorbut, une absorption de 85 % et des pertes de 2,9 % par jour. Ces RNP sont de 45 mg chez l'homme et la femme. Le besoin moyen (25-30 mg/j) a été calculé comme la moyenne de la RNP et de l'apport minimal suffisant pour prévenir le risque de scorbut (10 mg/j) (WHO/FAO 2004).

Tout comme le SCF, le NHMRC a établi un BNM de 30 mg/j en considérant un stock corporel de 900 mg, un taux d'absorption de 85 % et des pertes métaboliques de 2,9 %. Le NHMRC a considéré que le coefficient de variation était de 21 %, conduisant à une RNP de 45 mg/j pour la femme et l'homme adultes (NHMRC 2006).

La région D-A-CH a considéré que chez les non-fumeurs des apports de 95 à 110 mg/j sont nécessaires, pour compenser les pertes métaboliques de 50 mg/j, en considérant un taux d'absorption de 80 % et une excrétion urinaire de 25 %. Ces apports permettent d'atteindre des

concentrations plasmatiques supérieures à 50 µmol/L. Un BNM de 91 mg/j et une RNP de 110 mg/j pour les hommes ont été dérivés en prenant en compte un coefficient de variation de 10 % (D-A-CH 2015). Pour les femmes, les données sur les pertes métaboliques n'étant pas disponibles, les valeurs ont été extrapolées à partir de celles des hommes. Le BNM a été estimé à 77 mg/j et la RNP à 95 mg/j en prenant en compte un coefficient de variation de 10 %. Pour les fumeurs de plus de vingt cigarettes par jour, un apport de 155 mg/j pour les hommes et 135 mg/j pour les femmes est recommandé (D-A-CH 2015).

Le NCM a estimé que, pour atteindre le seuil de 32 µg/L de vitamine C plasmatique, à partir duquel le risque de morbidité, de mortalité cardiovasculaire et de cancer était diminué, un apport de 60 mg/j pour les hommes et de 50 mg/j pour les femmes était nécessaire. La RNP a donc été estimée à 75 mg/j pour les hommes et les femmes (NCM 2004).

L'Efsa note que l'établissement du besoin doit prendre en compte des observations montrant une diminution de l'absorption avec l'augmentation de la dose ingérée, une forte augmentation de l'excrétion urinaire au-delà d'un apport de 50 mg/j et l'atteinte d'un plateau pour la concentration plasmatique en vitamine C et l'augmentation du catabolisme pour des apports croissants. Sur la base de ces éléments métaboliques, le BNM a été fixé chez l'homme à 90 mg/j et la RNP à 110 mg/j. Chez la femme, l'Efsa a proposé un BNM de 78 mg/j et une RNP de 95 mg/j, considérant que le plateau de concentration plasmatique était atteint pour un apport légèrement plus faible que chez l'homme (Efsa 2013c).

En 2016, L'Anses avait décidé de maintenir les mêmes valeurs de BNM (90 mg/j) et RNP (110 mg/j) pour l'homme et la femme adultes (Anses 2016).

Nourrissons de 0 à 1 an

Par manque de données, le SCF a établi une RNP de 20 mg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus, en considérant que ce niveau d'apport représentait trois fois ceux nécessaires pour prévenir le scorbut dans cette population (SCF 1993).

L'IOM a établi un AS de 50 mg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus en considérant une teneur en vitamine C dans le lait maternel de 45 mg/L et une consommation de lait de 0,6 L/j correspondant à un apport de 27 mg/j provenant du lait maternel à 9 mois auquel s'ajoutent 22 mg/j provenant des aliments solides (IOM 2000a).

L'Afssa a estimé une référence nutritionnelle en vitamine C de 50 mg/j pour les nourrissons de moins de 1 an sur la base des apports des nourrissons par le lait maternel (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO ont considéré que la teneur en vitamine C dans le lait maternel reflétait les apports alimentaires plutôt que les besoins du nourrisson. Ils ont établi une RNP de 25 mg/j pour les nourrissons de moins de 6 mois qu'ils ont ensuite augmentée graduellement pour les enfants (WHO/FAO 2004).

Le NHMRC a établi un AS de 25 mg/j pour les nourrissons de moins de 6 mois en multipliant l'apport de lait maternel (0,78 L/j) par la concentration moyenne en vitamine C dans le lait maternel (30 mg/L). L'AS de 30 mg/j pour les nourrissons de plus de 6 mois a été extrapolé à partir de l'AS des nourrissons de moins de 6 mois (NHMRC 2006).

Le NCM a extrapolé le BNM des nourrissons à partir du BNM pour les adultes en utilisant un facteur de croissance de 1,3 pour les enfants âgés de moins de deux ans soit 20 mg/j pour les nourrissons de plus de 6 mois (NCM 2004).

La région D-A-CH a estimé que le contenu en vitamine C du lait maternel était le reflet des apports de la mère mais pas des besoins du nourrisson. De plus, les aliments infantiles

consommés au moment de la diversification sont souvent enrichis en vitamine C. Un AS de 20 mg/j pour les nourrissons de moins de 4 mois a été établi en se basant sur les apports en vitamine C les plus faibles observés au Royaume-Uni et aux États-Unis, AS dont la valeur est trois fois supérieure aux apports nécessaires pour prévenir le scorbut (7 mg/j) (D-A-CH 2015).

Considérant que les apports observés ne représentent pas les besoins, l'Efsa a conservé la RNP établie par le SCF de 20 mg/j pour les nourrissons de plus de 6 mois (Efsa 2013c).

Enfants et adolescents

Le SCF a graduellement augmenté la RNP du nourrisson pour obtenir des valeurs chez l'enfant et l'adolescent (SCF 1993).

L'IOM a estimé un BNM à partir de celui établi pour l'adulte en utilisant les poids de référence provenant de la troisième étude NHANES (NHANES III 1988–1994). La RNP a été définie en ajoutant un coefficient de variation de 20 % car l'écart-type des besoins en vitamine C est inconnu (IOM 2000a).

L'Afssa a estimé les besoins nutritionnels en vitamine C sur la base de l'évolution des dépenses énergétiques en fonction de l'âge suivant deux approches. La première reposait sur les apports des nourrissons par le lait maternel (0,75 L/j de lait maternel contenant 50 mg/L de vitamine C) et la seconde approche consistait à extrapoler une valeur à partir de la RNP adulte. Les deux courbes étaient similaires pour les filles mais pas pour les garçons. Il a donc été décidé de retenir l'estimation chez les filles comme étant valable pour les deux sexes (Afssa 2001).

Pour définir les références nutritionnelles des enfants et des adolescents, le NHMRC a réalisé une interpolation à partir du BNM défini pour l'adulte et celui défini pour le nourrisson. Il a ensuite appliqué un coefficient de variation de 20 % pour définir la RNP (NHMRC 2006).

Le NCM a extrapolé le BNM des enfants à partir du BNM pour les adultes en utilisant un facteur de croissance de 1,3 pour les enfants âgés de moins de deux ans soit 25 mg/j pour les enfants de 12 à 23 mois. Pour les enfants âgés de 2 à 13 ans un facteur de croissance de 1,15 a été utilisé. Le BNM a été multiplié par 1,25 pour obtenir une RNP de 30 mg/j (NCM 2014).

La région D-A-CH a extrapolé le BNM adulte pour établir les valeurs chez les enfants et adolescents et a utilisé un coefficient de variation de 10 % pour établir les RNP (D-A-CH 2015).

L'Efsa a extrapolé le BNM des adultes pour obtenir celui des enfants en utilisant un ajustement isométrique. La RNP, arrondie au multiple de 5 le plus proche, a été établie en considérant un coefficient de variation de 10 %.

Femmes enceintes ou allaitantes

Le SCF a proposé un apport supplémentaire de 10 mg/j pour couvrir les besoins liés à la grossesse et de 20 mg/j pour couvrir les pertes liées à l'allaitement. En considérant une biodisponibilité de 85 %, un apport supplémentaire de 25 mg/j a été ajouté à la RNP de la femme adulte (SCF 1993).

L'IOM a considéré que le BNM devait être augmenté de 10 mg/j pour maintenir la concentration en ascorbate des neutrophiles proches de la valeur de saturation. Après ajout d'un coefficient de variation de 20 % la RNP est de 85 mg/j pour les femmes enceintes. Pour les femmes allaitantes, la teneur moyenne en vitamine C dans le lait maternel durant les six premiers mois de lactation est de 40 mg/j. En considérant un coefficient de variation de 20 %, la RNP est de 120 mg/j (IOM 2000a).

Pour les femmes enceintes, l'Afssa a ajouté 10 mg/j à la RNP pour la femme adulte pour assurer la couverture des besoins liés à l'hémodilution et au transport actif de vitamine C dans le cordon

et dans le plasma, aboutissant à une RNP de 120 mg/j (Afssa 2001). Pour la femme allaitante, l'ajout est de 20 mg/j pour assurer les besoins liés à la lactation, aboutissant à une RNP de 130 mg/j (Afssa 2001).

Pour les femmes enceintes, l'OMS et la FAO ont ajouté 10 mg/j à la RNP pour la femme adulte soit une RNP de 55 mg/j. En prenant en compte un taux d'absorption de 85 % et une sécrétion de 20 mg/j de vitamine C, la RNP a été augmentée de 25 mg/j pour les femmes allaitantes (WHO/FAO 2004). Les mêmes augmentations ont été proposées par le NCM (NCM 2014).

A l'instar du SCF, le NHMRC a ajouté 10 mg/j pour couvrir les besoins liés à la grossesse, soit un BNM de 40 mg/j et considéré un coefficient de variation de 20 % donnant une RNP de 60 mg/j après arrondi. Durant l'allaitement, le BNM est de 60 mg/j et la RNP de 85 mg/j en considérant un coefficient de variation de 20 % (NHMRC 2006).

Pour les femmes enceintes, la région D-A-CH a augmenté le BNM de 10 mg/j en considérant la teneur en vitamine C nécessaire pour prévenir le scorbut (7 mg/j). En considérant un coefficient de variation de 10 %, la RNP est de 105 mg/j. Durant l'allaitement, la référence nutritionnelle est dérivée de l'AS établi chez le nourrisson (20 mg/j). En prenant en compte un taux d'absorption de 80 %, 25 mg/j sont nécessaires pour compenser les transferts vers le lait maternel ou 30 mg/j en ajoutant un coefficient de variation de 10 %. La RNP pour la femme allaitante est de 125 mg/j (D-A-CH 2015).

Pour les femmes enceintes, à l'exemple de l'OMS et de la FAO, l'Efsa a ajouté 10 mg/j à la RNP pour la femme adulte donnant une RNP de 105 mg/j. Pour la femme allaitante, l'ajout est de 60 mg/j en considérant que 40 mg/j sont sécrétés dans le lait. Le taux d'absorption estimé est de 80 % ce qui entraîne une augmentation du BNM de 50 mg/j et une augmentation de la RNP de 60 mg/j (Efsa 2013c).

Personnes âgées

L'Afssa a proposé une RNP de 120 mg/j pour les personnes âgées de plus de 75 ans en se basant sur une augmentation du stress oxydant avec l'âge (Afssa 2001).

L'Efsa, la région D-A-CH, le NCM, le NHMRC, l'IOM n'ont pas établi de recommandations spécifiques pour les personnes âgées (D-A-CH 2015; Efsa 2013c; IOM 2000a; NCM 2014; NHMRC 2006).

Limite supérieure de sécurité

L'Efsa n'a pas proposé de limite de sécurité pour la vitamine C car les données sont insuffisantes (Efsa 2013c).

Les membres du CES soulignent l'effet pro-oxydant de doses élevées d'apport en vitamine C par supplémentation notamment en présence d'une co-supplémentation en fer. Les membres du CES soulignent également que la prise de fortes doses sous forme de compléments alimentaires de vitamine C, comme pour d'autres antioxydants, a été associée à une augmentation du risque de mortalité totale (Bjelakovic *et al.* 2012).

Tableau 24. Récapitulatif des références nutritionnelles pour la vitamine C (mg/j) ¹

	Afssa (2001)	Anses (2016)	D-A-CH (2015)	Efsa (2013)	IOM (2000)	NHMRC (2006)	NCM (2014)	OMS/FAO (2004)	SCF (1993)
Nourrissons									
Age (mois)	[0-12[[0-4[[0-6[[0-6[[0-6[[0-6[
Référence	50*		20	20 [#]		25*		25	
Age (mois)			[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[*	[6-12[[6-12[[6-12[
Référence			20*	20*	50*	30*	20	30	20
Enfants									
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-2[[1-4[[1-4[
Référence	60		20*	20	15	35	25	30	25
Age (ans)	[4-7[[4-7[[4-7[[4-9[[4-9[[2-6[[4-7[[4-7[
Référence	75		30	30	25	35	30	30	25
Age (ans)	[7-10[[7-10[[7-11[[6-10[[7-10[[7-11[
Référence H/F	90		45	45			40	35	30
Adolescents									
Age (ans)	[10-13[[10-13[[11-15[[9-14[[9-14[[10-14[[10-19[[11-15[
Référence H/F	100		65	70	45	40	50	40	35
Age (ans)	[13-16[[13-15[
Référence H/F	110		85						
Age (ans)	[16-20[[15-19[[15-18[[14-19[[14-19[[14-18[[15-18[
Référence H/F	110					40	75		40
Référence H			105	100	75				
Référence F			90	90	65				
Adultes									
Age (ans)	[20-75[≥ 18	≥ 19	≥ 18	≥ 19	≥ 19	≥ 18	≥ 19	≥ 18
Référence H/F	110	110				45	75	45	45
Référence H			110	110	90				
Référence F			95	95	75				
Femmes enceintes									
Référence	120		105	105	85	60	85	55	55
Femmes allaitantes									
Référence	130		125	155	120	85	100	70	70
Personnes âgées									
Age (ans)	≥ 75								
Référence H/F	120								

Par défaut, la valeur est une référence nutritionnelle pour la population.

*La valeur est un apport satisfaisant.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (2013d) mais a estimé que l'apport moyen en vitamine C par le lait maternel, de 20 mg/j était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois.

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

Les membres du CES décident de conserver les valeurs pour la vitamine C établies en 2016 par l'Anses pour les adultes. De même que l'Anses avait considéré l'équivalence des besoins des hommes et des femmes, les membres du CES considèrent qu'il en est de même pour les adolescents et les adolescentes. Ainsi, la RNP établie pour les adolescents par l'Efsa est endossée pour les adolescentes. En ce qui concerne les nourrissons de moins de 6 mois, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS. Pour les femmes enceintes ou allaitantes, la démarche de l'Efsa a été appliquée aux valeurs de l'Anses.

Pour les autres populations, les membres du CES retiennent la démarche et les RNP de l'Efsa. Ainsi, sont retenues les références nutritionnelles décrites dans le Tableau 25.

Tableau 25. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine C (mg/j)

Groupes de population	BNM	RNP	AS
Nourrissons de moins de 6 mois			20
Nourrissons de 6 mois et plus			20
Enfants de 1 à 3 ans	15	20	
Enfants de 4 à 6 ans	25	30	
Enfants de 7 à 10 ans	40	45	
Adolescents de 11 à 14 ans	60	70	
Adolescents de 15 à 17 ans	85	100	
Hommes et femmes de 18 ans et plus	90	110	
Femmes enceintes	100	120	
Femmes allaitantes	140	170	

2.2.11 Vitamine D

Fonctions et sources alimentaires

Dans l'alimentation, la vitamine D est présente sous deux formes : la vitamine D2 (ergocalciférol) produite par les végétaux, et la vitamine D3 (cholécalférol), d'origine animale. Ces deux formes ont une activité biologique équivalente chez l'Homme, bien que la vitamine D2 ait une demi-vie plus courte que la vitamine D3. Chez l'Homme, la vitamine D est aussi synthétisée de façon endogène par les cellules profondes de l'épiderme à partir du cholestérol sous l'action directe du rayonnement ultraviolet (UV-B). Cette synthèse dépend de nombreux facteurs, notamment de la latitude du lieu de vie, de la saison, de l'âge, de la pigmentation de la peau, des vêtements portés et de l'utilisation de crème solaire. Dans l'organisme, la vitamine D2 et la vitamine D3 sont converties sous forme de 25-hydroxy-vitamine D (25-OH-D, respectivement 25-hydroxy-ergocalciférol et 25-hydroxy-cholécalférol).

La vitamine D est active après une conversion en 1,25-dihydroxyvitamine D pour contribuer au maintien de l'homéostasie du calcium et du phosphore, avec le concours de l'hormone parathyroïdienne, appelée également parathormone (PTH), et pour assurer une minéralisation des tissus minéralisés (os, cartilage et dents) pendant et après la croissance,

Les symptômes d'une carence en vitamine D se manifestent par le rachitisme chez les enfants et l'ostéomalacie (décalcification osseuse) chez les adultes, qui sont dus à une altération de la minéralisation des os du fait d'une absorption réduite du calcium et du phosphore alimentaires.

Une carence en vitamine D conduit à une diminution de la densité minérale osseuse et prédisposer les sujets âgés, en particulier les femmes ménopausées, à l'ostéoporose qui peut exposer à un risque accru de fracture.

Les vitamines D2 et D3 liposolubles sont présentes dans de nombreux tissus, principalement le tissu adipeux mais aussi dans les muscles et le foie. L'Efsa rapporte une relation inverse entre l'IMC et les concentrations sériques de 25-OH-D (marqueur du statut en vitamine D), sans que les mécanismes impliqués dans cette relation soient clairement compris. Parmi les hypothèses évoquées on peut citer une séquestration de la vitamine D dans les tissus adipeux des personnes en surpoids et une dilution volumétrique de la vitamine (Efsa 2016e).

Parmi les principales sources alimentaires de vitamine D on trouve les poissons gras, l'huile de foie de morue (dont les concentrations en vitamine D sont particulièrement élevées) et le jaune d'œuf (Ciqual 2017).

État des lieux des références nutritionnelles en vitamine D fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 26.

Population générale adulte

Le SCF a considéré qu'un intervalle de concentration sérique de 25-OH-D compris entre 25 et 100 nmol/L était souhaitable pour la population générale (SCF 1993). Les apports alimentaires de vitamine D nécessaires pour atteindre ces valeurs dépendent de nombreux facteurs déjà cités. Les apports alimentaires de vitamine D n'ont pas été considérés comme essentiels pour les adultes en bonne santé dont les apports en calcium et phosphate sont satisfaisants et l'exposition solaire adaptée. Sur la base d'études chez les personnes de plus de 65 ans, le SCF a considéré qu'un apport de 10 µg/j permettait de maintenir une concentration de 25-OH-D dans

l'intervalle de 25-100 nmol/L, même en cas de synthèse endogène minimale. Ainsi, le SCF a défini un intervalle d'apport alimentaire de 0 à 10 µg/j pour les adultes de moins de 65 ans.

L'Afssa a estimé les besoins en vitamine D (quelle que soit son origine) à partir des apports quotidiens minimaux de vitamine D nécessaires pour prévenir ou corriger une carence ou une déficience en vitamine D chez l'enfant et l'adulte, soit 10 à 15 µg/j (400-600 UI/j) (Afssa 2001). L'Afssa a considéré la concentration en 25-OH-D comme le marqueur biologique du statut en vitamine D. Cependant, bien que le seuil biologique correspondant à une déficience ait été fixé à 30 nmol/L, le seuil correspondant à un statut satisfaisant, voire optimal, n'a pas été déterminé (Afssa 2001). De fait, en 2001, la discussion sur la fixation de la référence nutritionnelle a essentiellement porté sur la détermination de la quantité de vitamine D devant être apportée par l'alimentation, dans la mesure où une exposition solaire satisfaisante suffirait théoriquement à couvrir les besoins. La valeur de 5 µg/j a finalement été retenue.

L'OMS et la FAO ont estimé l'apport alimentaire nécessaire pour maintenir la concentration sérique de 25-OH-D au-dessus de 27 nmol/L, seuil nécessaire au maintien de la santé osseuse (WHO/FAO 2004). L'OMS et la FAO ont défini une référence nutritionnelle en doublant l'apport nécessaire pour maintenir cette concentration à 27 nmol/L, afin de couvrir les besoins de tous les individus, mêmes les moins exposés au soleil. L'OMS et la FAO ont considéré qu'entre le 42°N et le 42°S, la façon la plus efficace pour couvrir ses besoins en vitamine D était de s'exposer au soleil : une exposition d'environ 30 min des bras et du visage (sans crème solaire) est généralement suffisante. L'OMS et la FAO ont recommandé aux personnes synthétisant peu de vitamine D (du fait de la latitude de vie, la saison, l'âge, la pigmentation de la peau, les vêtements ou l'utilisation de crème solaire) que leur niveau d'apports de vitamine D atteigne les références nutritionnelles définies à 5 µg/j pour les personnes de 19-50 ans et à 10 µg/j pour celles de 51-65 ans.

Le NHMRC a défini un AS sur la base de la quantité de vitamine D nécessaire pour maintenir la concentration sérique de 25-OH-D supérieure à 27,5 nmol/L, avec une exposition minimale au soleil (NHMRC 2006). L'AS a été défini à 5 µg/j pour les adultes de 19 à 50 ans et à 10 µg/j pour les adultes de 51 à 70 ans pour prendre en compte la baisse de la capacité de synthèse de vitamine D due au vieillissement.

L'IOM a estimé que la concentration sérique de 25-OH-D est un bon reflet de l'apport alimentaire et de la synthèse cutanée et permet d'étudier les relations entre consommation ou exposition solaire et risque de maladies (IOM 2011). L'IOM a donc déterminé la concentration seuil en 25-OH-D à partir de laquelle les fonctions biologiques de la vitamine D sont correctement assurées puis il a estimé l'apport alimentaire qui permet d'atteindre cette valeur-seuil. L'IOM a considéré que la fonction principale de la vitamine D chez l'adulte était le maintien d'une densité minérale osseuse et que l'absorption intestinale de calcium était maximale pour des concentrations en 25-OH-D comprises entre 30 et 50 nmol/L. L'IOM a retenu une concentration médiane de 40 nmol/L de 25-OH-D comme valeur cible pour la fixation du BNM et a observé que cette concentration était parfois atteinte avec un apport de 10 µg/j, sur la base d'études d'observations faisant le lien entre l'apport en vitamine D et la concentration plasmatique en 25-OH-D chez des populations ayant une exposition solaire minimale (Scandinavie, Antarctique). La RNP a été fixée comme l'apport nécessaire pour atteindre la borne supérieure de l'intervalle, soit une concentration de 25-OH-D de 50 nmol/L, dans la même population peu exposée. Cette RNP est de 15 µg/j.

Le NCM a fixé la concentration sérique de 25-OH-D à atteindre sur la base de données faisant le lien entre cette concentration et le statut minéral osseux, le risque de rachitisme, et celui

d'ostéomalacie (NCM 2014). Il a considéré comme optimale une concentration de 50 nmol/L. De son analyse des études de supplémentation en vitamine D réalisées à des latitudes correspondant aux régions nordiques (55°N à 61°N) ou légèrement plus au sud (50°N à 55°N), le NCM a conclu qu'un apport de 7,2 µg/j maintiendrait la concentration sérique moyenne en hiver autour de 50 nmol/L. Toutefois, il existerait une grande variabilité interindividuelle dépendant en partie de la concentration basale de 25-OH-D. Ainsi le NCM a retenu un BNM de 7,5 µg/j et une RNP de 10 µg/j pour les personnes bénéficiant d'une synthèse endogène réalisée lors d'activités extérieures pendant la période estivale (de la fin du printemps au début de l'automne). Une RNP de 20 µg/j a été fixée pour les personnes qui ne s'exposaient pas ou peu au soleil durant l'été.

La région D-A-CH a estimé que pour atteindre une concentration sérique en 25-OH-D d'au moins 50 nmol/L, l'apport en vitamine D par les aliments habituels (de l'ordre de 2 à 4 µg/j) ne suffisait pas et que la différence devait être compensée par la synthèse endogène (D-A-CH 2015; German Nutrition Society 2012). La région D-A-CH a ainsi recommandé une exposition régulière au soleil pour garantir une synthèse suffisante de vitamine D sans qu'il soit nécessaire de recourir à une préparation vitaminique complémentaire. La région D-A-CH a toutefois fixé un AS à 20 µg/j pour les adultes lorsque leur synthèse endogène est nulle.

En 2016, en l'absence de référence actualisée par l'Efsa, l'Anses a considéré la démarche de l'IOM comme pertinente et a retenu la valeur de la RNP de l'IOM fixée pour les sujets non exposés au soleil, et l'a extrapolée à la population générale (Anses 2016). En effet, la variabilité des différences inter et intra-individuelles des niveaux de synthèse endogène est trop élevée pour pouvoir la prendre en compte. L'Anses a ainsi fait le choix d'une référence nutritionnelle protectrice qui couvre les besoins de tous les individus dans la mesure où cette référence est bien inférieure à la LSS.

L'Efsa a également considéré que la concentration sérique de 25-OH-D pouvait être utilisée comme biomarqueur du statut en vitamine D dans les populations adultes et jeunes (Efsa 2016e). Le seuil de 50 nmol/L a été retenu pour définir des AS pour les hommes et les femmes de tout âge. L'Efsa a modélisé la relation dose-réponse entre les apports en vitamine D et les concentrations sériques de 25-OH-D. Les données intégrées au modèle ont été collectées dans des conditions où la synthèse cutanée de vitamine D était minimale. A l'aide de ce modèle, l'Efsa a retenu un AS pour les adultes de 15 µg/j. L'Efsa souligne que l'AS a été défini pour couvrir les besoins en vitamine D lorsque la synthèse cutanée était minimale. En présence d'une synthèse cutanée supérieure de vitamine D, le besoin nutritionnel est plus faible ou pourrait même être nul.

Nourrissons de 0 à 1 an

Pour les nourrissons, le SCF a considéré l'incidence du rachitisme chez des nourrissons non supplémentés et la concentration sérique de 25-OH-D chez des nourrissons supplémentés et non supplémentés. Il a considéré que les nourrissons de 6 mois et plus devraient consommer au moins 10 µg/j et peut-être jusqu'à 25 µg/j de vitamine D (SCF 1993).

L'Afssa a fixé une référence pour les nourrissons de moins de 1 an à 20-25 µg/j (Afssa 2001), en estimant que :

- la concentration sérique de 1,25-dihydroxyvitamine D serait physiologiquement 2 à 3 fois supérieure chez les nourrissons par rapport aux sujets adultes ;
- une supplémentation en vitamine D à hauteur de 10-15 µg/j augmenterait la vitesse de croissance du nourrisson ;

- pour prévenir la survenue du rachitisme chez les nourrissons particulièrement à risque de carence, un complément de 12,5-25 µg/j de vitamine D en plus des préparations pour nourrissons enrichies en vitamine D serait requis.

L'OMS et la FAO ont considéré que chez les nourrissons le risque sanitaire lié à une déficience en vitamine D est élevé du fait de leur forte croissance osseuse. Ceci s'applique plus particulièrement aux enfants allaités du fait de la faible concentration de vitamine D dans le lait maternel et à ceux faiblement exposés au soleil pour des raisons saisonnières, culturelles, sociales ou de latitude de vie (WHO/FAO 2004). L'OMS et la FAO ont déterminé un AS de 5 µg/j pour les nourrissons de moins de 1 an avec une synthèse de vitamine D insuffisante (c'est-à-dire pendant l'hiver aux latitudes supérieures à 42°N ou inférieures à 42°S).

L'IOM a considéré que les données étaient insuffisantes pour établir un BNM pour les nourrissons et que les trop faibles concentrations en vitamine D du lait maternel ne pouvaient pas être utilisées pour définir les besoins (IOM 2011). L'IOM a fixé, pour le nourrisson de moins de 1 an, un AS à 10 µg/j en considérant que cet apport est associé à une absence de déficience chez le nourrisson et à une concentration de 25-OH-D généralement supérieure à 50 nmol/L.

Le NCM a défini une RNP à 10 µg/j pour les enfants de moins de 2 ans, sur la base de la prévention du rachitisme et de la faible exposition au soleil dans ces pays (NCM 2014).

La région D-A-CH a fixé un AS à 10 µg/j pour les nourrissons de moins de 1 an, considérant qu'il s'agit de l'apport nécessaire pour atteindre une concentration de 25-OH-D supérieure à 50 nmol/L (D-A-CH 2015).

Le NHMRC a déterminé un AS pour les nourrissons de moins de 1 an en considérant l'apport le plus faible de vitamine D associé à une concentration sérique moyenne de 25-OH-D supérieure à 27,5 nmol/L (limite inférieure de l'intervalle considéré comme normal), supposant une exposition au soleil faible ou nulle (NHMRC 2006). Dans ces circonstances, le NHMRC a considéré qu'un apport minimal de 2,5 µg/j préviendrait probablement le rachitisme chez les nourrissons de moins de 6 mois. Cependant, à cet apport, en absence d'exposition au soleil, beaucoup d'enfants auraient des concentrations de 25-OH-D dans l'intervalle qui est parfois observé chez les enfants souffrant de rachitisme. Un AS de 5 µg/j a ainsi été fixé pour les nourrissons de moins de 1 an. Le NHMRC a considéré que si le statut en vitamine D de la mère pendant la grossesse était bon, le nourrisson devrait avoir un statut adéquat les premiers temps après la naissance, même en l'absence d'apport alimentaire significatif. Seuls les nourrissons dont la mère a une peau foncée ou est voilée pourraient être à risque de rachitisme du fait d'un statut faible à la naissance.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa a considéré que le lait maternel ne contenait pas suffisamment de vitamine D pour prévenir le rachitisme (Efsa 2013d). L'Efsa s'est fondé sur la recommandation de l'Espghan (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) selon laquelle aucune déficience clinique n'a été observée chez des nourrissons recevant 10 µg/j de vitamine D et sur le fait qu'un apport de 10 µg/j semblait maintenir la concentration sérique de 25-OH-D au-dessus de 50 nmol/L pendant la petite enfance (Braegger *et al.* 2013). L'Efsa a ainsi estimé qu'un apport de 10 µg/j était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois. Pour les nourrissons de 6 mois et plus, l'Efsa a également endossé les conclusions de l'Espghan et de l'IOM et fixé un AS de 10 µg/j (Efsa 2016e).

Enfants et adolescents

Le SCF a considéré que les enfants âgés de 1 à 3 ans pourraient ne pas être suffisamment exposés au soleil pour avoir une synthèse endogène suffisante et a défini une RNP de 10 µg/j

(SCF 1993). Pour les enfants de 4 ans et plus, le SCF a considéré au contraire l'exposition solaire potentiellement suffisante pour que la synthèse endogène soit satisfaisante. Ainsi, le SCF a défini un intervalle d'apport de 0-10 µg/j pour les enfants de 4 à 10 ans et un intervalle d'apport de 0-15 µg/j pour les adolescents de 11 à 17 ans, la valeur haute de l'intervalle s'appliquant en cas de synthèse endogène minimale.

L'Afssa a fixé un AS de 10 µg/j pour les enfants de 1 à 3 ans et de 5 µg/j pour les enfants de 4 à 19 ans sur la base des mêmes considérations que pour les adultes (Afssa 2001).

Pour les enfants et les adolescents, l'IOM a défini un BNM de 10 µg/j et une RNP de 15 µg/j comme pour les adultes, en supposant une distribution normale du besoin et une exposition minimale au soleil (IOM 2011).

Le NCM a défini une RNP de 10 µg/j pour les enfants et les adolescents, correspondant à l'apport nécessaire pour atteindre une concentration sérique de 25-OH-D supérieure à 50 nmol/L, en considérant une synthèse endogène non nulle durant la période estivale (NCM 2014).

La région D-A-CH a fixé un AS à 20 µg/j pour les enfants et les adolescents, correspondant à l'apport nécessaire pour atteindre une concentration sérique de 25-OH-D supérieure à 50 nmol/L dans des conditions de faible exposition solaire (D-A-CH 2015).

L'OMS et la FAO ont considéré que les adolescents ont habituellement une exposition au soleil suffisante pour que la vitamine D synthétisée durant l'été et le début de l'automne soit stockée et disponible durant l'hiver (WHO/FAO 2004). Cependant, elles ont fixé une RNP à 5 µg/j pour les enfants et les adolescents dont la synthèse endogène est faible (c'est-à-dire pendant l'hiver aux latitudes supérieures à 42°N ou inférieures à 42°S).

Le NHMRC a fondé son AS de 5 µg/j à partir d'une étude rapportant que la plupart des enfants recevant des apports compris entre 1,9 et 2,5 µg/j et ayant une exposition solaire limitée avaient une concentration sérique de 25-OH-D supérieure à 27,5 nmol/L (NHMRC 2006). Cet apport a été doublé pour couvrir les besoins de tous les enfants et adolescents, y compris ceux qui avaient des besoins accrus en vitamine D du fait d'une croissance rapide et qui pouvaient ne pas être couverts en hiver quand l'exposition au soleil était plus faible. Le NHMRC a toutefois considéré qu'avec des conditions d'exposition solaire habituelles, aucun apport alimentaire de vitamine D ne serait nécessaire pour les enfants et adolescents. Cependant chez les enfants vivant très au sud, ou de peau foncée ou couverts pour des raisons culturelles, la synthèse cutanée pouvait être insuffisante.

L'Efsa a défini un AS pour l'adulte à partir d'une modélisation de la relation dose-réponse entre les apports en vitamine D et les concentrations sériques de 25-OH-D (Efsa 2016e). Les données alimentant le modèle ont été collectées principalement chez l'adulte mais aussi chez l'enfant. Une analyse par stratification selon l'âge a montré que les enfants avaient tendance à atteindre la même concentration moyenne de 25-OH-D que les adultes avec des apports plus faibles. De ce fait, l'Efsa a considéré que l'AS de 15 µg/j défini pour l'adulte pouvait s'appliquer également aux enfants et aux adolescents. L'Efsa a souligné que l'AS était défini pour couvrir les besoins en vitamine D lorsque la synthèse cutanée était minimale. En présence d'une synthèse cutanée de vitamine D, le besoin nutritionnel était plus faible ou pourrait même être nul.

Femmes enceintes ou allaitantes

Le SCF a considéré que l'exposition solaire habituelle en Europe pouvait être insuffisante pour couvrir les besoins en vitamine D, notamment durant le dernier trimestre de grossesse et particulièrement à la fin de l'hiver. Ainsi, la déficience en vitamine D qui en résulterait pourrait

affecter la mère et le nouveau-né dont les réserves en vitamine D dépendent de celles de la mère. Le SCF a ainsi défini une RNP de 10 µg/j pour les femmes enceintes ou allaitantes pour maintenir la concentration sérique en vitamine D (SCF 1993).

L'Afssa a fixé un AS de 10 µg/j pour les femmes enceintes ou allaitantes, considérant une exposition solaire souvent insuffisante et des besoins élevés en vitamine D (Afssa 2001).

L'IOM a estimé qu'aucune donnée ne montrait que le besoin en vitamine D de la femme enceinte ou allaitante est différent d'une femme non enceinte et non allaitante (IOM 2011). Ainsi les mêmes BNM et RNP ont été définis pour ces populations.

Le NCM a considéré que la supplémentation pendant la grossesse augmentait la concentration sérique de 25-OH-D au terme de la grossesse (NCM 2014). Cependant, la signification clinique de cette augmentation reste incertaine du fait de données limitées et non concluantes. Ainsi en l'absence de nouvelles données, les recommandations établies en 2004 ont été maintenues, soit une RNP de 10 µg/j pour les femmes enceintes ou allaitantes.

La région D-A-CH a extrapolé aux femmes enceintes ou allaitantes l'AS défini pour les femmes non enceintes et non allaitantes, à savoir 20 µg/j en l'absence de synthèse endogène de vitamine D (D-A-CH 2015).

L'OMS et la FAO ont considéré que les changements du métabolisme de la vitamine D dus à la grossesse ont un impact limité sur le besoin maternel (WHO/FAO 2004). Ainsi l'AS de 5 µg/j défini pour les femmes adultes est extrapolé aux femmes enceintes ou allaitantes.

Le NHMRC a considéré que le transfert de vitamine D de la mère au fœtus est très faible et compensé par une amélioration des capacités d'absorption (NHMRC 2006). L'AS pour les femmes enceintes est donc identique à celui des femmes non enceintes, soit 5 µg/j. Le NHMRC a considéré que la lactation n'augmente pas le besoin en vitamine D. Ainsi l'AS de 5 µg/j défini pour les femmes non allaitantes s'applique aux femmes allaitantes.

L'Efsa a noté qu'aucune donnée ne suggère que la concentration sérique de 25-OH-D à atteindre pour les femmes enceintes diffère de celle pour les femmes non enceintes. Ainsi l'Efsa a appliqué l'AS défini pour les femmes non enceintes (15 µg/j) aux femmes enceintes. L'Efsa n'a recueilli aucune donnée permettant de déterminer un AS pour les femmes allaitantes (Efsa 2016e). Considérant que la concentration en vitamine D du lait maternel est faible, que les femmes soient supplémentées ou non, et que les apports en vitamine D influencent peu la quantité de vitamine D du lait, l'Efsa a considéré qu'il n'était pas pertinent de déterminer un AS pour les femmes allaitantes à partir des quantités sécrétées dans le lait. Ainsi l'Efsa a appliqué l'AS défini pour les femmes non allaitantes (15 µg/j) aux femmes allaitantes.

Personnes âgées

Du fait d'un manque d'exposition solaire et du déclin de la synthèse endogène de vitamine D dû à l'âge, le SCF a considéré que les personnes de 65 ans et plus, nécessitaient un apport de 10 µg/j afin de maintenir la concentration sérique en 25-OH-D à 25-50 nmol/L. Une RNP a ainsi été fixée à 10 µg/j (SCF 1993).

L'Afssa a considéré que l'exposition au soleil était souvent insuffisante, l'absorption intestinale réduite et la synthèse endogène de vitamine D moins efficace chez les personnes âgées (Afssa 2001). Considérant les changements saisonniers de concentration sérique de 25-OH-D, les concentrations sériques de PTH et la santé osseuse, un AS a été fixé à 10-15 µg/j.

L'IOM a considéré la diversité des statuts physiopathologiques des personnes de plus de 70 ans ainsi que les incertitudes et variabilités des processus physiologiques liées à l'âge et a défini

une RNP de 20 µg/j (IOM 2011), fondée sur l'effet de cet apport sur le risque de fracture dans une étude principalement réalisée chez les hommes, sans supplémentation calcique (Trivedi, Doll et Khaw 2003).

Le NCM a défini une RNP de 20 µg/j pour les personnes âgées de plus de 75 ans, afin de compenser une synthèse endogène moins efficace. Cette RNP intègre également les résultats des études de supplémentation dans cette population sur les données de mortalité totale, de santé osseuse, de fractures et de chutes (NCM 2014).

L'OMS et la FAO ont mentionné le déclin lié à l'âge de la synthèse endogène de vitamine D, de son taux d'hydroxylation et de la réponse des tissus cibles tels que l'os (WHO/FAO 2004). L'OMS et la FAO ont également mentionné des études chez les personnes âgées montrant des concentrations sériques faibles de 25-OH-D, un déclin de la masse osseuse et une augmentation de l'incidence de fracture de la hanche. Une RNP de 10 µg/j a ainsi été définie pour les personnes âgées de 51 à 65 ans et une RNP de 15 µg/j pour les personnes âgées de plus de 65 ans.

Le NHMRC a considéré également la moindre capacité de synthèse endogène de vitamine D chez les personnes de 51-70 ans pour définir un AS de 10 µg/j (NHMRC 2006). Les données sur la perte osseuse et la supplémentation en vitamine D chez les femmes ont également été prises en compte. Pour les adultes de plus de 70 ans, l'AS a été augmenté à 15 µg/j.

La région D-A-CH a fondé sa référence pour les personnes âgées sur la perte de masse osseuse liée à l'âge, le risque de fracture, la fonction musculaire et les risques liés à la perte de force, mobilité et équilibre, les chutes et les fractures. Sur la base d'études chez les personnes âgées, la région D-A-CH a défini un AS de 20 µg/j comme pour les adultes dans les situations où la synthèse endogène de vitamine D est nulle (D-A-CH 2015).

L'Efsa a défini un seul AS pour tous les adultes (15 µg/j), quel que soit leur âge, car d'une part elle n'a pas identifié de différence significative entre la capacité d'absorption de la vitamine D des adultes jeunes et des adultes « plus âgés », d'autre part, la majorité des études utilisées pour définir la concentration seuil de 25-OH-D a été réalisée chez les adultes « plus âgés » (Efsa 2016e). L'Efsa souligne que l'AS a été défini pour couvrir les besoins en vitamine D lorsque la synthèse cutanée est minimale. En présence d'une synthèse cutanée de vitamine D, le besoin nutritionnel est plus faible ou pourrait même être nul.

Limite supérieure de sécurité

L'Efsa a mis à jour la limite supérieure de sécurité pour la vitamine D en 2012, en considérant notamment l'effet d'apports élevés de vitamine D par la supplémentation sur l'hypercalcémie (Efsa 2012b). Ainsi, l'Efsa a fixé une LSS à 100 µg/j pour les adultes à partir de deux études ne rapportant pas d'hypercalcémie à la suite de l'ingestion de 234 et 275 µg/j de vitamine D. Deux études chez les femmes enceintes ou allaitantes n'ont pas montré d'effet délétères de la vitamine D apportée jusqu'à 100 µg/j ; aussi la LSS définie pour les adultes s'applique également aux femmes enceintes ou allaitantes. Cette LSS s'applique également aux enfants de 11 à 17 ans. Pour les enfants de 1 à 10 ans, une LSS de 50 µg/j a été définie en considérant leur taille inférieure. Pour les nourrissons, l'Efsa s'est fondée sur des données relatives à une perturbation de la croissance et à l'hypercalcémie pour définir une LSS de 25 µg/j.

Tableau 26 . Récapitulatif des références nutritionnelles pour la vitamine D ($\mu\text{g}/\text{j}$)¹

	Afssa (2001)	Anses (2016)	D-A-CH* (2015)	Efsa* (2016)	IOM (2011)	NHMRC* (2006)	NCM (2014)	OMS/FAO* (2004)	SCF (1993)
Nourrissons									
Age (mois)	[0-12[[0-4[[0-6[[0-6[[0-6[[0-6[
Référence	20-25		10	10 [#]	10*	5		5	
Age (mois)			[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[[*]	[6-12[[6-12[[6-12[
Référence			10	10	10*	5	10 ^a	5	10-25 ^c
Enfants									
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-11[[1-9[[1-4[[1-2[[1-4[[1-4[
Référence	10		20 ^b	15	15	5	10 ^a	5	10
Age (ans)	[4-7[[4-7[[4-9[[2-6[[4-7[[4-7[
Référence	5		20 ^b			5	10 ^a	5	0-10 ^{c,d}
Age (ans)	[7-10[[7-10[[6-10[[7-10[[7-11[
Référence	5		20 ^b				10 ^a	5	0-10 ^{c,d}
Adolescents									
Age (ans)	[10-13[[10-13[[11-18[[9-19[[9-14[[10-14[[10-19[[11-15[
Référence H/F	5		20 ^b	15	15	5	10 ^a	5 ^a	0-15 ^{c,d}
Age (ans)	[13-16[[13-15[
Référence H/F	5		20 ^b						
Age (ans)	[16-20[[15-19[[14-19[[14-18[[15-18[
Référence H/F	5		20 ^b			5	10 ^a		0-15 ^{c,d}
Adultes									
Age (ans)	[20-75[≥ 18	≥ 19	≥ 18	[19-70]	[19-51[[18-75[[19-51[[18-65[
Référence H/F	5	15	20 ^b	15 ^a	15	5 ^a	10 ^a	5 ^a	0-10 ^{c,d}
Age (ans)						[51-70]		[51-65]	
Référence H/F						10 ^a		10 ^a	
Femmes enceintes									
Référence	10		20 ^b	15 ^a	15	5 ^a	10 ^a	5 ^a	10
Femmes allaitantes									
Référence	10		20 ^b	15 ^a	15	5 ^a	10 ^a	5 ^a	10
Personnes âgées									
Age (ans)	≥ 75				> 70	> 70	≥ 75	> 65	≥ 65
Référence H/F	10-15				20	15 ^a	20	15 ^a	10

Par défaut, la valeur est une référence nutritionnelle pour la population.

*La valeur est un apport satisfaisant.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (Efsa 2013d) mais a estimé qu'un apport de 10 $\mu\text{g}/\text{j}$ était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois.

^a RNP définie dans des conditions permettant une synthèse endogène de vitamine D. La RNP est de 20 $\mu\text{g}/\text{j}$ lorsque l'exposition au soleil durant l'été est faible ou nulle

^b en l'absence de synthèse endogène

^c ces valeurs correspondent à un intervalle d'apport.

^d Un intervalle d'apport commençant par zéro signifie que tous les sujets du groupe devraient être capables d'avoir une synthèse endogène adéquate et de ce fait n'ont pas besoin d'apport alimentaire supplémentaire. La valeur maximale de l'intervalle correspond à l'estimation du besoin d'un individu ayant une synthèse endogène minimale.

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

Pour définir les références nutritionnelles pour la vitamine D, les membres du CES retiennent la démarche et les AS définis par l'Efsa pour les adultes et les enfants de plus de 6 mois. En ce qui concerne les nourrissons de moins de 6 mois, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa (10 µg/j) peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS.

Ainsi, sont retenues les références nutritionnelles décrites dans le Tableau 27.

Tableau 27. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine D (µg/j)

Groupes de population	AS
Nourrissons de moins de 6 mois	10
Nourrissons de 6 mois et plus	10
Enfants de 1 à 3 ans	15
Enfants de 4 à 10 ans	15
Adolescents de 11 à 17 ans	15
Hommes et femmes de 18 ans et plus	15
Femmes enceintes ou allaitantes	15

2.2.12 Vitamine E

Fonctions et sources alimentaires

La vitamine E est le terme commun pour quatre tocophérols (alpha, bêta, delta et gamma) et quatre tocotrienols (alpha, bêta, delta et gamma) qui possèdent des activités antioxydantes différentes. Sa principale propriété est sa fonction antioxydante, permettant, notamment du fait de sa lipophilie, de limiter la peroxydation lipidique. Son pouvoir antioxydant dépend d'effets synergiques et complémentaires avec d'autres antioxydants à la fois d'origine endogène et exogène tels que la vitamine C ou les caroténoïdes.

La carence en vitamine E entraîne des symptômes neurologiques incluant l'ataxie. Elle est observée chez les patients souffrant de maladie cholestatique du foie, de dénutrition sévère, de troubles de l'absorption des lipides et de mucoviscidose.

Les principales sources alimentaires de vitamine E sont certaines huiles végétales, l'huile de foie morue et certains fruits à coque (Ciquel 2017).

État des lieux des références nutritionnelles en vitamine E fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 28.

Population générale adulte

En 1993, le SCF a proposé un besoin de 0,4 mg de vitamine E/g d'acides gras polyinsaturés (AGPI) avec pour hypothèse que 5 % de l'énergie est apportée par des AGPI, jugé suffisant pour prévenir la peroxydation lipidique (SCF 1993).

En 2001, l'Afssa a repris la recommandation émise en 1992 par Dupin *et al.*, estimant un besoin de 0,6 mg de vitamine E/g d'AGPI soit 12 mg/j, en l'absence de données permettant d'estimer un BNM (Afssa 2001; Dupin 1992).

L'IOM s'est appuyé sur les résultats d'études *in vitro* suggérant qu'une concentration plasmatique d' α -tocophérol inférieure à 12 $\mu\text{mol/L}$ était associée à une hémolyse induite par le peroxyde d'hydrogène, supérieure à 12 %, valeur considérée comme normale (IOM 2000a). Sur la base d'études d'intervention, l'IOM a considéré qu'un apport d'au moins 12 mg/j était nécessaire pour atteindre cette concentration plasmatique. Le besoin moyen a donc été fixé à 12 mg/j sans distinction de sexe et la référence pour la population fixée à 15 mg/j en tenant compte d'un coefficient de variation du besoin de 10 % (IOM 2000a).

L'OMS et la FAO ont considéré que les données étaient insuffisantes pour établir une RNP et ont proposé un AS de 10 mg/j pour les hommes et 7,5 mg/j pour les femmes sur la base des apports médians au Royaume-Uni et aux Etats-Unis (WHO/FAO 2004).

Le NHMRC a établi un AS de 10 mg/j pour les hommes et 7 mg/j pour les femmes fondé sur les apports médians provenant des études de consommation nationales (Australie et Nouvelle-Zélande) (NHMRC 2006).

Le NCM a utilisé le ratio proposé par le SCF égal à 0,4 mg de vitamine E/g d'AGPI, jugé suffisant pour prévenir la peroxydation lipidique, en considérant un apport moyen en AGPI dans la population scandinave correspondant à 5 % de l'apport énergétique total. Dans ces conditions, le BNM et la RNP sont de 6 et 10 mg pour les hommes et 5 et 8 mg pour les femmes, respectivement (NCM 2014).

La région D-A-CH a établi des AS de 13 à 15 mg pour les hommes de moins de 65 ans et de 12 mg pour les femmes de moins de 65 ans. Ces valeurs s'appuient sur un besoin de 4 mg/j indépendant des apports en AGI auquel s'ajoutent le besoin en α -tocophérol nécessaire pour protéger les acides gras alimentaires de l'oxydation (D-A-CH 2015).

L'Efsa a considéré que, d'une part, la quantité d' α -tocophérol nécessaire à la prévention de la peroxydation des AGPI variait selon leur degré d'insaturation et que d'autre part, l'apport en AGPI variait sensiblement selon les pays européens (Efsa 2015h). Pour ces raisons, la consommation d'AGPI ne pouvait pas servir de base à la fixation d'un AS en vitamine E. De même, l'Efsa a considéré qu'il n'était pas possible de fixer un AS sur la base des apports en nutriments agissant de façon synergique avec la vitamine E comme la vitamine C, le sélénium, la niacine et la vitamine K. Les liens entre l'apport en vitamine E et les marqueurs biologiques (c'est-à-dire la concentration plasmatique de vitamine E, l'excrétion urinaire de métabolites de la vitamine E ou de marqueurs de la peroxydation lipidique comme les F2-isoprostanes, l'hémolyse liée à la peroxydation membranaire) n'ont pas été jugés suffisamment caractérisés pour l'établissement d'un BNM. En conséquence, l'Efsa a proposé un AS de 13 mg/j pour les hommes et 11 mg/j pour les femmes sur la base de l'apport moyen observé dans un ensemble d'enquêtes nationales de consommation, considérant qu'il n'existait pas d'indices suggérant que l'apport en vitamine E était insuffisant dans la population européenne (Efsa 2015h).

En 2016, l'Anses a suivi la démarche de l'Efsa et a établi un AS sur la base de la valeur moyenne de la consommation de la population française, hors produits enrichis et compléments alimentaires telle qu'estimée dans l'étude Inca 2 (Afssa 2001; Anses 2016).

Nourrissons de 0 à 1 an

Le SCF a considéré qu'un rapport égal à 0,4 mg de vitamine E/g d'AGPI, était satisfaisant pour les nourrissons de 6 mois et plus (SCF 1993).

Pour les nourrissons de 6 mois et plus, l'IOM a dérivé un AS de 5 mg/j par ajustement allométrique des apports chez le nourrisson de moins de 6 mois dont la consommation de lait maternel était estimée à 0,78 L/j avec une teneur en vitamine E de 4,9 mg/L (IOM 2000a). Les valeurs proposées par le NHMRC s'appuient également sur ces résultats (NHMRC 2006).

L'OMS et la FAO ont établi un AS de 2,7 mg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus fondé sur les concentrations moyennes de vitamine E dans le lait maternel de 3,2 mg/L et une consommation de 0,85 L/j de lait maternel (WHO/FAO 2004).

Le NCM a fondé sa RNP de 3 mg/j sur la teneur en vitamine E du lait maternel et un rapport vitamine E/AGPI d'au moins 0,6 mg/g en considérant un apport moyen en AGPI correspondant à 5 % de l'apport énergétique total (NCM 2014).

L'Efsa a établi un AS de 5 mg fondé sur l'extrapolation des estimations des apports en vitamine E des nourrissons allaités. L'Efsa a considéré que la teneur en vitamine E du lait maternel était de 4,6 mg/L pour les femmes non-supplémentées et que le nourrisson consommait 0,80 L/j donnant une référence nutritionnelle de 3,7 mg/j pour les nourrissons de moins de 6 mois. Pour les nourrissons de plus de 6 mois, un ajustement allométrique a été appliqué. Les moyennes des médianes de poids-pour-l'âge chez les nourrissons âgés de 3 mois (6,1 kg) et de 9 mois (8,6 kg) des courbes de l'OMS ont été utilisées (Efsa 2015h).

Enfants et adolescents

Le SCF a considéré qu'un rapport égal à 0,4 mg de vitamine E/g d'AGPI était convenable pour les enfants (SCF 1993).

En raison de l'absence de données, l'IOM a dérivé un BNM pour les enfants et adolescents de 1 à 18 ans à partir du BNM adulte en utilisant un ajustement allométrique et établi une RNP en considérant un coefficient de variation de 10 % (IOM 2000a).

L'Afssa a dérivé les valeurs pour les enfants et adolescents de celles pour l'adulte sur la base du besoin énergétique (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO ont seulement établi une estimation des besoins allant de 5 mg/j à 10 mg/j selon les classes d'âge (WHO/FAO 2004).

Le NHMRC a établi un AS fondé sur les apports médians provenant des études de consommation nationales (Australie et Nouvelle Zélande) (NHMRC 2006).

Le NCM a estimé qu'un rapport égal à 0,6 mg de vitamine E/g d'AGPI était convenable pour les enfants en considérant un apport moyen en AGPI correspondant à 5 % de l'apport énergétique total (NCM 2014).

La région D-A-CH a réalisé une interpolation des AS pour les enfants et les adolescents à partir des valeurs chez le nourrisson et chez l'adulte pour atteindre 5 mg/j jusqu'à 15 mg/j selon les classes d'âge (D-A-CH 2015).

L'Efsa a établi un AS de 6 mg/j pour les enfants de 1 à 3 ans fondé sur les apports en vitamine E dans cinq pays européens, un AS de 9 mg/j pour les enfants de 3 à 10 ans et un AS de 11 mg/j pour les filles et 13 mg/j pour les garçons de 10 à 17 ans, fondés sur les apports en vitamine E relevés dans sept pays européens (Efsa 2015h).

Femmes enceintes ou allaitantes

L'IOM a repris la RNP de 15 mg fixée pour les adultes tenant compte de l'augmentation des concentrations plasmatiques d' α -tocophérol et de lipides totaux, le transfert placentaire constant de la vitamine E et la rareté des déficiences rapportées durant la grossesse. L'IOM a établi une RNP de 19 mg/j pour les femmes allaitantes en ajoutant 4 mg/j à la RNP adulte et en considérant un coefficient de variation de 10 % pour compenser les transferts dans le lait maternel (IOM 2000a).

Le SCF, l'Afssa, l'OMS et la FAO n'ont pas établi de valeurs spécifiques pour la femme enceinte ou allaitante par rapport à la femme adulte non enceinte et non allaitante (Afssa 2001; SCF 1993; WHO/FAO 2004). Le NHMRC n'a également pas établi de valeur spécifique pour la femme enceinte mais a augmenté l'AS de la femme allaitante de 4 mg/j pour compenser le transfert de vitamine E vers le lait maternel (NHMRC 2006).

Le NCM a établi une RNP de 10 mg/j pour les deux derniers trimestres de grossesse en lien avec la hausse des apports d'énergie et d'AGPI et une RNP de 11 mg/j pour les femmes allaitantes (NCM 2014).

La région D-A-CH a établi un AS de 13 mg/j pour les femmes enceintes et 17 mg/j pour les femmes allaitantes en lien avec l'augmentation des apports énergétiques et l'apport supplémentaire d'AGPI concomitant. Pour les femmes allaitantes, l'AS permet de couvrir le transfert de vitamine E dans le lait maternel estimé à 0,26 mg/100 g de lait maternel (D-A-CH 2015).

L'Efsa a considéré que les données actuelles ne permettaient pas de justifier une augmentation des besoins pendant la grossesse et l'allaitement. Le même AS de 11 mg/j a donc été maintenu (Efsa 2015h).

Personnes âgées

L'Afssa a dérivé une RNP de 20 à 50 mg/j pour les adultes de plus de 75 ans pour prendre en compte les possibles bénéfices sur un certain nombre de facteurs de risque de maladies liées à l'âge, telles que le cancer et les maladies cardiovasculaires (Afssa 2001).

La région D-A-CH a établi un AS de 12 mg/j pour les hommes et 11 mg/j pour les femmes. Ces valeurs s'appuient sur un besoin de 4 mg/j indépendamment des apports en AGPI, auquel s'ajoutent les apports recommandés en lipides et acides gras et les niveaux d' α -tocophérol nécessaires pour protéger ces acides gras de l'oxydation (D-A-CH 2015).

Les autres instances n'ont pas établi de valeurs différentes pour les personnes âgées de celles pour les autres adultes (Efsa 2015h; IOM 2000a; NCM 2014; WHO/FAO 2004).

Limite supérieure de sécurité

L'Efsa n'a pas proposé de limite supérieure de sécurité pour la vitamine E car les données étaient insuffisantes (Efsa 2015h).

Les membres du CES soulignent que des apports de fortes doses de vitamine E sous forme de compléments alimentaires, comme pour d'autres antioxydants, ont été associés à une augmentation du risque de mortalité totale (Bjelakovic *et al.* 2012).

Tableau 28. Récapitulatif des références nutritionnelles pour la vitamine E (mg/j) ¹

	Afssa* (2001)	Anses* (2016)	D-A-CH* (2015)	Efsa* (2017)	IOM (2000)	NHMRC* (2006)	NCM (2014)	OMS/FAO* (2004)	SCF ^a (1993)
Nourrissons									
Age (mois)	[0-12[[0-4[[0-6[[0-6[
Référence	4		3	3,7 [#]		4			
Age (mois)			[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[
Référence			4	5	5*	5*	3*	2,7	0,4*
Enfants									
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-2[[1-4[[1-4[
Référence H/F	6		6	6	6	5	4	5	0,4
Référence H			6						
Référence F			5						
Age (ans)	[4-7[[4-7[[4-7[[4-9[[4-9[[2-6[[4-7[[4-7[
Référence	7,5		8	9	7	6	5	5	0,4
Age (ans)	[7-10[[7-10[[7-11[[6-10[[7-10[[7-11[
Référence H/F	9		10	9			6	7	0,4
Référence H			9						
Référence F			9						
Adolescents									
Age (ans)	[10-13[[10-13[[11-15[[9-14[[9-14[[[10-14[[10-19[[11-15[
Référence H/F	11		13	13	11	9	8	10	0,4
Référence H			11	11		8	7	7,5	
Référence F									
Age (ans)	[13-16[[13-15[
Référence H/F	12		14						
Référence H			12						
Référence F									
Age (ans)	[16-20[[15-19[[15-18[[14-19[[14-19[[14-18[[15-18[
Référence H/F	12		15	13	15	10	10		0,4
Référence H			12	11		8	8		
Référence F									
Adultes									
Age (ans)	[20-75[≥ 18	[19-65[≥ 18	≥ 19	[19-70]	≥18	≥ 19	≥ 18
Référence H/F	12		13-15	13	15	10	10	10	0,4
Référence H		10,5	12	11		7	8	7,5	
Référence F		9,9							
Femmes enceintes									
Référence	12		13	11	15	7	10 ^b	7,5	
Femmes allaitantes									
Référence	12		17	11	19	11	11	7,5	
Personnes âgées									
Age (ans)	≥ 75		≥ 65			>70			
Référence H/F	20-50								
Référence H			12			10			
Référence F			11			7			

Par défaut, la valeur est une Référence nutritionnelle pour la population.

*La valeur est un apport satisfaisant.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (2013d) mais a estimé que l'apport moyen en vitamine E par le lait maternel, de 3,7 mg/j était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois

^amg vitamine E/g AGPI

^bpour le 2^e et le 3^e trimestre de grossesse, respectivement

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

Pour définir les références nutritionnelles pour la vitamine E, les membres du CES retiennent la démarche de l'Efsa se fondant sur les apports observés. Ainsi, un AS est défini à partir de la valeur moyenne de la consommation de la population française (selon l'étude Inca 3) hors compléments alimentaires. En ce qui concerne les nourrissons de moins de 6 mois, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa (3,7 mg/j) peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS. Ainsi, sont retenues les références nutritionnelles décrites dans le Tableau 29.

Tableau 29. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine E (mg/j)

Groupes de population	AS
Nourrissons de moins de 6 mois	4
Nourrissons de 6 mois et plus	5
Enfants de 1 à 3 ans	7
Enfants de 4 à 6 ans	7
Enfants de 7 à 10 ans	9
Adolescents de 11 à 14 ans	10
Adolescents de 15 à 17 ans	10
Adolescentes de 15 à 17 ans	8
Hommes de 18 ans et plus	10
Femmes de 18 ans et plus	9
Femmes enceintes	9
Femmes allaitantes	9

2.2.13 Vitamine K

Fonctions et sources alimentaires

La vitamine K regroupe la phylloquinone (vitamine K1), les ménaquinones (vitamine K2) et la ménadione synthétique (vitamine K3). La phylloquinone et les ménaquinones sont des composés liposolubles et toutes les formes de vitamine K possèdent le noyau 2-méthyl-1-4-naphtoquinone (Efsa 2017b). La vitamine K est un cofacteur d'enzymes nécessaires à la carboxylation enzymatique de résidus d'acide glutamique en résidus d'acide γ -carboxyglutamique au sein de protéines spécifiques dites protéines vitamine K-dépendantes (Afssa 2001). Elles interviennent ainsi dans l'activation de protéines ayant notamment un rôle dans la coagulation sanguine (vitamine K1) et le métabolisme osseux (vitamine K2). En effet, la déficience en vitamine K1 entraîne des troubles de la coagulation dus à une baisse de l'activité des protéines procoagulantes et une augmentation du temps de Quick (temps de coagulation provoquée). Dans les os, une déficience en vitamine K2 entraîne la sécrétion d'espèces d'ostéocalcine insuffisamment carboxylées (Efsa 2017b).

Les cas de déficience alimentaire sont rares mais peuvent induire des troubles de l'absorption des lipides (Savage et Lindenbaum 1983). De plus, des apports élevés en α -tocophérol chez des individus ayant un faible statut en vitamine K peuvent causer des troubles de la coagulation (Efsa 2017b).

D'après les données du Ciqual, la vitamine K1 se retrouve principalement dans les légumes à feuilles vert foncé (herbes aromatiques, chou frisé, épinards, salades et crucifères) et certaines huiles végétales (Ciqual 2017). Les ménaquinones (vitamine K2) sont synthétisées par les bactéries et se retrouvent principalement dans les produits d'origine animale (foie, viande de bœuf et volailles, jaune d'œuf et produits laitiers fermentés) et les produits fermentés. Cependant il y a peu d'information sur les types et la teneur en ménaquinones (vitamine K2) et son absorption intestinale des aliments (Ciqual 2017).

État des lieux des références nutritionnelles en vitamine K1 (phylloquinone) fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 30.

Population générale adulte

Le SCF a établi qu'un apport de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids corporel/jour fournit par une alimentation diversifiée était adéquat (SCF 1993). Cette valeur était basée sur le fait qu'elle permet une normalisation de la concentration de prothrombine sous-carboxylée et de l'excrétion urinaire d'acide γ -carboxyglutamique (Gla) dans une étude de déplétion-réplétion (Suttie *et al.* 1988).

L'estimation des besoins en vitamine K1 par l'Afssa a été calculée pour maintenir une activité coagulante normale en prenant en compte un mécanisme de recyclage très efficace. L'Afssa avait fixé l'ANC à 45 $\mu\text{g}/\text{j}$ selon un raisonnement correspondant à l'établissement d'un AS (Afssa 2001).

L'IOM et le NHMRC ont considéré que les marqueurs de statut en vitamine K et les données disponibles sur la relation entre les apports en vitamine K et certaines maladies chroniques (ostéoporose, athérosclérose) ne pouvaient pas être utilisés pour déterminer les besoins en vitamine K (IOM 2001; NHMRC 2006). L'IOM et le NHMRC ont établi un AS pour cette population en se basant sur les apports médians les plus élevés en vitamine K de plusieurs

sous-populations adultes de différentes classes d'âges en bonne santé (Australian Bureau of Statistics 1995; NHANES III 1988–1994).

L'OMS et la FAO ont établi une référence nutritionnelle pour la population de 1 µg/kg de poids corporel/j de phylloquinone en prenant en compte le rôle de la vitamine K1 dans la coagulation sanguine et les apports moyens chez l'adulte (WHO/FAO 2004).

Le NCM n'a pas mis à jour les recommandations établies en 2004 de 1 µg/kg de poids corporel/jour (60-80 µg/j) considérant que cet apport était adéquat pour prévenir les risques de déficience chez l'adulte (NCM 2014).

La région D-A-CH a dérivé un AS de 1 µg/kg de poids corporel/j pour les adultes basé sur l'impact de la vitamine K1 sur la coagulation sanguine (D-A-CH 2015).

L'Efsa a considéré également que les biomarqueurs disponibles et les données relatives à l'absorption et l'excrétion de la vitamine K ne permettaient pas d'établir des références nutritionnelles. Ainsi, l'Efsa a établi un AS de 1 µg/kg de poids corporel/jour, soit 70 µg/j en prenant en compte un IMC de 22 kg/m² basé seulement sur la vitamine K1 (phylloquinone) (Efsa 2017b). Cet AS est proche de l'apport médian européen de 76 µg/j chez les sujets âgés de 15 à 80 ans (Efsa 2017b).

Nourrissons de 0 à 1 an

La vitamine K n'étant pas transportée de façon efficace par le placenta, le nourrisson est à risque de déficience en cette vitamine.

Aux Etats-Unis et au Canada, les nourrissons reçoivent une injection intramusculaire de 0,5 à 1 mg de phylloquinone. L'IOM a établi l'AS pour cette population en se basant sur la moyenne des apports chez le nourrisson nourri avec du lait maternel et ayant reçu la dose de vitamine K prophylactique (IOM 2001).

En prenant en compte la supplémentation chez le nourrisson à la naissance, le NHMRC a établi un AS en multipliant la moyenne des apports de lait maternel (0,78 L/j) à la moyenne de concentration de vitamine K1 présente dans le lait maternel (2,5 µg/L) (NHMRC 2006).

La région D-A-CH et le NCM ont dérivé un AS de 1 µg/kg de poids corporel/j pour les nourrissons (NCM 2014; D-A-CH 2015).

Chez le nourrisson de moins de 6 mois, l'Efsa a considéré une référence nutritionnelle de 1 µg/kg/j soit 5 µg/j. Pour le nourrisson de plus de 6 mois, l'Efsa a conservé la valeur de 1 µg/kg/j en considérant un poids médian d'après les courbes de croissance de l'OMS et considérant que les nourrissons recevaient une supplémentation à la naissance respectant les recommandations nationales (Efsa 2017b).

En France, les recommandations de supplémentation en vitamine K1 dans le cadre de la prévention de la maladie hémorragique du nouveau-né sont de 2 mg *per os* administrés à la naissance, puis entre le 4^e et le 7^e jour après la naissance. Pour les nourrissons allaités exclusivement, il est recommandé d'administrer une troisième dose 1 mois après la naissance¹.

¹<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Vitamine-K1-Roche-2-mg-0-2-ml-Nourrissons-solution-buvable-et-injectable-Modifications-du-schema-posologique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Enfants et adolescents

L'IOM (IOM 2001) et le NHMRC (NHMRC 2006) ont mis en place un AS en se basant sur la médiane d'apport la plus haute chez les enfants (4 à 8 ans) et les adolescents (9 à 18 ans) (Australian Bureau of Statistics 1995; NHANES III 1988–1994).

La région D-A-CH (4 à 9 ans et 10 à 18 ans) et le NCM ont dérivé un AS de 1 µg/kg/j (NCM 2014; D-A-CH 2015).

L'Efsa a conservé la valeur de 1 µg/kg de poids corporel/j en considérant un poids médian différent en fonction des classes d'âges (4 à 10 ans et 11 à 17 ans) (Efsa 2017b).

Femmes enceintes ou allaitantes

Les instances étudiées ont conservé le même AS que pour les femmes ni enceintes ni allaitantes car la littérature ne montre pas de besoins additionnels durant la grossesse et une influence très faible des apports de la mère sur le contenu en vitamine K du lait maternel.

Personnes âgées

L'IOM a établi l'AS pour cette population en se basant sur les apports médians les plus élevés en vitamine K de différentes classes d'âges de la population américaine de plus de 55 ans en bonne santé (IOM 2001; NHANES III 1988–1994).

La région D-A-CH a majoré les valeurs pour les personnes âgées dans une approche protectrice pour prendre en compte les risques de malabsorption et la prise de médicaments (D-A-CH 2015).

Limite supérieure de sécurité

Aucun effet néfaste n'a été associé à une consommation élevée de vitamine K. Ainsi aucune limite de sécurité n'a été établie (Efsa 2017b).

Tableau 30. Récapitulatif des références nutritionnelles pour la vitamine K* ($\mu\text{g}/\text{j}$)¹

	Afssa (2001)	D-A-CH (2015)	Efsa (2017)	IOM (2001)	NHMRC (2006)	NCM (2014)	OMS/FAO (2004)
Nourrissons							
Age (mois)	[0-12[[0-4[[0-6[[0-6[[0-6[[0-6[
Référence	5-10	4	5 [#]	2	2		5
Age (mois)		[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[
Référence		10	10	2,5	2,5	1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$	10
Enfants							
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-2[[1-4[
Référence	15	15	12	30	25	1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$	15
Age (ans)	[4-7[[4-7[[4-7[[4-9[[4-9[[2-6[[4-7[
Référence	20	20	20	55	35	1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$	20
Age (ans)	[7-10[[7-10[[7-11[[6-10[[7-10[
Référence	30	30	30			1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$	25
Adolescents							
Age (ans)	[10-13[[10-13[[11-15[[9-14[[9-14[[10-14[[10-19[
Référence H/F	40	40	45	60	45	1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$	35-55
Age (ans)	[13-16[[13-15[
Référence H/F	45	50					
Age (ans)	[16-20[[15-19[[15-18[[14-19[[14-19[[10-18[
Référence H/F	65		65	75	55	1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$	
Référence H		70					
Référence F		60					
Adultes							
Age (ans)	[20-75[[19-51[≥ 18	[19-70]	[19-70]	≥ 18	[19-65[
Référence H/F	45		70			1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$	
Référence H		70		120	70		65
Référence F		60		90	60		55
Femmes enceintes/allaitantes							
Référence	45	60	70	90	60	1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$	55
Personnes âgées							
Age (ans)	≥ 75	≥ 51		>70	>70		≥ 65
Référence H/F	70						
Référence H		80		120	70		65
Référence F		65		90	60		55

* Ces valeurs sont des apports satisfaisants.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (2013d) mais a estimé qu'un apport de 5 $\mu\text{g}/\text{j}$ de vitamine K était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois.

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

Les apports moyens en vitamine K1 ont été calculés sur la base de l'étude Inca 3, pour les populations suivantes : les enfants de 1 à 3 ans, de 4 à 6 ans et de 7 à 10 ans, les adolescents de 11 à 14 ans et de 15 à 17 ans, les adultes de plus de 18 ans. Ces apports ont été utilisés pour établir un AS, néanmoins, les membres du CES soulignent l'incertitude de ces estimations, liée aux données manquantes dans la table de composition des aliments (Ciqual 2017).

Un AS est défini à partir de la valeur moyenne de la consommation de la population française (étude Inca 3) hors compléments alimentaires. En ce qui concerne les nourrissons de moins de 6 mois, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS.

Ainsi, les références nutritionnelles présentées dans le Tableau 31 sont retenues.

Tableau 31. Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine K1 (µg/j)

Groupes de population	AS
Nourrissons de moins de 6 mois	5
Nourrissons de 6 mois et plus	10
Enfants de 1 à 3 ans	29
Enfants de 4 à 6 ans	42
Enfants de 7 à 10 ans	45
Adolescents de 11 à 14 ans	45
Adolescents de 15 à 17 ans	45
Hommes et femmes de 18 ans et plus	79
Femmes enceintes	79
Femmes allaitantes	79

2.2.14 Choline

Fonctions et sources alimentaires

La choline est une amine quaternaire présente dans l'alimentation sous forme libre ou estérifiée. Les principales formes présentes dans les aliments sont la phosphatidylcholine (lécithine), la phosphocholine, la glycérophosphocholine et la sphingomyéline.

La choline est impliquée dans le métabolisme et le transport des lipides et du cholestérol et aussi dans la synthèse de neurotransmetteurs. La choline est le précurseur de la bétaïne, un des principaux donneurs de méthyles, en particulier en cas d'apport insuffisant en vitamine B9. Elle est constitutive de certains phospholipides jouant un rôle important dans la structure et la fonction des membranes. La phosphatidylcholine représente 70 à 95 % des phospholipides dans les lipoprotéines et est nécessaire au bon assemblage et à la sécrétion des VLDL par le foie.

La choline peut être synthétisée *de novo* mais cette synthèse est insuffisante ce qui rend l'apport en choline par l'alimentation indispensable.

Un apport insuffisant en choline peut favoriser des dommages hépatiques et musculaires.

La table Ciqual ne renseigne pas les teneurs en choline. Les principales sources alimentaires provenant de la base de composition des aliments de l'USDA et rapportées par l'Efsa sont les œufs, la viande et le poisson (USDA 2015; Efsa 2016a).

État des lieux des références nutritionnelles en choline fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 32.

Seuls l'IOM, le NHMRC et l'Efsa ont établi un AS (Efsa 2016a; IOM 1998; NHMRC 2006). Les autres organismes internationaux n'ont pas établi de références nutritionnelles (Afssa 2001; D-A-CH 2015; NCM 2014; SCF 1993; WHO/FAO 2004)

Population générale adulte

L'IOM et le NHMRC ont établi un AS de 550 mg/j pour l'homme adulte basé sur les données d'une étude expérimentale montrant que la consommation de 500 mg/j (environ 7 mg/kg de poids corporel) limitait le risque d'atteintes hépatiques montrées par une augmentation de l'activité alanine-aminotransférase sérique (Zeisel *et al.* 1991). L'AS de 425 mg/j chez la femme a été dérivé de l'AS pour l'homme adulte (IOM 1998; NHMRC 2006).

L'Efsa a estimé que les apports moyens en choline en Europe sont de 370 mg/j. Une étude de déplétion-réplétion montre que pour 70 % des sujets, un apport inférieur ou égal à 400 mg/j est suffisant pour normaliser les activités créatine-kinase, alanine-aminotransférase ou aspartate-aminotransférase sériques utilisées comme marqueur d'atteinte hépatique et musculaire induite par la déplétion (Fischer *et al.* 2007). Ainsi, l'Efsa a considéré un AS de 400 mg/j pour les adultes (Efsa 2016a).

Nourrissons de 0 à 1 an

L'IOM et le NHMRC ont calculé un AS de 125 mg/j pour les nourrissons de moins de 6 mois, en multipliant un apport de lait maternel de 0,78 L/j et une concentration moyenne dans le lait maternel en choline de 160 mg/L (NHMRC 2006; IOM 1998). Pour les nourrissons de 6 mois et plus, l'AS a été extrapolé de l'AS des nourrissons de moins de 6 mois en utilisant un ajustement allométrique et fixé à 150 mg/j (NHMRC 2006; IOM 1998).

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa a considéré une concentration de 145 mg/L dans le lait maternel et une consommation de 0,8 L/j pour proposer une référence nutritionnelle de 130 mg/j après arrondi (Efsa 2013d). Pour les nourrissons de 6 mois et plus, l'Efsa a extrapolé l'AS des nourrissons de moins de 6 mois en utilisant un ajustement allométrique, entraînant un AS de 160 mg/j après arrondi (Efsa 2016a).

Enfants et adolescents

En l'absence de données disponibles, l'IOM et le NHMRC ont établi des AS allant de 200 mg/j à 550 mg/j selon les classes d'âge en extrapolant les données obtenues chez l'adulte et en prenant en compte le poids corporel et un facteur de croissance (NHMRC 2006; IOM 1998).

L'Efsa a estimé l'AS en extrapolant l'AS pour les adultes en utilisant un ajustement allométrique avec prise en compte d'un facteur de croissance. L'AS s'étend de 140 mg/j à 400 mg/j selon les classes d'âge (Efsa 2016a).

Femmes enceintes ou allaitantes

Concernant les femmes enceintes, l'IOM et le NHMRC ont considéré que l'AS devait être augmenté de 11 mg/j soit 450 mg/j après arrondi en prenant en compte la concentration de choline dans le placenta et les tissus fœtaux. (NHMRC 2006; IOM 1998). Pour les femmes allaitantes, l'IOM et le NHMRC ont considéré que le transfert de choline dans le lait maternel nécessitait une augmentation de l'AS de 125 mg/j soit un AS de 550 mg/j (NHMRC 2006; IOM 1998).

L'Efsa a estimé que le besoin en choline était augmenté lors de la grossesse mais que les données étaient insuffisantes pour estimer l'ampleur de cette augmentation. Un AS de 480 mg/j a été proposé par ajustement isométrique à partir de l'AS des femmes adultes. Pour les femmes allaitantes, l'Efsa a considéré que 120 mg/j sont transférés dans le lait maternel durant les six premiers mois d'allaitement, entraînant un AS de 520 mg/j pour les femmes allaitantes (Efsa 2016a).

Personnes âgées

L'IOM, le NHMRC et l'Efsa n'ont pas établi pour les personnes âgées de valeurs différentes de celles des sujets adultes (NHMRC 2006; IOM 1998; Efsa 2016a).

Limite supérieure de sécurité

En 2006, l'Efsa n'avait pas considéré la choline lors de ses travaux relatifs à l'établissement des LSS. Elle rapporte en 2016 les travaux de l'IOM.

L'IOM a défini une limite supérieure de sécurité de 3,5 g/j sur la base d'études d'observations rapportant un effet hypotensif et de la diarrhée chez des sujets consommant 7,5 g/j de choline et en appliquant un facteur d'incertitude de 2 (IOM 1998). Un ajustement allométrique a été utilisé pour proposer une limite supérieure de sécurité de 1 g/j chez les enfants de 1 à 8 ans et 2 g/j chez les adolescents de 9 à 13 ans.

Tableau 32. Récapitulatif des références nutritionnelles pour la choline (mg/j) ¹

	Efsa* (2016)	IOM* (2001)	NHMRC* (2006)
Nourrissons			
Age (mois)	[0-6[[0-6[[0-6[
Référence	130 [#]	125	125
Age (mois)	[6-12[[6-12[[6-12[
Référence	160	150	150
Enfants			
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[
Référence	140	200	200
Age (ans)	[4-7[[4-9[[4-9[
Référence	170	250	250
Age (ans)	[7-11[
Référence H/F	250		
Adolescents			
Age (ans)	[11-15[[9-14[[9-14[
Référence H/F	340	375	375
Age (ans)	[15-19[[14-19[[14-19[
Référence H/F	400		
Référence H		550	550
Référence F		400	400
Adultes			
Age (ans)	≥ 19	≥ 19	≥ 19
Référence H	400	550	550
Référence F	400	425	425
Femmes enceintes			
Référence	480	450	440
Femmes allaitantes			
Référence	520	550	550

*Ces valeurs sont des apports satisfaisants.

[#] Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (2013d) mais a estimé que l'apport moyen en choline par le lait maternel, de 130 mg/j était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois.

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

Les membres du CES retiennent la démarche adoptée par l'Efsa pour définir les références nutritionnelles en choline. En ce qui concerne les nourrissons de moins de 6 mois, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa (130 mg/j) peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS. Ainsi, les références nutritionnelles retenues sont rappelées dans le Tableau 33 ci-dessous.

Tableau 33. Références nutritionnelles actualisées pour la choline (mg/j)

Groupes de population	AS
Nourrissons de moins de 6 mois	130
Nourrissons de 6 mois et plus	160
Enfants de 1 à 3 ans	140
Enfants de 4 à 6 ans	170
Enfants de 7 à 10 ans	250
Adolescents de 11 à 14 ans	340
Adolescents de 15 à 17 ans	400
Hommes et femmes de 18 ans et plus	400
Femmes enceintes	480
Femmes allaitantes	520

2.2.15 Calcium

Fonctions et sources alimentaires

Le calcium est le minéral le plus abondant de l'organisme (1 à 2 % du poids corporel) et se trouve principalement dans le squelette (qui contient 99 % du calcium corporel). Le calcium joue un rôle clé dans la minéralisation et la structure du squelette et il est nécessaire à de nombreuses fonctions biologiques telles que l'excitabilité neuromusculaire, la coagulation sanguine, la perméabilité membranaire, la libération d'hormones, l'activation d'enzymes et la signalisation cellulaire. La calcémie est finement régulée par l'hormone parathyroïdienne, le 1,25-dihydroxycholecalciférol (métabolite actif de la vitamine D) et la calcitonine, en lien avec les réserves osseuses. La régulation du métabolisme calcique est caractérisée par un contrôle de l'absorption intestinale et de l'excrétion urinaire ainsi que de la résorption et la formation de la matrice osseuse. L'absorption du calcium est positivement influencée par le statut en vitamine D.

Une réduction de la masse osseuse due à une insuffisance d'apport ou une malabsorption du calcium entraîne des atteintes squelettiques telles que l'ostéoporose ou l'ostéomalacie et augmente le risque de fractures.

Parmi les aliments riches en calcium, on trouve les produits laitiers, les légumineuses, les fruits à coque, les produits céréaliers, certains légumes-feuilles (choux, blettes, épinards, etc.), les fruits de mer et certaines eaux dures (Ciquel 2017).

État des lieux des références nutritionnelles en calcium fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 34.

Population générale adulte

Le SCF a établi une RNP en utilisant une méthode factorielle. Les pertes urinaires, sudorales, fécales, capillaires et ongulaires étaient estimées à 160 mg/j et l'absorption du calcium à 30 %. Sur cette base, le BNM a été estimé et deux écarts-types ont été ajoutés pour fixer la RNP à 700 mg/j (SCF 1993).

L'Afssa a aussi estimé le BNM en calcium par une méthode factorielle. Le besoin net d'entretien, correspondant aux pertes urinaires, fécales et sudorales en situation d'apport en calcium très faible, est estimé à 260 mg/j pour un homme adulte. Un taux d'absorption de 38 % a été retenu conduisant à un BNM de 690 mg/j et une RNP de 900 mg/j (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO ont proposé deux types de besoins et de recommandations d'apport calcique pour tenir compte de la variabilité des contextes nutritionnels (WHO/FAO 2004). La RNP la plus haute (1000 mg/j) correspond aux recommandations pour la population occidentale, tandis que les valeurs basses sont destinées aux populations ayant de faibles apports en protéines animales (moins de 40 g/j) et donc en protéines de façon générale, et dont les pertes urinaires en calcium seraient de ce fait plus faibles (WHO/FAO 2004).

L'IOM a estimé un BNM en calcium en s'appuyant sur un ensemble d'études de bilan. Entre 19 et 50 ans, un bilan nul est obtenu pour un apport de 740 mg/j, arrondi à 800 mg/j pour le besoin moyen. La RNP a été fixée à 1000 mg/j d'après le 97,5^e centile des études de bilan (IOM 2011).

Les recommandations proposées par le NHMRC, le NCM et la région D-A-CH sont proches de celles proposées par l'IOM. Elles s'appuient également sur les résultats d'études de bilan (D-A-CH 2015; NCM 2014; NHMRC 2006).

En 2015, l'Efsa a utilisé des études de bilan et a tenu compte en outre des pertes cutanées (estimées à 40 mg/j) qui avaient été négligées dans ces études pour proposer un BNM de 750 mg/j chez les individus âgés de plus de 25 ans. La RNP est estimée à 950 mg/j d'après le 97,5^e centile des apports permettant d'obtenir un bilan nul. Chez les jeunes adultes (18-25 ans), leur croissance n'étant pas achevée, le BNM a été estimé comme la moyenne des besoins des adultes de 25 ans et plus et des adolescents de 15 à 17 ans, soit 860 mg/j.

En 2016, l'Anses a suivi la démarche de l'Efsa et a repris les RNP chez l'adulte (Anses 2016).

Nourrissons de 0 à 1 an

Le SCF a établi une RNP de 400 mg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus (SCF 1993).

L'Afssa n'a pas établi de référence nutritionnelle pour les nourrissons de moins de 1 an (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO ont estimé que chez les nourrissons de 6 mois et plus, le besoin net est de 120 mg/j incluant 100 mg/j de calcium retenus, 10 mg/j de pertes urinaires et 10 mg/j de pertes cutanées et sudorales. De ces valeurs et des taux d'absorption de calcium ont été dérivés un BNM de 300 mg/j et une RNP de 400 mg/j (WHO/FAO 2004).

Le NHMRC a établi un AS de 210 mg/j pour les nourrissons de moins de 6 mois, en multipliant la quantité de lait maternel consommée (0,78 L) par la teneur moyenne de calcium dans le lait (264 mg/L). Pour les nourrissons de 6 mois et plus, le NHMRC a considéré qu'un apport de 0,6 L/j de lait maternel ayant une teneur en calcium moyenne de 210 mg/L apporte 126 mg/j de calcium auxquels s'ajoutent 140 mg/j provenant des aliments solides, conduisant à un AS de 270 mg/j (NHMRC 2006).

L'IOM a établi un AS de 260 mg/j pour les nourrissons âgés de 6 mois et plus fondé sur l'hypothèse selon laquelle leur besoin était couvert par leurs apports en lait maternel (0,6 L/j pendant 6 mois contenant 200 mg/L de calcium) et les apports provenant des aliments solides (140 mg/j) (IOM 2011).

Le NCM a établi une référence nutritionnelle de 540 mg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus (NCM 2014).

Pour les nourrissons âgés de 4 mois et plus, la région D-A-CH a estimé des apports en calcium de 188,5 mg/j provenant de 0,65 L de lait maternel et de 140 mg/j provenant des aliments solides pour établir un AS de 330 mg/j (D-A-CH 2015).

L'Efsa a décidé d'extrapoler aux nourrissons de 6 mois et plus les quantités de calcium absorbées par les nourrissons exclusivement allaités de moins de 6 mois. La référence nutritionnelle des nourrissons de moins de 6 mois est de 200 mg/j en considérant une teneur en calcium du lait maternel durant les 6 premiers mois de 250 mg/L et une consommation de 0,8 L/j. Après ajustement allométrique en utilisant le poids médian des nourrissons de 9 et 3 mois d'après les courbes de croissance de l'OMS et un taux d'absorption du calcium de 60 %, l'AS des nourrissons de 6 mois et plus est de 280 mg/j (Efsa 2015f).

Enfants et adolescents

Pour établir la RNP des enfants, le SCF a utilisé une approche factorielle et a estimé que 70 à 150 mg/j de calcium étaient retenus et que l'absorption nette était de 35 %. Pour les adolescents, le SCF a considéré que 250 mg/j pour les filles et 300 mg/j pour les garçons sont

retenus par l'organisme et que l'absorption nette est de 40 %, avec un coefficient de variation de 30 % (SCF 1993).

L'Afssa a également utilisé une approche factorielle pour déterminer les besoins chez les enfants et les adolescents. Il a été considéré que le besoin net d'entretien chez l'adolescent (15 à 18 ans) est identique à celui de l'adulte (260 mg/j) tandis que chez l'enfant, il est variable en fonction du poids corporel (Afssa 2001). En ajoutant les besoins liés à la croissance et les taux d'absorption variant en fonction de l'âge, l'Afssa a établi un BNM de 350 mg/j pour les enfants de 1 à 3 ans, 600 mg/j pour les enfants de 3 à 9 ans, 930 mg/j pour les adolescents de 10 à 14 ans et 920 mg/j pour les adolescents de 15 à 19 ans. La RNP a été calculée en considérant un coefficient de variation de 15 % (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO ont considéré que 120 mg/j de calcium étaient retenus chez les enfants de 2 à 9 ans et a considéré 60 mg/j de pertes urinaires et 40 mg/j de pertes cutanées. De ces valeurs et des taux d'absorption de calcium ont été définis une RNP de 500 mg/j pour les enfants jusqu'à 3 ans, un BNM de 440 mg/j et une RNP de 600 mg/j pour les enfants de 4 à 6 ans, et une RNP de 700 mg/j pour les enfants de 7 à 9 ans. A l'adolescence, l'OMS et la FAO ont considéré que les quantités de calcium absorbées et retenues par l'organisme étaient plus élevées (300 mg/j), ainsi que les pertes urinaires (100 mg/j) entraînant un BNM de 1040 mg/j et une RNP de 1300 mg/j pour les deux sexes (WHO/FAO 2004).

En considérant les mêmes critères, le NHMRC a établi que le BNM des enfants allait de 360 mg/j à 1050 mg/j selon les classes d'âge. La RNP a été calculée en considérant un coefficient de variation de 15 % (NHMRC 2006).

L'IOM a considéré que 142 mg/j à 160 mg/j de calcium étaient retenus par l'organisme et a établi un BNM de 500 mg/j et une RNP de 700 mg/j pour les enfants de 1 à 3 ans, un BNM de 800 mg/j et une RNP de 1000 mg/j pour les enfants de 4 à 8 ans. Pour les adolescents, l'IOM a considéré que 92 à 210 mg/j étaient retenus et a établi un BNM de 1100 mg/j et une RNP de 1300 mg/j (IOM 2011).

Le NCM a recommandé un apport en calcium de 600 mg/j pour les enfants de 1 à 5 ans permettant une quantité de calcium retenue de 60 à 200 mg/j chez les enfants de 1 à 8 ans, telle qu'estimée par mesures du contenu minéral osseux. Pour les adolescents de 10 à 17 ans, le NCM a recommandé une référence nutritionnelle de 900 mg/j (NCM 2014).

La région D-A-CH a estimé les besoins en calcium des enfants en utilisant une approche factorielle considérant que les quantités de calcium retenues s'élevaient à 140 mg/j (1 an à 3 ans), 120 mg/j (3 à 6 ans) et 150 mg/j (6 à 9 ans). Les pertes urinaires et fécales étaient prises en compte pour ces trois groupes d'âge et les pertes sudorales pour les deux derniers groupes d'âges. Un BNM a été dérivé en considérant un taux d'absorption de 46 % pour les enfants de 1 jusqu'à 3 ans et 38 % pour les deux autres groupes d'âge. La méthode factorielle a également été employée pour estimer les besoins de l'adolescent. Pour l'ensemble de ces classes d'âge les RNP allant de 600 à 1200 mg ont été dérivées en ajoutant un coefficient de variation de 20 % (D-A-CH 2015).

Chez les enfants de 1 à 3 ans, l'Efsa a calculé un BNM de 390 mg/j en considérant que les besoins relatifs à l'accrétion osseuse étaient de 120 mg/j auxquels s'ajoutent les pertes fécales (1,5 mg/kg/j), urinaires (2 mg/kg/j), cutanées (13 mg/j) et en considérant un taux d'absorption du calcium de 45 %. L'Efsa a calculé un BNM de 680 mg/j pour les enfants de 4 à 10 ans, et de 960 mg/j pour les adolescents de 11 à 17 ans. La RNP a été calculée en considérant un coefficient de variation de 10 % (Efsa 2015f).

Femmes enceintes ou allaitantes

Différents mécanismes d'adaptation se mettent en place durant la grossesse, tels que l'augmentation de l'absorption du calcium. Durant l'allaitement, le calcium sécrété dans le lait maternel provient principalement d'une augmentation de la résorption osseuse ; cette perte minérale est corrigée après la période d'allaitement. Plusieurs études de supplémentation en calcium n'ont pas montré de bénéfices sur la densité minérale osseuse pour des apports alimentaires satisfaisants en calcium durant la grossesse et l'allaitement.

Le SCF a considéré que les besoins en calcium n'étaient pas augmentés pendant la grossesse. Pendant l'allaitement, le SCF a proposé un apport supplémentaire de 500 mg/j (SCF 1993).

L'Afssa a utilisé la méthode factorielle et considéré que l'absorption intestinale du calcium est augmentée chez les femmes enceintes. Un BNM de 760 mg/j et une RNP de 1000 mg/j ont été dérivés à partir des besoins liés au fœtus (220 mg/j) et une absorption de 55 %. Pour les femmes allaitantes, la RNP a été établie à 1000 mg/j. L'Afssa a considéré nécessaire de prolonger cette RNP après le sevrage sur une durée équivalente à celle de l'allaitement pour assurer le rétablissement de la masse osseuse (Afssa 2001).

L'IOM, le NHMRC, le NCM, la région D-A-CH ont considéré que les mécanismes adaptatifs étaient suffisants pendant la grossesse et l'allaitement pour permettre de couvrir les besoins nets du fœtus et du nourrisson et ont donc conservé la même RNP que chez la femme adulte (NHMRC 2006; D-A-CH 2015; IOM 2011; NCM 2014).

L'OMS et la FAO ont considéré que les besoins supplémentaires liés au fœtus étaient de 240 mg/j. En utilisant une méthode factorielle et en considérant les pertes urinaires et cutanées, ils ont établi un BNM de 940 mg/j et une RNP de 1200 mg/j. Pour les femmes allaitantes, l'OMS et la FAO ont considéré que les transferts dans le lait étaient compensés par des mécanismes adaptatifs pendant l'allaitement, si bien qu'une hausse de la RNP n'était pas justifiée (WHO/FAO 2004).

L'Efsa a également conclu que des apports supplémentaires n'étaient pas nécessaires pour les femmes enceintes ou allaitantes. La RNP est donc la même que pour la femme adulte (Efsa 2015f).

Personnes âgées et femmes après la ménopause

L'Afssa a recommandé une augmentation des apports dès l'âge de 55 ans (qui est l'âge estimé de la ménopause par l'Afssa dans ses travaux de 2001) chez la femme et à partir de 65 ans chez l'homme en considérant un besoin net d'entretien de 280 mg/j et un taux d'absorption de 30 %. Pour ces populations, l'Afssa a établi un BNM de 930 mg/j et une RNP de 1200 mg/j en considérant un coefficient de variation de 15 % (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO ainsi que le NHMRC ont également recommandé une augmentation des apports pour les femmes ménopausées et pour les hommes de plus de 65 ans et établi un BNM de 1100 mg/j et une RNP de 1300 mg/j (WHO/FAO 2004; NHMRC 2006).

L'IOM a estimé qu'après 50 ans, le BNM n'était pas modifié chez les hommes mais a proposé d'augmenter la recommandation de 200 mg/j pour la population féminine, pour prendre en compte la baisse de densité minérale osseuse liée à la ménopause (IOM 2011).

Les autres instances n'ont pas proposé de recommandations spécifiques pour les personnes âgées et la femme après la ménopause notamment parce qu'elles ont considéré que les études de supplémentation en calcium ne montraient pas de réduction de la baisse de densité minérale

osseuse liée à la ménopause et du risque de fracture chez la personne âgée de plus de 65 ans (NCM 2014; D-A-CH 2015; IOM 2011; Efsa 2015f).

Limite supérieure de sécurité

Une LSS de 2500 mg/j a été proposée en 2006 par l'Efsa sur la base de nombreuses études d'intervention de longue durée (fondées sur des modifications par l'alimentation ou par l'usage de compléments alimentaires) dans lesquelles aucun effet délétère n'a été rapporté pour des apports atteignant 2500 mg/j. Cette LSS s'applique également aux femmes enceintes ou allaitantes. Par manque de données, aucune LSS pour les nourrissons, les enfants et les adolescents n'a été définie. L'avis de l'Efsa en 2015 ne remet pas en cause cette valeur (Efsa 2015f).

Tableau 34. Récapitulatif des références nutritionnelles pour le calcium (mg/j) ¹

	Afssa (2001)	Anses (2016)	D-A-CH (2015)	Efsa (2015)	IOM (2011)	NHMRC (2006)	NCM (2014)	OMS/FAO (2004)	SCF (1993)
Nourrissons									
Age (mois)			[0-4[[0-6[[0-6[
Référence			220*	200#		210*			
Age (mois)			[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[
Référence			330*	280*	260*	270*	540	400	400
Enfants									
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-2[[1-4[[1-4[
Référence	500		600	450	700	500	600	500	400
Age (ans)	[4-7[[4-7[[4-7[[4-9[[4-9[[2-6[[4-7[[4-7[
Référence	700		750	800	1000	700	600	600	450
Age (ans)	[7-10[[7-10[[7-11[[9-12[[6-10[[7-10[[7-11[
Référence H/F	900		900	800		1000	700	700	550
Adolescents									
Age (ans)	[10-20[[9-12[[11-15[[9-19[[12-14[[10-14[[10-19[[11-18[
Référence H/F	1200		1100	1150	1300	1300	900	1300	
Référence H									1000
Référence F									800
Age (ans)			[12-19[[15-18[[14-19[[14-18[
Référence H/F			1200	1150		1300	900		
Adultes									
Age (ans)	[20-66[(H) [20-56[(F)	[18-25[≥ 19	[18-25[[19-51[[19-70] (H) [19-51] (F)	[18-21[[19-65[ou ménopause	≥ 18
Référence H/F	900	1000	1000	1000	1000	1000	900	1000	700
Age (ans)		≥24		≥ 25	[51-70]		[21-75[
Référence H/F		950		950			800		
Référence H					1000				
Référence F					1200				
Femmes enceintes									
Référence	1000		1000	950	1200	1000	900	1200	700
Femmes allaitantes									
Référence	1000		1000	950	1200	1000	900	1000	1200
Personnes âgées et femmes après la ménopause									
Age (ans)	≥ 66 (H) ≥ 56 (F)				> 70	> 70 (H) ≥ 51 (F)	≥ 75	≥ 65, post- ménopause	
Référence H/F	1200				1200	1300		1300	

Par défaut, la valeur est une référence nutritionnelle pour la population.

*La valeur est un apport satisfaisant.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (2013d) mais a estimé que l'apport moyen en calcium par le lait maternel, de 200 mg/j était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

Les membres du CES retiennent la démarche et les RNP de l'Efsa pour définir les références nutritionnelles pour le calcium. En ce qui concerne les nourrissons de moins de 6 mois, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS.

Ainsi, sont retenues les références nutritionnelles décrites dans le Tableau 35.

Tableau 35. Références nutritionnelles actualisées pour le calcium (mg/j)

Groupes de population	BNM	RNP	AS
Nourrissons de moins de 6 mois			200
Nourrissons de 6 mois et plus			280
Enfants de 1 à 3 ans	390	450	
Enfants de 4 à 10 ans	680	800	
Adolescents de 11 à 17 ans	960	1150	
Hommes et femmes de 18 à 24 ans	860	1000	
Hommes et femmes de 25 ans et plus	750	950	
Femmes enceintes	750	950	
Femmes allaitantes	750	950	

2.2.16 Chlore

Fonctions et sources alimentaires

Dans l'organisme, le chlore est présent sous la forme de l'ion chlorure (Cl⁻). L'ion chlorure est l'anion prédominant dans les fluides intracellulaires et un des plus importants anions extracellulaires. Il contribue à de nombreuses fonctions telles que le maintien de l'équilibre osmotique et de l'équilibre acidobasique ainsi que l'activité musculaire et nerveuse (Efsa 2019a).

La déficience en chlore du fait d'un défaut d'apport est rare. Elle a été observée chez des nourrissons recevant un lait maternel ou un substitut de lait maternel déficient en chlore ou chez des patients recevant des produits de nutrition liquides déficients en chlore. L'hypochlorémie peut se manifester, chez les nourrissons et les enfants, par des défauts de croissance, une léthargie, une irritabilité, une anorexie, des symptômes gastro-intestinaux et une faiblesse en plus d'une alcalose métabolique hypokaliémique et d'une hématurie (Efsa 2019a).

Les aliments les plus riches en chlore sont les aliments auxquels a été ajouté du chlorure de sodium au cours du procédé de transformation, pour sa conservation ou pour d'autres fins (Efsa 2019a), tels que les charcuteries, les fromages, les poissons fumés salés (Ciquel 2017).

État des lieux des références nutritionnelles en chlore fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 36.

Parmi les organismes étudiés, seuls l'IOM, la région D-A-CH et l'Efsa ont établi des références nutritionnelles pour le chlore (IOM 2005; D-A-CH 2016; Efsa 2019a).

Population générale adulte

Le SCF n'a pas défini de référence nutritionnelle pour le chlore mais a décidé que les apports de chlore devaient être cohérents avec l'intervalle d'apports considérés comme acceptables défini pour le sodium (SCF 1993).

L'IOM et la région D-A-CH ont défini un AS pour le chlore à partir de l'AS défini pour le sodium, en considérant un ratio équimolaire entre les deux (IOM 2005; D-A-CH 2016; Strohm *et al.* 2018). L'IOM a ainsi défini un AS de 2300 mg/j pour les adultes de 19 à 50 ans et de 2000 mg/j pour les adultes de 51 à 70 ans. La région D-A-CH a défini un AS s'élevant à 2300 mg/j pour les adultes.

L'Efsa a dérivé un apport « *sûr¹ et satisfaisant²* » en chlore à partir de l'apport « *sûr et satisfaisant* » défini pour le sodium, en considérant un rapport équimolaire entre les deux (Efsa 2019a). Il s'élève à 3100 mg/j.

¹ Bien que le terme « apport sûr » ne soit pas défini dans les principes de fixation et d'application des références nutritionnelles (Efsa, 2010), l'Efsa choisit d'introduire cette notion d'apport qualifié de « sûr » pour désigner un apport quotidien d'un nutriment qui ne donne pas lieu à des préoccupations sanitaires, dans les cas où une LSS n'a pas pu être établie.

² Un apport satisfaisant (AS) est ici une valeur estimée, lorsqu'une RNP ne peut pas être établie car un BNM ne peut pas être déterminé (Efsa, 2010). L'AS est le niveau d'apport observé dans une population en apparente bonne santé.

Nourrissons de 0 à 1 an

Comme pour l'adulte, l'IOM a considéré un rapport équimolaire entre le sodium et le chlore pour définir un AS de 180 mg/j pour les nourrissons de moins de 6 mois et de 570 mg/j pour les nourrissons 6 mois et plus (IOM 2005).

La région D-A-CH a estimé un AS pour les nourrissons de moins de 4 mois à partir des estimations d'apport par le lait maternel chez des nourrissons allaités exclusivement (D-A-CH 2016; Strohm *et al.* 2018). Considérant une concentration de chlore dans le lait de 40 mg/100 mL et une quantité de lait consommée de 750 mL/j durant cette période, un AS de 300 mg/j a été défini. La région D-A-CH a ensuite dérivé de cette valeur, l'AS pour les nourrissons de plus de 4 mois, en considérant les poids corporels moyens de ces deux classes d'âge. Un AS de 450 mg/j a ainsi été défini pour les nourrissons de plus de 4 mois (D-A-CH 2016; Strohm *et al.* 2018).

L'Efsa n'a pas défini de référence nutritionnelle pour les nourrissons de moins de 6 mois mais a considéré que l'apport moyen de chlore par le lait maternel, de 300 mg/j, était satisfaisant pour la majorité des nourrissons (Efsa 2013d). Pour les nourrissons de 6 mois et plus, l'Efsa a considéré, comme pour l'adulte, un rapport équimolaire entre le sodium et le chlore pour définir un AS de 300 mg/j (Efsa 2019a).

Enfants et adolescents

Pour les enfants et les adolescents, l'IOM et la région D-A-CH ont défini des AS et l'Efsa des « *apports sûrs et satisfaisants* » à partir du rapport équimolaire entre le sodium et le chlore (IOM 2005; D-A-CH 2016; Strohm *et al.* 2018; Efsa 2019a). Ces valeurs varient selon les classes d'âge entre 1500 et 2300 mg/j pour l'IOM, entre 600 et 2300 mg/j pour la région D-A-CH et entre 1700 et 3100 mg/j pour l'Efsa.

Femmes enceintes ou allaitantes

L'IOM, la région D-A-CH et l'Efsa ont considéré que les références définies pour les adultes s'appliquaient aux femmes enceintes ou allaitantes (IOM 2005; D-A-CH 2016; Strohm *et al.* 2018; Efsa 2019a).

Personnes âgées

Parmi les organismes étudiés ici, seul l'IOM a défini un AS spécifique pour les personnes de plus de 70 ans, fixé à 1800 mg/j en considérant un rapport équimolaire entre le sodium et le chlore (IOM 2005).

Limite supérieure de sécurité

En 2019, l'Efsa a rappelé que, lors de ses travaux antérieurs sur les LSS, elle n'avait pas établi de LSS pour le chlore en raison de données insuffisantes. Elle avait également souligné que les niveaux d'apport dans les pays européens excédaient les quantités nécessaires au fonctionnement normal de l'organisme et qu'une augmentation des apports de chlore, sous la forme de chlorure de sodium, avait été associée à l'augmentation de la pression artérielle, ce qui augmente le risque de MCV et maladies rénales (Efsa 2006).

Tableau 36. Récapitulatif des références nutritionnelles pour le chlore (mg/j) ¹

	D-A-CH* (2016)	Efsa ¹ (2019)	IOM* (2005)
Nourrissons			
Age (mois)	[0-4[[0-6[[0-6[
Référence	300	300*	180
Age (mois)	[4-12[[6-12[[6-12[
Référence	450	300*	570
Enfants			
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[
Référence	600	1700	1500
Age (ans)	[4-7[[4-7[[4-9[
Référence	750	2000	1900
Age (ans)	[7-10[[7-11[
Référence H/F	1150	2600	
Adolescents			
Age (ans)	[10-13[[11-18[[9-19[
Référence H/F	1700	3100	2300
Age (ans)	[13-15[
Référence H/F	2150		
Age (ans)	[15-19[
Référence F	2300		
Adultes			
Age (ans)	≥ 19	≥ 18	[19-51[
Référence H/F	2300	3100	2300
Age (ans)			[51-70]
Référence H/F			2000
Femmes enceintes			
Référence	2300	3100	2300
Femmes allaitantes			
Référence	2300	3100	2300
Personnes âgées			
Age (ans)			> 70
Référence H/F			1800

Par défaut, la valeur est une référence nutritionnelle pour la population.

*La valeur est un apport satisfaisant.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (2013d) mais a estimé que l'apport moyen de chlore par le lait maternel, de 300 mg/j était généralement satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois.

¹ Il s'agit d'un apport « sûr et satisfaisant »

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

Les membres du CES retiennent la démarche de l'Efsa consistant à définir une référence nutritionnelle pour le chlore sur la base d'un rapport équimolaire entre le sodium et le chlore mais choisissent de l'appliquer aux valeurs d'AS retenues par l'Anses pour le sodium (Tableau 64), qui diffèrent des valeurs « sûres et satisfaisantes » de l'Efsa.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS.

Ainsi, sont retenues les références nutritionnelles décrites dans le Tableau 37.

Tableau 37. Références nutritionnelles actualisées pour le chlore (mg/j)

Groupes de population	AS
Nourrissons de moins de 6 mois	170
Nourrissons de 6 mois et plus	570
Enfants de 1 à 3 ans	1200
Enfants de 4 à 8 ans	1500
Enfants de 9 à 13 ans	1900
Adolescents de 14 à 17 ans	2300
Hommes et femmes de 18 ans et plus	2300
Femmes enceintes	2300
Femmes allaitantes	2300

2.2.17 Chrome

Fonctions et sources alimentaires

Le chrome trivalent est un élément-trace décrit initialement comme nécessaire à la régulation des métabolismes glucidiques, lipidiques et protéiques par l'insuline. Toutefois, les mécanismes moléculaires impliqués dans ses effets n'ont pas été clairement mis en évidence chez l'Homme et l'animal. L'essentialité des apports en tant que nutriment chez le sujet sain est actuellement remise en question (Vincent 2017; Efsa 2014c).

Le chrome se trouve dans les aliments de manière ubiquitaire. La table de composition des aliments du Ciqual ne renseigne pas les teneurs en chrome des aliments. Les principales sources alimentaires rapportées par l'Efsa sont la viande, les matières grasses, le pain et les céréales, le poisson, les légumineuses et les épices (Efsa 2014c). L'Efsa rapporte que les apports médians en chrome dans dix-sept pays de l'Union européenne vont de 57,8 à 83,8 µg/j chez l'adulte, 30,1 à 42,9 µg/j chez le nourrisson de 12 à 36 mois, de 54,3 à 71,2 µg/j chez l'enfant de moins de 10 ans et de 63,5 à 83,4 µg/j chez l'adolescent de 10 à 18 ans (Efsa 2014c).

État des lieux des références nutritionnelles en chrome fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 38.

Le NCM, l'OMS et la FAO, le SCF et l'Efsa n'ont pas établi de références nutritionnelles pour le chrome (Efsa 2014c; SCF 1993; WHO/FAO 2004; NCM 2014). L'Efsa a conclu en 2014 que les données actuelles ne permettaient pas de démontrer que le chrome était un minéral essentiel et que les apports nutritionnels de chrome présentaient un bénéfice pour la santé chez l'individu sain (Efsa 2014c).

Population générale adulte et personnes âgées

En 2001, l'Afssa considérait qu'il n'y avait pas de signes de déficience en chrome avec des apports de 50 µg/j. L'AS proposé était compris entre 55 et 70 µg/j (Afssa 2001).

L'IOM a considéré que le contenu moyen en chrome dans l'alimentation était de 13,4 µg/1000 kcal, donnant des AS de 25 µg/j pour les femmes adultes et 35 µg/j pour les hommes. Les apports énergétiques étant moindres à partir de 50 ans, les AS ont été établis à 20 µg/j pour les femmes et 30 µg/j pour les hommes (IOM 2001).

La région D-A-CH a fondé ses AS sur un besoin estimé à 20 µg/j couvrant les fonctions physiologiques mais ne permettant pas de réserves. Après avoir ajouté des besoins de réserve, l'AS s'élève à 30-100 µg/j (D-A-CH 2015).

Nourrissons de 0 à 1 an

La région D-A-CH et l'IOM ont fondé l'AS sur le contenu en chrome dans le lait maternel (D-A-CH 2015; IOM 2001).

Enfants et adolescents

La région D-A-CH et l'IOM ont fondé leur AS sur une extrapolation des besoins chez l'adulte ajustés aux apports énergétiques (D-A-CH 2015; IOM 2001).

L'Afssa a considéré un apport de 0,1-1 µg/kg poids corporel/j (Afssa 2001).

Femmes enceintes ou allaitantes

L'IOM a établi un AS par extrapolation des AS pour les femmes et adolescentes, en considérant un gain pondéral durant la grossesse de 16 kg. Concernant les femmes allaitantes, l'IOM a considéré l'apport en chrome nécessaire pour assurer le remplacement du chrome excrété dans le lait maternel (IOM 2001).

L'Afssa a recommandé d'augmenter les apports de chrome de 5 µg/j durant le 3^e trimestre de grossesse mais n'a pas recommandé d'apport supplémentaire pour la femme allaitante (Afssa 2001).

Limite supérieure de sécurité

Le groupe scientifique de l'Efsa sur les contaminants de la chaîne alimentaire (CONTAM Panel) a dérivé une dose journalière tolérable¹ (DJT) pour le chrome trivalent à 300 µg/kg de poids corporel/j, pouvant tenir lieu de LSS, sur la base d'une étude de toxicité chronique chez le rat exposé par voie orale (Efsa 2014c).

¹ La DJT est la quantité estimée d'une substance présente dans les aliments ou dans l'eau potable qui peut être consommée quotidiennement durant toute la durée d'une vie sans présenter de risque appréciable pour la santé. Les DJT sont établies pour des substances dont la présence dans les denrées n'est pas attendue ou est inévitable voire indésirable (contaminants de l'environnement tels que certains métaux, etc.) (Anses 2012).

Tableau 38. Récapitulatif des références nutritionnelles pour le chrome ($\mu\text{g}/\text{j}$)¹

	Afssa* (2001)	D-A-CH* (2013)	IOM* (2001)
Nourrissons			
Age (mois)		[0-4[[0-6[
Référence		1-10	
Age (mois)		[4-12[[6-12[
Référence		20-40	5,5
Enfants			
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[
Référence	25	20-60	11
Age (ans)	[4-7[[4-7[[4-9[
Référence	35	20-80	15
Age (ans)	[7-10[[7-10[
Référence	40	20-100	
Adolescents			
Age (ans)	[10-13[[10-15[[9-14[
Référence H/F	45	20-100	
Référence H			25
Référence F			21
Age (ans)	[13-16[
Référence H/F	50		
Age (ans)	[16-20[[15-19[[14-19[
Référence H/F	50	30-100	
Référence H			35
Référence F			24
Adultes			
Age (ans)	[20-65[≥ 19	[19-51[
Référence H/F		30-100	
Référence H	65		35
Référence F	55 ^b		25
Femmes enceintes/allaitantes			
Référence	60		30
Femmes allaitantes			
Référence	60		45
Personnes âgées			
Age (ans)	≥ 65		≥ 51
Référence H/F			
Référence H	70		30
Référence F	60 ^c		20

*La valeur est un apport satisfaisant.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (2013d) mais a estimé que l'apport moyen de chlore par le lait maternel, de 300 mg/j était généralement satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois.

¹ Il s'agit d'un apport « sûr et satisfaisant »

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

En l'absence de données supplémentaires justifiant l'essentialité des apports en chrome chez le sujet sain, les membres du CES décident de suivre la démarche de l'Efsa et de ne pas établir de référence nutritionnelle pour le chrome.

2.2.18 Cuivre

Fonctions et sources alimentaires

Le cuivre est un oligoélément essentiel soumis à une régulation homéostatique. Il intervient en tant que composant de nombreuses métalloenzymes (cuproenzymes) engagées dans des réactions d'oxydo-réduction : cytochrome c oxydase, amines oxydases, superoxyde dismutase. Le cuivre joue un rôle dans la qualité des cartilages et l'intégrité du tissu conjonctif, la minéralisation osseuse, la régulation de neurotransmetteurs, la fonction cardiaque, les fonctions immunitaires et le métabolisme du fer. Enfin, le cuivre joue un rôle ambivalent dans le stress oxydant : il est cofacteur de la superoxyde dismutase (Cu/Zn SOD), dont l'activité est déterminante dans la réduction de la concentration d'anion superoxyde et de ce fait dans la lutte contre les effets des espèces réactives dérivées de l'oxygène (ERDO), mais, inversement, sous forme libre (en tant que métal de transition), il peut être à l'origine de la production d'ERDO.

Les symptômes de la carence en cuivre sont divers et incluent notamment une anémie hypochrome, une hypercholestérolémie, une neutropénie, une leucopénie et une neuromyélopathie.

D'après les données du Ciqual, les aliments les plus riches en cuivre sont les abats, les crustacés et mollusques ainsi que les oléagineux (Ciqual 2017).

État des lieux des références nutritionnelles en cuivre fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 40.

Il n'existe pas de consensus entre les différentes agences quant à l'estimation des besoins en cuivre et la fixation des recommandations. L'OMS n'a pas proposé de recommandations pour l'apport en cuivre.

Population générale adulte

Le SCF a dérivé un BNM de 0,8 mg/j et une RNP de 1,1 mg/j pour l'homme et la femme. Le BNM était basé sur une étude chez l'homme montrant que des apports de 0,79 mg/j pendant 42 jours n'entraînait pas de baisse du statut (SCF 1993).

L'Afssa a estimé le besoin nutritionnel en cuivre chez le sujet adulte par la méthode factorielle, en tenant compte de pertes obligatoires estimées à 400-500 µg/j et un taux d'absorption de 30 %, soit un BNM de 20 à 25 µg/kg/j chez l'adulte. Un coefficient de variation de 15 % du besoin a été retenu pour proposer, après approximation, une RNP de 2,0 mg/j chez l'homme. Une RNP de 1,5 mg/j en a été déduite chez la femme au *pro rata* du poids corporel (Afssa 2001).

L'IOM a établi un besoin nutritionnel en cuivre de 0,7 mg/j chez l'homme et la femme en s'appuyant sur la variation de différents marqueurs du statut en cuivre (cuivre sérique, céruloplasmine, Cu/Zn SOD érythrocytaire) lors d'études de déplétion/réplétion. La RNP dérivée de ce besoin est de 0,9 mg/j (IOM 2001).

Le NHMRC a considéré que les données disponibles étaient insuffisantes pour permettre d'établir un besoin nutritionnel en cuivre et a proposé une recommandation basée sur un apport observé de 1,2 mg/j chez les femmes et 1,7 mg/j chez les hommes (NHMRC 2006).

Le NCM a estimé qu'un apport de 0,7-0,8 mg/j de cuivre permet de maintenir un statut adéquat, alors qu'un apport inférieur à 0,7 mg/j a été associé à une augmentation de l'excrétion fécale de métabolites ayant subi une modification associée à la production de radicaux libres et une

réduction des fonctions immunitaires. Un BNM de 0,7 mg/j a été établi suivi d'une RNP de 0,9 mg/j pour l'homme et la femme en considérant un coefficient de variation de 15 % (NCM 2014).

La région D-A-CH a considéré qu'un apport en cuivre de 1,25 mg/j est nécessaire pour remplacer les pertes dans les selles et les urines et ont estimé un AS de 1,0-1,5 mg/j (D-A-CH 2015).

L'Efsa a considéré qu'il n'existe pas de biomarqueurs assez robustes permettant de définir des besoins en cuivre. Les études de « déplétion/réplétion » combinées aux données d'apports ont permis de développer des AS de 1,6 mg/j chez l'homme et de 1,3 mg/j chez la femme (Efsa 2015e).

En 2016, en l'absence de référence actualisée par l'Efsa, l'Anses avait conclu qu'un taux d'absorption de 50 % était plus pertinent au regard d'estimations récentes entraînant une RNP de 1,3 mg/j chez l'homme et 1,0 mg/j chez la femme (Anses 2016).

Nourrissons de 0 à 1 an

Le SCF a estimé la RNP en cuivre chez le nourrisson à 36 µg/kg/j soit 0,3 mg/j, en considérant les pertes endogènes, les besoins liés à la croissance, et un taux d'absorption de 50 % (SCF 1993).

L'Afssa a considéré des besoins en cuivre entre 40 et 80 µg/kg/j pour le nourrisson (Afssa 2001).

L'IOM a établi un AS de 0,22 mg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus en considérant une concentration en cuivre dans le lait maternel de 0,2 mg/L, un apport de lait maternel de 0,6 L/j et un apport provenant des autres aliments de 0,1 mg/j (IOM 2001).

Le NHMRC a établi un AS en multipliant les apports moyens de lait maternel (0,78 L/j) par la concentration moyenne de cuivre du lait maternel (0,25 mg/L). L'AS pour les nourrissons de 6 mois et plus a été établi en additionnant l'apport en cuivre du lait maternel et celui provenant des autres aliments (NHMRC 2006).

Le NCM a suivi les estimations de l'IOM et a estimé, sur la base d'une concentration en cuivre de 0,25 mg/L dans le lait maternel, que le statut en cuivre des nourrissons allaités est adéquat. Pour les nourrissons âgés de 6 mois et plus, une RNP de 0,3 mg/j en cuivre a été établie à partir de la RNP chez l'adulte en prenant en compte un ajout pour la croissance (NCM 2014).

La région D-A-CH a établi une référence nutritionnelle de 0,2 à 0,6 mg/j pour le nourrisson de moins de 4 mois et de 0,6 à 0,7 mg/j pour le nourrisson de 4 mois et plus (D-A-CH 2015).

L'Efsa a estimé les apports de cuivre à 0,28 mg/j chez le nourrisson âgé de moins de 6 mois en considérant la concentration moyenne en cuivre du lait maternel de 0,35 mg/L et un volume d'apport de 0,8 L/j pour les nourrissons exclusivement allaités. Afin de déterminer l'AS chez le nourrisson de 6 mois et plus, l'Efsa a utilisé un ajustement allométrique en utilisant le poids médian du nourrisson de 3 mois et de 9 mois selon les courbes de croissance de l'OMS. L'Efsa a également estimé l'apport moyen de cuivre qui variait en moyenne de 0,34 à 0,50 mg/j dans différentes études chez les nourrissons. Cet AS a été établi à 0,4 mg/j (Efsa 2015e).

Enfants et adolescents

Pour définir les références nutritionnelles pour les enfants et les adolescents, le SCF a fait une interpolation entre le BNM défini pour le nourrissons et celui défini pour l'adulte, pour atteindre 30 µg/kg/j de 1 à 6 ans, 24 µg/kg/j de 7 à 10 ans et 18 µg/kg/j pour les adolescents de 15 à 17 ans (SCF 1993).

L'Afssa a estimé le BNM en cuivre entre 40 et 80 µg/kg/j selon l'âge des enfants (Afssa 2001). Etant donné l'absence de données chez l'enfant, l'IOM a extrapolé le BNM adulte en utilisant un ajustement allométrique, puis un coefficient de variation de 15 % a été appliqué pour établir la RNP (IOM 2001).

Le NHMRC a établi un AS en utilisant les apports médians provenant des études de consommation nationale (Australie et Nouvelle Zélande) (NHMRC 2006).

Le NCM a établi une RNP à partir de la RNP chez l'adulte en prenant en compte un ajout pour la croissance (NCM 2014).

L'Efsa a établi l'AS pour les enfants et les adolescents en utilisant les apports moyens observés en Europe (Efsa 2015e).

Femmes enceintes ou allaitantes

Le SCF n'a pas majoré la référence nutritionnelle pendant la grossesse considérant que les besoins supplémentaires seraient couverts par une adaptation métabolique. Pendant l'allaitement, le SCF a recommandé un apport supplémentaire de 0,38 mg/j considérant une production de lait de 0,75 L/j, une concentration en cuivre du lait maternel de 0,22 mg/j, et un taux d'absorption de 50 % du cuivre alimentaire (SCF 1993).

L'Afssa a proposé une augmentation des apports de 0,5 mg/j chez la femme enceinte pour compenser les besoins du fœtus durant le dernier trimestre de grossesse. Durant l'allaitement, un apport supplémentaire de 0,5 mg/j a été conseillé pour compenser la sécrétion en cuivre dans le lait maternel estimée à 0,1-0,3 mg/j (Afssa 2001).

L'IOM, en raison de l'absence de données chez les femmes enceintes, a considéré le contenu en cuivre s'accumulant chez le fœtus (13,7 mg) et servant à la croissance (4,6 mg) et a estimé qu'une augmentation du BNM de 0,1 mg/j était nécessaire pendant la grossesse. En considérant un coefficient de variation de 15 %, la RNP est fixée à 1 mg/j. Pour les femmes allaitantes, le besoin supplémentaire est de 0,3 mg/j portant la RNP à 1,3 mg/j afin de prendre en compte la sécrétion dans le lait maternel (0,2 mg/j) (IOM 2001).

Le NHMRC a établi un AS en utilisant les apports médians provenant des études de consommation nationale (Australie et Nouvelle Zélande) (NHMRC 2006).

Le NCM a recommandé une augmentation de la RNP adulte de 0,1 mg/j durant la grossesse et de 0,4 mg/j durant l'allaitement pour compenser les transferts de cuivre vers le lait maternel, considérant un contenu en cuivre dans le lait maternel de 0,25 mg/j, une production de 0,75 L/j et une efficacité d'absorption de 50 % (NCM 2014).

La région D-A-CH n'a pas établi de valeurs de références spécifiques pour les femmes enceintes ou allaitantes et ont gardé les valeurs définies chez l'adulte (D-A-CH 2015).

L'Efsa a établi que l'AS de la femme enceinte devait être augmenté de 0,2 mg/j par rapport à celui de la femme adulte, en considérant que 16 mg de cuivre s'accumulent dans le fœtus et le placenta au cours de la grossesse, en ajoutant les besoins pour la croissance, et en considérant les taux d'absorption du cuivre alimentaire (Efsa 2015e). Pour les femmes allaitantes, une sécrétion de 0,28 mg/j de cuivre a été estimée, en considérant une production de lait de 0,8 L/j durant les six premiers mois de vie et une concentration en cuivre dans le lait maternel de 0,35 mg/L. En prenant en compte un taux d'absorption du cuivre alimentaire de 50 %, l'AS pour les femmes allaitantes a été fixé à 1,5 mg/j soit 0,2 mg/j de plus que celui des femmes non allaitantes (Efsa 2015e).

Personnes âgées

Aucun organisme n'a établi de référence nutritionnelle en cuivre spécifique pour les personnes âgées.

Limite supérieure de sécurité

La consommation chronique de cuivre à dose élevée peut entraîner des atteintes hépatiques sévères. L'Efsa en 2006 a proposé une limite supérieure de sécurité de 5 mg/j, établie à partir d'une dose sans effet délétère (NOAEL) de 10 mg/j issue d'une étude de supplémentation à long terme chez l'Homme et en retenant un facteur d'incertitude de 2 pour tenir compte de l'effectif limité de cette étude. Du fait de l'absence de données, l'Efsa n'a pas défini de valeur spécifique pour les femmes enceintes ou allaitantes. Pour les enfants, la LSS pour les adultes a été extrapolée en fonction du poids corporel (Efsa 2015e). Elles sont rapportées dans le Tableau 39.

Tableau 39. LSS pour le cuivre définies par l'Efsa (2006) pour les enfants et les adolescents

Groupes de population	LSS pour le cuivre (mg/j)
1-3 ans	1
4-6 ans	2
7-10 ans	3
11-14 ans	4
15-17 ans	4

Tableau 40. Récapitulatif des références nutritionnelles pour le cuivre (mg/j) ¹

	Afssa (2001)	Anses (2016)	D-A-CH* (2015)	Efsa* (2015)	IOM (2001)	NHMRC* (2006)	NCM (2014)	SCF (1993)
Nourrissons								
Age (mois)			[0-4[[0-6[[0-6[[0-6[
Référence			0,2-0,6	0,3 [#]	0,20*	0,20		
Age (mois)	[6-12[[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[
Référence	0,6		0,6-0,7*	0,4	0,22*	0,22	0,3	0,3
Enfants								
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-2[[1-4[[
Référence	0,8		0,5-1,0	0,7	0,34	0,7	0,3	0,4
Age (ans)	[4-7[[4-7[[4-7[[4-9[[4-9[[2-6[[4-7[
Référence	1,0		0,5-1,0	1,0	0,44	1,0	0,4	0,6
Age (ans)	[7-10[[7-10[[7-11[[6-10[[7-11[
Référence H/F	1,2		1,0-1,5	1,0			0,5	0,7
Adolescents								
Age (ans)	[10-13[[10-13[[11-18[[9-14[[9-14[[10-14[[11-15[
Référence H/F	1,5		1,0-1,5		0,70		0,7	0,8
Référence H				1,3		1,3		
Référence F				1,1		1,1		
Age (ans)	[13-16[[13-15[
Référence H/F	1,5		1,0-1,5					
Age (ans)	[16-20[[15-19[[14-19[[14-19[[14-18[[15-18[
Référence H/F	1,5		1,0-1,5		0,89		0,9	1,0
Référence H						1,5		
Référence F						1,1		
Adultes								
Age (ans)	[20-75[≥ 18	≥ 19	≥ 18	≥ 19	≥ 19	≥ 18	≥ 18
Référence H/F			1,0-1,5		0,90			1,1
Référence H	2,0	1,3		1,6		1,7	0,9	
Référence F	1,5	1,0		1,3		1,2	0,9	
Femmes enceintes								
Référence	2,0		1,0-1,5	1,5	1,00	1,3	1,0	1,1
Femmes allaitantes								
Référence	2,0		1,0-1,5	1,5	1,30	1,5	1,3	1,4
Personnes âgées								
Age (ans)	≥ 75							
Référence H/F								
Référence H	1,5							
Référence F	1,5							

Par défaut, la valeur est une Référence nutritionnelle pour la population.

*La valeur est un apport satisfaisant.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (2013d) mais a estimé que l'apport moyen en cuivre par le lait maternel, de 0,3 mg/j était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois.

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

Pour définir les références nutritionnelles pour le cuivre, les membres du CES retiennent la démarche de l'Efsa se fondant sur les apports observés. Ainsi, les apports moyens en cuivre ont été calculés sur la base de l'étude Inca 3, pour les populations suivantes : les enfants de 1 à 3 ans, de 4 à 6 ans et de 7 à 10 ans, les adolescents de 11 à 14 ans et de 15 à 17 ans, les adultes de plus de 18 ans.

Un AS est défini à partir de la valeur moyenne de la consommation de la population française (étude Inca 3) hors compléments alimentaires. En ce qui concerne les nourrissons de moins de 6 mois, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS.

Ainsi, les références nutritionnelles présentées dans le Tableau 41 sont retenues.

Tableau 41. Références nutritionnelles actualisées pour le cuivre (mg/j)

Groupes de population	AS
Nourrissons de moins de 6 mois	0,3
Nourrissons de 6 mois et plus	0,5
Enfants de 1 à 3 ans	0,8
Enfants de 4 à 6 ans	1,0
Enfants de 7 à 10 ans	1,2
Adolescents de 11 à 14 ans	1,3
Adolescents de 15 à 17 ans	1,5
Adolescentes de 15 à 17 ans	1,1
Hommes de 18 ans et plus	1,9
Femmes de 18 ans et plus	1,5
Femmes enceintes	1,7
Femmes allaitantes	1,7

2.2.19 Fer

Fonctions et sources alimentaires

Le fer est nécessaire au transport et à l'utilisation de l'oxygène (hémoglobine, myoglobine, transfert d'électrons dans la mitochondrie), ainsi qu'à différentes réactions d'oxydo-réduction (cyclo-oxygénase, NO-synthase, cytochromes P450, etc.).

L'organisme d'un homme adulte contient environ 4 g de fer, dont la majorité (70 %) est présente sous forme héminique (associée à l'hémoglobine et à la myoglobine), le reste étant sous forme non héminique (formes de transport et de réserve).

Le statut en fer est régulé par des mécanismes complexes qui concourent au maintien des concentrations cytosoliques et circulantes de fer. Ces mécanismes permettent le bon fonctionnement de l'organisme et protègent contre les conséquences délétères d'une surcharge en fer (le fer est un métal de transition pro-oxydant).

Même si les pertes en fer ne sont pas régulées (renouvellement cellulaire des épithéliums, saignements), elles sont limitées (1 à 2 mg/j chez l'adulte) grâce à un recyclage efficace du fer érythrocytaire. L'homéostasie du fer repose essentiellement sur la régulation de l'absorption intestinale de fer et des réserves de fer qui permet d'équilibrer ces pertes et de répondre à l'accroissement des besoins dans certaines situations physiologiques (grossesse, croissance).

Le fer est présent dans les aliments sous deux formes : le fer héminique associé à des protéines telles que la myoglobine et l'hémoglobine et le fer non héminique. Le fer héminique est présent exclusivement dans la chair animale (viande et produits dérivés, abats, poissons et fruits de mer) dont il constitue, selon les espèces et morceaux, 15 à 80 % du fer présent. Le fer non héminique (ou fer métallique) est, quant à lui, présent dans la plupart des aliments, quelle qu'en soit l'origine (animale ou végétale). L'inclusion du fer au sein d'un hème porphyrrique augmente sa solubilité au pH intestinal et prévient la formation de complexes insolubles avec des phytoconstituants comme les tannins et phytates qui inhibent l'absorption du fer métallique. Il est généralement admis que chez un sujet ayant des réserves martiales satisfaisantes (ferritinémie > 40 µg/L), le taux d'absorption du fer héminique est de l'ordre de 25 %, supérieure à celui du fer métallique (comprise entre 5 et 10 % selon la qualité du régime) (Hallberg, Hulthen et Gramatkovski 1997). Le taux d'absorption du fer héminique est également moins variable en fonction du niveau des réserves en fer (réserves martiales) que celle du fer métallique. Le taux d'absorption du fer alimentaire dépend donc du niveau des réserves de l'organisme mais aussi de la proportion de fer héminique dans l'alimentation et de la présence de composés alimentaires affectant l'absorption du fer métallique. L'établissement de références nutritionnelles et l'évaluation du risque d'inadéquation d'apport sont donc conditionnés par la connaissance de la proportion de fer présent sous forme héminique dans le régime.

La conséquence la mieux établie d'une déficience en fer est l'anémie ferriprive. Les populations les plus à risque sont les populations dont les besoins en fer sont élevés du fait de la croissance (nourrissons, enfants, femmes enceintes), de fortes pertes (femmes dont les pertes menstruelles sont abondantes, pathologies associées à des saignements occultes ou visibles) ou du fait d'une mauvaise absorption (par exemple du fait d'une inflammation ou d'une infection) (Efsa 2015a).

Parmi les aliments les plus riches en fer, on trouve notamment le foie, les viandes (quel que soit leur type), les poissons et fruits de mer, les légumineuses, les noix, les céréales, le jaune d'œuf et les légumes à feuilles vertes (Ciquel 2017).

État des lieux des références nutritionnelles en fer fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 42.

Population générale adulte

Le besoin nutritionnel en fer est généralement défini comme l'apport minimal permettant d'équilibrer l'ensemble des pertes chez des sujets avec des réserves martiales minimales (c'est-à-dire une ferritinémie = 15 µg/L). Il a été évalué par toutes les instances nationales ou internationales étudiées en divisant les pertes obligatoires (c'est-à-dire les pertes basales ainsi que les pertes menstruelles pour les femmes) par le taux d'absorption. Cette méthode est justifiée par le fait que les pertes en fer ne sont pas régulées, l'homéostasie étant assurée par l'ajustement du taux d'absorption selon l'état des réserves.

Le SCF a suivi la même méthode que celle définie par l'OMS et la FAO en 1988 (FAO/WHO 1988), en s'appuyant sur des données plus récentes de distribution du besoin en fer chez les femmes menstruées (SCF 1993). Considérant un taux d'absorption de 15 %, le SCF a établi des RNP similaires à celles définies par l'OMS et la FAO en 2004 (WHO/FAO 2004), soit 9 mg/j pour les hommes, 20 mg/j pour les femmes non ménopausées et 8 mg/j pour les femmes ménopausées. Il a également proposé une référence nutritionnelle correspondant au 90^e centile du besoin des femmes menstruées, fixée à 16 mg/j, puisque le SCF considérait que la RNP fondée sur le 95^e centile était trop élevée et irréaliste pour la grande majorité des femmes (SCF 1993).

Les références nutritionnelles proposées par l'IOM en 2001 reposent sur un taux d'absorption global du fer dans un régime omnivore de 18 %, estimé en tenant compte d'une proportion de 10 % de fer hémunique dans l'alimentation et d'un taux d'absorption chez des sujets sans réserve estimée à 16,8 % pour le fer non hémunique et à 25 % et pour le fer hémunique (IOM 2001). La distribution des pertes obligatoires a été estimée sur la base des pertes basales estimées à 0,14 mg/kg/j, des pertes menstruelles égales à 0,51 et 2,32 mg/j au 50^e et 97,5^e centile respectivement, et de la distribution des poids corporels observée dans la population des Etats-Unis. L'IOM a ainsi fixé un BNM à 8 mg/j et une RNP à 18 mg/j pour les femmes menstruées sans contraception orale. Le BNM proposé pour les femmes après la ménopause est le même que celui destiné à la population masculine, c'est-à-dire 8 mg/j. Pour les femmes prenant une contraception orale, l'IOM a considéré une baisse des pertes menstruelles de 60 % et a ainsi fixé la RNP à 10,9 mg/j. Selon l'IOM, le taux d'absorption du fer apporté par un régime végétarien a été estimé à environ 10 %, ainsi les références nutritionnelles pour les personnes suivant un régime végétarien sont 1,8 fois plus élevées que celles des personnes omnivores.

Le raisonnement de l'IOM et les valeurs qui en découlent ont été repris intégralement par le NHMRC en 2006 (NHMRC 2006).

L'Afssa (2001) a défini des références nutritionnelles en considérant un taux d'absorption de 10 %. Une référence a été fixée à 9 mg/j pour les hommes et à 16 mg/j pour les femmes menstruées, considérant que les pertes en fer liées aux pertes menstruelles se situent entre 0,4 et 0,5 mg/j.

L'OMS et la FAO ont considéré des pertes basales moyennes de 0,014 mg/kg de poids corporel/j mais ont considéré quatre taux d'absorption différents selon les réserves corporelles et le contexte alimentaire (c'est-à-dire la teneur en fer du régime et sa biodisponibilité) : 15 % et 12 % pour des régimes alimentaires occidentaux et 10 % et 5 % pour les pays en voie de

développement (WHO/FAO 2004). Pour un taux d'absorption de 15 %, la RNP (fondée sur le besoin au 95^e centile de la population) pour les hommes a été fixée à 9,1 mg/j. Pour les femmes menstruées, les pertes menstruelles au 50^e et au 95^e centile ont été estimées respectivement à 0,48 et 1,90 mg/j. L'OMS et la FAO ont fondé leur RNP sur le besoin net au 95^e centile, ce qui pour un taux d'absorption de 15 % correspond à une RNP de 19,6 mg/j. Pour les femmes ménopausées, la RNP a été fixée à 7,5 mg/j. Le Tableau 42 ne renseigne que les valeurs définies pour un taux d'absorption de 15 %.

Le NCM a défini les références nutritionnelles à partir de pertes basales en fer médianes de 0,014 mg/kg/j, du poids corporel moyen dans la population nordique et d'un taux d'absorption du fer de 15 % (NCM 2014). Pour les hommes, cela a conduit à définir une RNP (fondée sur le besoin au 95^e centile de la population) de 9 mg/j. Pour les femmes menstruées, la recommandation nutritionnelle proposée (15 mg/j) correspond à la valeur du 90^e centile et non au 97,5^e centile de la distribution du besoin. En effet, le NCM a considéré que les femmes menstruées ayant des besoins plus élevés avaient probablement un taux d'absorption plus élevé. Pour les femmes ménopausées, la RNP des hommes s'applique.

La région D-A-CH a estimé les pertes basales en fer à environ 1 mg/j et les pertes menstruelles à 15 mg par mois environ. Elle a ainsi considéré qu'avec un taux d'absorption compris entre 10 et 15 %, un apport en fer de 15 mg/j permettait de couvrir le besoin de toutes les femmes ayant des pertes menstruelles normales. Pour les femmes ménopausées et les hommes, la région D-A-CH a défini une référence nutritionnelle à 10 mg/j (D-A-CH 2015).

Récemment, l'Efsa a proposé des valeurs de référence qui s'appuient sur une modélisation de la distribution des pertes obligatoires en fer calculées pour vingt-huit hommes et vingt femmes menstruées et extraites d'une étude réalisée par Hunt *et al.* (J.R. Hunt, Zito et Johnson 2009). Les pertes obligatoires aux 50^e, 95^e et 97,5^e centiles ont été estimées respectivement à 0,95, 1,61 et 1,72 mg/j chez l'homme et à 1,34, 2,80 et 3,13 mg/j chez la femme menstruée. Des taux d'absorption intestinale de 16 % pour les hommes et 18 % pour les femmes – correspondant à des estimations pour des sujets ayant une ferritinémie à 30 µg/L (Dainty *et al.* 2014) – ont été appliqués pour calculer le besoin nutritionnel médian (pour un sujet dont les pertes sont au 50^e centile de la distribution). La RNP a été calculée pour un sujet dont les pertes sont au 97,5^e centile de la distribution pour les hommes (soit 11 mg/j) et au 95^e centile pour les femmes menstruées (soit 16 mg/j). Le nombre de femmes ménopausées incluses dans l'étude de Hunt *et al.* étant insuffisant pour permettre une modélisation de la distribution des pertes de cette population, l'Efsa propose de retenir pour les femmes ménopausées les RNP des hommes (Efsa 2015a).

En 2016, l'Anses a adopté les références nutritionnelles de l'Efsa pour les hommes (BNM 6 mg/j, RNP 11 mg/j) mais a retenu une démarche différente pour les femmes menstruées (Anses 2016). L'Anses a souligné que, du fait de la grande variabilité du volume des pertes menstruelles (résultant de facteurs génétiques liés à l'hémostase, de l'âge et du mode de contraception), la distribution des besoins en fer chez les femmes menstruées était fortement biaisée. Ce biais conduit à une référence pour la population (95^e centile du besoin) égale à plus du double du besoin nutritionnel médian. Pour ces raisons, l'Anses a considéré que la RNP unique proposée par l'Efsa, et antérieurement par l'IOM et l'AFSSA en 2001, était difficilement utilisable en l'état et a choisi de proposer deux niveaux de recommandations destinés respectivement aux femmes ayant des pertes menstruelles faibles ou modérées - en particulier aux femmes sous contraception hormonale - et aux femmes ayant des pertes menstruelles importantes.

Pour ce faire, l'Anses a considéré la distribution des pertes menstruelles en fer rapportée dans une étude réalisée chez quatre-vingt-dix femmes britanniques âgées de 20 à 45 ans et dont les pratiques contraceptives sont représentatives de celles observées dans la population française (35 % d'utilisatrices d'une contraception hormonale et 5 % des femmes optant pour un dispositif intra-utérin). Cette étude montre une distribution des pertes menstruelles en fer suivant une loi exponentielle avec une médiane à 0,28 mg/j, un 80^e centile à 0,70 mg/j et un 95^e centile à 1,50 mg/j (Harvey *et al.* 2005). Combinée aux pertes basales, cette distribution des pertes menstruelles aboutit à une estimation du besoin net égale à 1,1 mg/j au 50^e centile, à 1,7 mg/j au 80^e centile et à 2,6 mg/j au 95^e centile. En considérant un taux d'absorption de 16 % déjà retenu pour les hommes et après arrondi à l'unité supérieure, le besoin nutritionnel est de 7 mg/j au 50^e centile, 16 mg/j au 95^e centile, correspondant à la RNP proposée par l'Efsa, et de 11 mg/j au 80^e centile. Cette dernière valeur correspond par ailleurs à l'estimation du besoin nutritionnel au 80^e centile de la population de femmes menstruées estimé par l'IOM en 2001.

Nourrissons de 0 à 1 an

Comme pour les adultes, le SCF (1993) s'est appuyé sur le rapport de l'OMS et de la FAO de 1988 (FAO/WHO 1988). L'OMS ayant fait de même en 2004, les références du SCF et de l'OMS sont proches. Pour les nourrissons de 6 mois et plus, le SCF a considéré que le taux d'absorption de fer présent dans les aliments infantiles était généralement faible du fait de la présence d'inhibiteurs de l'absorption du fer et de la faible présence d'éléments favorisant son absorption. De plus le taux d'absorption du fer incorporé dans les aliments enrichis pour bébés était inconnu. Ainsi le SCF a considéré que le taux d'absorption était très variable et en moyenne plus faible que pour les autres classes d'âge. Le SCF a ainsi calculé, pour les nourrissons de 6 mois et plus, une RNP pour un taux d'absorption faible (10 %) qui s'élevait à 9,3 mg/j et une RNP pour un taux d'absorption de 15 % qui s'élevait à 6 mg/j.

En 2001, l'IOM a considéré que le nourrisson né à terme en bonne santé avait des réserves en fer élevées et que la mobilisation de ces réserves était très élevée, concluant que le besoin en fer était virtuellement nul jusqu'à 6 mois environ (IOM 2001). L'IOM a considéré que l'allaitement maternel permettait de couvrir les besoins des nourrissons de moins de 6 mois et a, de ce fait, défini un AS de 0,27 mg/j à partir des quantités de fer consommées par des nourrissons allaités. Elle a également considéré que le taux d'absorption du fer dans le lait maternel (45 %) était bien supérieur à celui des préparations pour nourrissons (10 %). Pour les nourrissons de 6 mois et plus, l'IOM a appliqué l'approche factorielle utilisée pour les adultes, en considérant les pertes basales (fécales, urinaires et dermiques), l'augmentation de la masse d'hémoglobine, l'augmentation du fer tissulaire et des réserves en fer. En considérant un taux d'absorption faible de 10 % du fait que les enfants consomment peu de viande avant 1 an et que les principales sources de fer sont des aliments enrichis (préparations pour nourrisson et préparations de suite), un BNM a été fixé à 6,9 mg/j et une RNP (correspondant au besoin au 97,5^e centile) à 11 mg/j.

L'Afssa en 2001 a considéré des pertes basales de fer d'environ 0,014 mg/kg de poids corporel/j et un taux d'absorption du fer de 10 % (Afssa 2001). L'Afssa a indiqué que le besoin en fer des nourrissons de 6 mois et plus était très élevé, devant couvrir en effet les pertes basales, l'augmentation de la masse érythrocytaire et la croissance des tissus de l'organisme. Une référence nutritionnelle a été définie à 7 mg/j.

L'OMS et la FAO (2004) ont adopté les conclusions de leur rapport antérieur (FAO/WHO 1988). Aucune référence nutritionnelle n'a été définie pour les nourrissons de moins de 6 mois : l'OMS et la FAO ont considéré que les réserves accumulées pendant le dernier trimestre de grossesse

étaient suffisantes pour que les faibles quantités apportées par le lait maternel fussent à couvrir les besoins durant les 4-6 premiers mois de vie d'un enfant né à terme. Pour définir le besoin des nourrissons de 6 mois et plus, les pertes basales en fer et le besoin en fer pour la croissance ont été considérés. Les pertes basales ont été estimées à 14 µg/kg de poids corporel/j. L'OMS et la FAO ont considéré que les besoins du nourrisson né à terme augmentaient nettement entre 6 mois et 1 an et que les réserves corporelles en fer doubleraient presque durant cette période. Une RNP de 6,2 mg/j a été définie pour un taux d'absorption de 15 %.

Le NHMRC a défini un AS à 0,2 mg/j pour les nourrissons de moins de 6 mois, sur la base des quantités de fer apportées par le lait maternel (NHMRC 2006). Le NHMRC a toutefois souligné que le taux d'absorption du fer dans les préparations infantiles était bien inférieur à celui du lait maternel et que les apports en fer des nourrissons nourris par ces préparations devaient être plus élevés. Pour les nourrissons de 6 mois et plus, le NHMRC a suivi la même démarche que l'IOM et défini un BNM à 7 mg/j et une RNP à 11 mg/j.

Le NCM n'a pas défini de référence nutritionnelle pour les nourrissons de moins de 6 mois, considérant notamment que les réserves accumulées pendant le dernier trimestre de grossesse étaient suffisantes pour couvrir les besoins durant les 4-6 premiers mois de vie d'un enfant né à terme. Le NCM a également estimé que les besoins étaient couverts par les faibles quantités de fer apportées par le lait maternel étant donné le taux d'absorption élevé du fer dans le lait maternel. Le NCM a estimé également qu'une concentration de 1,5 mg/L de fer dans les préparations pour nourrissons était suffisante, même si les concentrations observées dans les préparations existantes étaient bien supérieures (4-8 mg/L). Enfin, le NCM a souligné l'existence de données suggérant que la capacité de régulation à la baisse de l'absorption du fer était inférieure chez le nourrisson de moins de 6 mois par rapport à celle des adultes. Le NCM a ainsi conclu à la nécessité d'éviter des apports excessifs à cet âge. Pour les nourrissons de 6 mois et plus, le NCM a maintenu ses recommandations antérieures de 8 mg/j, du fait que 1) des déficiences ne sont pas observées chez les nourrissons plus âgés consommant en moyenne 9 mg/j de fer issus principalement des céréales enrichies en fer et que 2) des recommandations plus élevées nécessiteraient une alimentation plus dense en fer pour cette classe d'âge que pour les enfants plus âgés et les adultes (NCM 2014).

La région D-A-CH a estimé les pertes en fer des nourrissons à 0,2-0,4 mg/j. Les besoins pour la croissance ont été estimés à 0,7 mg/j entre 6 et 12 mois. Le besoin en fer a ainsi été estimé à 1 mg/kg de poids corporel/j, soit 8 mg/j (D-A-CH 2015).

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa (2013d) a considéré que le fer accumulé par le nourrisson avant sa naissance lorsqu'il est né à terme et en bonne santé, était suffisant pour couvrir ses besoins durant ses 4 à 6 premiers mois de vie. L'Efsa a ainsi considéré que les quantités de fer apportées par le lait maternel (0,3 mg/j) étaient généralement suffisantes pour maintenir un statut en fer satisfaisant jusqu'à l'âge de 6 mois pour la plupart des nourrissons des pays industrialisés. L'Efsa a également indiqué qu'il était possible que, pour certains enfants allaités ou nourris avec des préparations pour nourrissons, des apports équivalents ne soient pas suffisants entre 4 et 6 mois pour maintenir le statut normal en fer. Pour les nourrissons de 6 mois et plus, l'Efsa a fondé ses références nutritionnelles à partir d'un besoin net en fer de 0,79 mg/j et d'un taux d'absorption de 10 % estimé à partir de deux études réalisées chez des enfants de 9 mois (Efsa 2015a). Un BNM a ainsi été fixé à 8 mg/j et une RNP à 11 mg/j en utilisant un coefficient de variation défini par défaut à 20 % du fait d'une méconnaissance de la variation de ce besoin.

Enfants et adolescents

Pour les enfants de 1 à 3 ans et de 4 à 8 ans, l'IOM a appliqué une méthode factorielle en considérant les pertes basales (fécales, urinaires et dermiques), l'augmentation de la masse d'hémoglobine, l'augmentation du fer tissulaire et des réserves en fer (IOM 2001). En considérant un taux d'absorption identique à celui des adultes (soit 18 %), l'IOM a défini un BNM et une RNP (correspondant au besoin au 97,5^e centile) pour chacune de ces deux classes d'âge. Pour les enfants et adolescents de 9 à 18 ans, une méthode factorielle a été utilisée en considérant les pertes basales en fer, l'augmentation de la masse d'hémoglobine et l'accroissement des tissus (fer non stocké) comme pour les enfants plus jeunes, mais pas la provision de stockage de fer. De plus, les pertes menstruelles ont été prises en compte pour les jeunes filles de 14 à 18 ans. L'estimation des pertes menstruelles des adolescentes de 14 à 18 ans a été réalisée selon la même méthode que pour les femmes adultes. Ainsi la perte médiane en fer par les menstruations s'élevait à 0,45 mg/j. La distribution du besoin total en fer, combinant les différents composants, a été modélisée selon une simulation de Monte Carlo pour définir, pour chaque classe d'âge, un BNM et une RNP (correspondant au besoin au 97,5^e centile), en considérant un taux d'absorption identique à celui des adultes (soit 18 %).

L'Afssa a considéré des pertes basales de fer d'environ 0,014 mg/kg de poids corporel/j et un taux d'absorption de 10 % (Afssa 2001). Elle a défini des références nutritionnelles permettant de couvrir les pertes basales, l'augmentation de la masse érythrocytaire et la croissance des tissus de l'organisme et pour les adolescentes, les pertes liées aux menstruations. Ces références variaient de 7 à 14 mg/j selon les classes d'âge et le sexe.

L'OMS et la FAO (2004) ont adopté les conclusions de leur rapport antérieur (FAO/WHO 1988). Les pertes basales en fer et le besoin en fer pour la croissance ont été considérés pour définir le besoin des enfants, ainsi que les pertes menstruelles pour les adolescentes. Les pertes basales ont été estimées à 0,014 mg/kg de poids corporel/j. L'OMS a considéré que les réserves corporelles en fer doubleraient presque entre 1 et 6 ans. Elle a souligné que les forts besoins des adolescents résultaient d'une croissance rapide et très variable selon les individus. Ainsi, il y a une forte variabilité du besoin en fer durant cette période. Pour les adolescentes, les mêmes considérations que pour les femmes ont été appliquées au regard des pertes menstruelles. Une RNP de 6,8 mg/j a été définie. Au total, des RNP fondées sur le 95^e centile du besoin ont été définies pour les quatre taux d'absorption considérés (15, 12, 10 et 5 %). Des valeurs spécifiques ont été fixées pour les adolescentes de 11 à 14 ans selon qu'elles sont menstruées ou non.

Le NHMRC a suivi la même démarche que l'IOM (IOM 2001) en considérant toutefois un taux d'absorption de 14 % pour les enfants de 1 à 3 ans (NHMRC 2006). Pour les autres classes d'âge, les valeurs étaient similaires à celles de l'IOM.

Pour les enfants de 1 à 5 ans, le NCM a défini la même référence nutritionnelle que pour les nourrissons (NCM 2014). Pour les enfants de 6 à 9 ans, une référence de 9 mg/j a été fixée. Pour les enfants et adolescents de 10 à 17 ans, un taux d'absorption de 15 % a été considéré, bien que les sujets dont le besoin est très élevé (dans les cinq centiles supérieurs) ont probablement une absorption plus efficace. Le NCM a considéré le besoin en fer pour la croissance, une perte basale en fer médiane estimée à 0,014 mg/kg de poids corporel/j et, pour les adolescentes menstruées, des pertes en fer liées aux menstruations. Une RNP a été définie pour chaque classe d'âge à partir du besoin au 95^e centile, sauf pour les adolescentes pour lesquelles la RNP a été définie à partir du besoin au 90^e centile. La RNP varie de 8 à 15 mg/j selon les classes d'âge et le sexe.

La région D-A-CH a estimé que les pertes en fer des enfants sont de 0,2-0,4 mg/j (D-A-CH 2015). Les besoins pour la croissance ont été estimés à 0,3-0,5 mg/j après 1 an. Les besoins liés aux pertes menstruelles ont également été pris en compte pour les adolescentes. La région D-A-CH a ainsi défini des RNP allant de 8 à 15 mg/j selon les classes d'âge et le sexe.

En 2015, l'Efsa a fondé ses références nutritionnelles à partir d'un besoin net en fer et d'un taux d'absorption variables selon la classe d'âge (Efsa 2015a) :

- 0,51 mg/j pour les enfants de 1 à 3 ans avec un taux d'absorption de 10 % estimé à partir de deux études réalisées avec des enfants de 9 mois, aboutissant à un BNM de 5 mg/j et une RNP de 7 mg/j ;
- 0,50 mg/j pour les enfants de 4 à 6 ans avec un taux d'absorption de 10 % estimé à partir de données limitées, aboutissant à un BNM de 5 mg/j et une RNP de 7 mg/j ;
- 0,76 mg/j pour les enfants de 7 à 11 ans avec un taux d'absorption de 10 % estimé à partir de données limitées, aboutissant à un BNM de 8 mg/j et une RNP de 11 mg/j ;
- 1,27 mg/j pour les garçons de 12 à 17 ans avec un taux d'absorption de 16 % dérivé d'études chez l'homme adulte, aboutissant à un BNM de 8 mg/j et une RNP de 11 mg/j ;
- 1,13 mg/j pour les filles de 12 à 17 ans avec un taux d'absorption de 16 % dérivé d'études chez l'homme adulte, aboutissant à un BNM de 7 mg/j et une RNP de 13 mg/j (voir ci-dessous).

En l'absence de données sur la variabilité du besoin en fer, un coefficient de variation de 20 % a été utilisé du fait de la forte variation des taux de croissance chez les enfants. De plus, une très forte variabilité interindividuelle a été observée dans une étude chez les enfants de 1 à 2 ans. Enfin, les différences de typologies alimentaires incluant des régimes alimentaires pour lesquels l'absorption du fer est faible pourraient aussi contribuer à la forte variabilité du besoin.

Pour les adolescentes de 12 à 17 ans, l'Efsa a considéré qu'il y avait des incertitudes liées à la grande variabilité de maturation et développement physiologique, de la période d'apparition des menstruations et de la distribution biaisée (non symétrique) des pertes menstruelles. Le BNM estimé par une méthode factorielle pour les adolescentes est ainsi légèrement plus faible que celui estimé pour la femme adulte non ménopausée par la méthode probabiliste. L'application d'un coefficient de variation de 20 % au BNM de 8 mg/j résulte en une valeur de RNP de 9,9 mg/j. Cependant, une fois la croissance des adolescentes terminée, il est attendu que leurs besoins physiologique et nutritionnel en fer correspondent à celui des femmes adultes non ménopausées. Ainsi, pour prendre en compte les incertitudes et faire une transition vers les femmes adultes, l'Efsa a défini une RNP pour les adolescentes égale à la moyenne de la valeur dérivée de l'approche factorielle pour les adolescentes (9,9 mg/j) et de la RNP pour les femmes adultes (16 mg/j). Après arrondi, une RNP de 13 mg/j a ainsi été fixée.

Femmes enceintes ou allaitantes

Le SCF (1993) ainsi que l'OMS et la FAO (2004) n'ont pas défini de RNP pour les femmes enceintes considérant que le bilan en fer des femmes enceintes dépend de leur régime alimentaire et de leurs réserves en fer. Le besoin net total en fer durant la grossesse est estimé à 840 mg en supposant des réserves en fer suffisantes (soit 500 mg disponibles durant les deux derniers trimestres). Par ailleurs, l'absorption du fer est augmentée durant la grossesse. Pour les femmes allaitantes, le SCF a fixé une RNP à 10 mg/j à partir des quantités de fer sécrété dans le lait et d'un taux d'absorption de 15 %. L'OMS et la FAO ont également défini une RNP à 10 mg/j pour un taux d'absorption de 15 % et jusqu'à 30 mg/j pour un taux d'absorption de 5 % (WHO/FAO 2004).

Pour la femme enceinte, l'IOM (2001) a suivi une approche factorielle en considérant les pertes basales, le fer déposé dans le fœtus, le placenta et le cordon ombilical, ainsi que le fer utilisé pour l'augmentation de la masse d'hémoglobine. Le coût total de la grossesse a ainsi été estimé à environ 700-800 mg de fer. Le taux d'absorption a été considéré comme similaire à celui des femmes non enceintes (soit 18 %) pour le premier trimestre et estimé à 25 % pour le 2^e et le 3^e trimestre. Le besoin net en fer a ainsi été estimé à 6,4, 18,8 et 22,4 mg/j pour le premier, le 2^e et le 3^e trimestre respectivement. Pour les adolescentes enceintes, une méthode similaire a été suivie mais les valeurs des pertes basales et du dépôt de fer dans les tissus ont été celles définies pour les adolescentes non enceintes. Les BNM ont été fixés à partir des besoins du 3^e trimestre afin de constituer une réserve en fer durant le premier trimestre de grossesse et ont été de 23 mg/j pour les adolescentes de 14 à 18 ans et de 22 mg/j pour les femmes. Une RNP de 27 mg/j a été définie pour les femmes enceintes quel que soit leur âge, sur la base du besoin net en fer au 97,5^e centile. Pour les femmes allaitantes, l'IOM (2001) a estimé le besoin comme la somme du fer sécrété dans le lait et les pertes basales en fer des femmes non enceintes et non allaitantes (soit 0,896 mg/j) jusqu'à ce que les menstruations reviennent après environ 6 mois d'allaitement exclusif. Un BNM a ainsi été fixé à 6,5 mg/j et une RNP à 9 mg/j pour les femmes allaitantes adultes. Pour les adolescentes, une méthode similaire a été suivie mais en considérant également le dépôt de fer dans les tissus (0,001 mg/j) et la masse d'hémoglobine (0,14 mg/j). Un BNM et une RNP ont ainsi été fixés à 7 mg/j et 10 mg/j, respectivement, pour les adolescentes allaitantes.

L'Afssa a souligné en 2001 que le besoin net en fer était augmenté pendant la grossesse du fait de l'augmentation de la masse d'hémoglobine (impliquant une augmentation d'environ 500 mg de fer) et de la synthèse des tissus fœtaux (environ 290 mg de fer) et du placenta (environ 25 mg de fer). Ainsi, le besoin total en fer durant la grossesse a été estimé à plus de 1000 mg, variant selon les réserves en fer au début de grossesse. L'Afssa a également noté l'augmentation du taux d'absorption durant la grossesse. Une référence nutritionnelle de 30 mg/j a été fixée pour le dernier trimestre de grossesse. L'Afssa a considéré que les régimes courants ne permettaient pas d'atteindre de tels apports et un supplément était alors nécessaire sous contrôle médical. Pour la femme allaitante, l'Afssa a défini une référence nutritionnelle à 10 mg/j en considérant une sécrétion de fer dans le lait d'environ 0,2-0,4 mg/j (Afssa 2001).

Le NCM (2014), dans la continuité du SCF, n'a pas défini de RNP. Il a rapporté qu'une réserve en fer de 500 mg au début de la grossesse était nécessaire pour atteindre l'équilibre en fer pendant la grossesse. Il a repris l'estimation de l'OMS du besoin total en fer d'une grossesse de 1040 mg et considère que l'absorption augmente pendant les deux derniers trimestres. Il a indiqué également que pour certaines femmes, la quantité de fer apportée par l'alimentation courante n'était pas suffisante pour satisfaire l'augmentation du besoin et qu'une supplémentation en fer était recommandée durant le 2^e et le 3^e trimestre de grossesse. Pour les femmes allaitantes, le NCM a considéré l'absence fréquente de menstruation durant la lactation. Cependant, il a également été indiqué que les femmes des pays du Nord allaitaient leur nourrisson pendant une période prolongée, de telle sorte que les pertes menstruelles pouvaient reprendre durant la période d'allaitement. Ainsi la RNP définie pour les femmes allaitantes était la même que pour les femmes non enceintes et non allaitantes, soit 15 mg/j.

Le NHMRC a adopté la démarche et les valeurs de l'IOM pour les femmes enceintes ou allaitantes (NHMRC 2006).

Pour les femmes enceintes, la région D-A-CH (2015) a considéré un besoin en fer d'environ 300 mg pour le fœtus, d'environ 50 mg pour le placenta et d'environ 450 mg pour l'augmentation

du volume sanguin de la mère. La région D-A-CH a considéré que la RNP de 30 mg/j ainsi définie ne pouvait être atteinte par l'alimentation seule. Elle a recommandé un apport de 20 mg/j pour les femmes allaitantes et les femmes non allaitantes après la naissance de leur enfant, afin de compenser le transfert au fœtus durant la grossesse.

Pendant le 1^{er} trimestre de grossesse, l'Efsa a considéré que les apports en fer devraient couvrir les pertes basales d'environ 1,08 mg/j (2015a). Elle a constaté que le besoin net en fer augmentait ensuite de façon exponentielle, jusqu'à 10 mg/j durant les six dernières semaines de grossesse mais que l'absorption du fer augmentait également progressivement durant cette période. Cette augmentation de l'absorption pourrait compenser celle des besoins si les réserves en fer avant la conception étaient satisfaisantes. L'Efsa a ainsi considéré que le BNM et la RNP des femmes enceintes étaient les mêmes que pour les femmes non enceintes, à la condition essentielle que les femmes débutent leur grossesse avec un statut en fer satisfaisant (c'est-à-dire une ferritinémie supérieure ou égale à 30 µg/L).

Pour les femmes allaitantes, l'Efsa (2015a) a estimé à 0,24 mg/j la quantité de fer sécrété dans le lait maternel pendant les six premiers mois de lactation. En incluant les pertes basales de 1,08 mg/j, le besoin net total en fer durant les premiers mois de lactation a été estimé à 1,3 mg/j, en considérant que les menstruations n'avaient pas repris. Bien que l'estimation du besoin net en fer soit légèrement inférieure pour les femmes allaitantes, l'Efsa a considéré que, pour restaurer les réserves en fer, il était plus protecteur de retenir pour les femmes allaitantes, les mêmes BNM et RNP que pour les femmes non enceintes et non allaitantes.

Personnes âgées

Aucune référence spécifique n'a été définie pour les personnes âgées par les agences et instituts étudiés ici.

Limite supérieure de sécurité

L'Efsa a considéré que le risque de surcharge en fer à partir de sources alimentaires était négligeable lorsque la fonction intestinale était normale (Efsa 2004). Un apport aigu en fer (par exemple supérieur ou égal à 20 mg/kg de poids corporel/j), en particulier en dehors du repas, peut entraîner une nécrose hémorragique de la muqueuse intestinale. Une surcharge chronique en fer peut survenir chez les sujets présentant une anémie hémolytique, des hémoglobinopathies ou des hémochromatoses et provoque une séquestration du fer par la ferritine et l'hémosidérine dans tous les tissus.

Ni le SCF ni l'Efsa n'ont défini de LSS. Des effets gastro-intestinaux délétères ont été observés après l'ingestion à court terme de préparations contenant du fer non héminique à des doses de 50-60 mg/j, en particulier lorsqu'elles sont prises en dehors d'un repas (Efsa 2004). L'Efsa a considéré que ces effets gastro-intestinaux observés après l'ingestion de suppléments de fer de forme non héminique n'étaient pas pertinents pour établir une LSS pour le fer quelle que soit sa source (Efsa 2004). Elle a également estimé qu'une LSS ne pouvait pas être établie à partir des études de surcharge en fer, du fait de faibles corrélations entre les apports en fer et les indicateurs biochimiques du statut en fer, entre les indicateurs biochimiques et les réserves de l'organisme et entre les réserves et le risque de maladies chroniques.

Tableau 42. Récapitulatif des références nutritionnelles pour le fer (mg/j) ¹

	Afssa (2001)	Anses (2016)	D-A-CH (2015)	Efsa (2015)	IOM (2001)	NHMRC (2006)	NCM (2014)	OMS/FAO (2004)	SCF (1993)
Nourrissons									
Age (mois)			[0-4[[0-6[[0-6[[0-6[
Référence			0,5	0,3 [#]	0,27	0,2 ^a			
Age (mois)	[6-12[[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[
Référence	7		8	11	11	11	8 ^a	6,2	6 ^a
Enfants									
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-7[[1-4[[1-4[[1-6[[1-4[[1-4[
Référence	7		8	7	7	9	8 ^a	3,9	4 ^a
Age (ans)	[4-7[[4-7[[7-11[[4-9[[4-9[[6-10[[4-7[[4-7[
Référence	7		8	11	10	10	9 ^a	4,2	4 ^a
Age (ans)	[7-10[[7-10[[7-11[[7-11[
Référence	7		10					5,9	6 ^a
Adolescents									
Age (ans)	[10-13[[10-13[[11-17[[9-14[[9-14[[10-14[[11-15[[11-15[
Référence H	8		12	11	8	8	11 ^a	9,7	10 ^a
Référence F	8		15	13	8	8	11 ^a		
Réf. F non réglée								9,3	9
Réf. F réglée								21,8	18 ^b /22 ^a
Age (ans)	[13-20[[13-19[[14-19[[14-19[[14-18[[15-18[[15-18[
Référence H	12		12		11	11	11 ^a	12,5	13 ^a
Référence F	14		15		15	15	15 ^b	20,7	17 ^b /21 ^a
Adultes									
Age (ans)	≥ 20	≥ 18	≥ 19	≥ 18	≥ 19	≥ 19	≥ 18	≥ 18	≥ 18
Référence H	9	11	10	11	8	8	9 ^a	9,1	9 ^a
Référence F	16		15	16 ^a	18 ^e	18	15 ^b	19,6	16 ^b /20 ^a
Réf. F de pertes menstruelles faibles		11 ^c			(10,9 pour femmes sous contraception orale)				
Réf. F de pertes menstruelles élevées		16 ^a							
Femmes enceintes									
Référence	30		30	16	27	27	-	-	-
Femmes allaitantes									
Age (ans)					[14-19[[14-19[
Référence	10		20 ^d	16	10	10	15	10	10
Age (ans)					≥ 19	≥ 19			
Référence					9	9			
Femmes ménopausées									
Référence	9		10	11	8	8	9 ^a	7,5	8 ^a

Par défaut, la valeur est une référence nutritionnelle pour la population.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (Efsa 2013d) mais a estimé que l'apport moyen de fer par le lait maternel, de 0,3 mg/j était suffisant pour assurer que le statut en fer, durant la moitié de la première année, restait dans l'intervalle normal, pour la majorité des enfants nés à terme en bonne santé dans les pays industrialisés. L'Efsa a souligné également que pour les enfants consommant des préparations pour nourrissons, un apport équivalent à 0,3 mg/j n'était pas suffisant pour maintenir le statut en fer dans l'intervalle normal. Cette observation peut également être valable pour certains nourrissons allaités entre 4 et 6 mois.

^a Valeur au 95^e centile des besoins en fer.

^b Valeur au 90^e centile des besoins en fer.

^c Valeur au 80^e centile des besoins en fer.

^d S'applique également aux femmes qui viennent de donner naissance et qui n'allaitent pas.

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

Pour définir les références nutritionnelles pour le fer, les membres du CES retiennent dans les grandes lignes la démarche de l'Efsa, en y apportant quelques modifications.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, ils considèrent que l'apport moyen en fer par le lait maternel, de 0,3 mg/j, peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS.

Pour les nourrissons de 6 mois et plus, les membres du CES retiennent la démarche et la valeur de l'Efsa.

Pour les enfants à partir de 1 an, les membres du CES estiment que le taux d'absorption de 10 % retenu par l'Efsa est sous-estimé. En effet, ce taux de 10 % a été estimé pour le seul fer non hémunique alors que les enfants commencent à consommer du fer hémunique à partir de la diversification alimentaire. Par ailleurs, ce taux de 10 % pour l'absorption du fer non-hémunique chez l'enfant est inférieur à celui estimé pour l'adulte (15 % en l'absence de réserves en fer et avec un régime riche en vitamine C et pauvre en phytates (Efsa 2015a)). Les membres du CES considèrent que chez l'enfant, les mêmes mécanismes et régulations que chez l'adulte sont en jeu dans l'absorption intestinale du fer non hémunique. En conséquence, pour un même niveau de réserve et une qualité de régime comparable, le taux d'absorption du fer non hémunique chez l'enfant pourrait être le même que celui de l'adulte.

Le calcul permettant d'estimer le taux d'absorption du fer chez les enfants après un an, est le même que chez l'adulte. Il est réalisé en considérant les proportions de fer hémunique et non hémunique dans le régime, et des taux d'absorption de 15 % pour le fer non hémunique (pour un régime de bonne qualité et en absence de réserves en fer) et de 25 % pour le fer hémunique (indépendamment du niveau de réserves en fer).

Les membres du CES ont utilisé les données de l'enquête Inca 3 (Anses 2017) pour estimer le pourcentage de fer hémunique dans le régime des enfants des différentes classes d'âge (Tableau 43). Cette estimation s'appuie sur la consommation des produits animaux hors produits laitiers, en considérant qu'en moyenne 40 % du fer de ces produits est sous forme hémunique.

Tableau 43. Pourcentage de fer sous forme hémunique dans l'alimentation usuelle des individus vivant en France selon les classes d'âge d'après l'étude Inca3

Classes d'âge	< 12 mois	12-23 mois	24-35 mois	3-6 ans	7-10 ans	11-17 ans	≥ 18 ans
% de fer apporté par les produits animaux (hors produits laitiers)	0,8	6,5	13,1	17,5	19,9	20,5	26,1
% de fer sous forme hémunique dans l'alimentation	0,3	2,6	5,2	7,0	8,0	8,2	10,4

Sur cette base, pour les enfants de 3 ans et plus, le taux d'absorption du fer de l'alimentation usuelle est de 16 %. Les membres du CES considèrent que le régime des enfants de plus de 3 ans est suffisamment proche de celui des adultes pour retenir cette valeur.

Pour les enfants de 12 à 35 mois le taux d'absorption du fer de l'alimentation usuelle calculé est de 15 %. Cependant, les membres du CES considèrent que le régime des enfants de cette classe d'âge s'écarte encore fortement de celui des adultes avec la consommation de nombreux aliments spécifiques. Les membres du CES choisissent de retenir un taux d'absorption de 13 %,

intermédiaire entre l'estimation de 15 % et le taux de 10 % retenu chez les enfants de moins de 12 mois.

Ainsi, pour les enfants de 12 à 35 mois, un BNM de 4 mg/j est dérivé du besoin net défini par l'Efsa, en appliquant un taux d'absorption de 13 %. Un coefficient de variation de 20 % est ensuite appliqué pour définir la RNP de 5 mg/j.

Pour les enfants à partir de 3 ans, les BNM en fer pour les différentes classes d'âge sont dérivés des besoins net définis par l'Efsa, en appliquant un taux d'absorption de 16 %. Un coefficient de variation de 20 % est ensuite appliqué pour définir les RNP correspondantes.

Lors des révisions des références nutritionnelles pour la population adulte, les membres du CES ont choisi de proposer deux références nutritionnelles pour les femmes menstruées (Anses 2016), destinées :

- aux femmes ayant des pertes menstruelles faibles ou modérées - en particulier aux femmes sous contraception hormonale. Pour ces femmes, la RNP correspond au besoin nutritionnel au 80^e centile.
- et aux femmes ayant des pertes menstruelles élevées. Pour ces femmes, la RNP correspond au besoin nutritionnel au 95^e centile.

De cette décision, il découle la même dichotomie pour les adolescentes de 12 à 17 ans. Les RNP pour cette classe d'âge sont calculées suivant la méthode de l'Efsa (en calculant la moyenne de la valeur dérivée de l'approche factorielle pour les adolescentes et de la RNP définie pour les femmes adultes), mais en appliquant les RNP définies par l'Anses pour la femme adulte.

Pour les femmes enceintes ou allaitantes, la démarche de l'Efsa consistant à extrapoler aux femmes enceintes ou allaitantes la valeur des femmes menstruées est appliquée. Malgré les adaptations physiologiques augmentant le taux d'absorption du fer durant la grossesse, les membres du CES jugent protecteur d'appliquer la RNP définie pour les femmes dont les pertes menstruelles sont élevées, afin de couvrir les besoins supplémentaires liés à la grossesse, les pertes liées à l'accouchement et la nécessité de retrouver un statut en fer normal le cas échéant.

Ainsi, sont retenues les références nutritionnelles décrites dans le

Tableau 44.

Tableau 44. Références nutritionnelles actualisées pour le fer (mg/j)

Groupes de population	BNM	RNP	AS
Nourrissons de moins de 6 mois			0,3
Nourrissons de 6 mois et plus	8	11	
Enfants de 1 à 2 ans	4	5	
Enfants de 3 à 6 ans	3	4	
Enfants de 7 à 11 ans	5	6	
Adolescents de 12 à 17 ans	8	11	
Adolescentes de 12 à 17 ans non menstruées ou dont les pertes menstruelles sont faibles à modérées	7	11	
Adolescentes de 12 à 17 ans dont les pertes menstruelles sont élevées	7	13	
Hommes de 18 ans et plus	6	11	
Femmes de 18 ans et plus dont les pertes menstruelles sont faibles à modérées	7	11	
Femmes de 18 ans et plus dont les pertes menstruelles sont élevées	7	16	
Femmes enceintes	7	16	
Femmes allaitantes	7	16	
Femmes ménopausées	6	11	

2.2.20 Fluor

Fonctions et sources alimentaires

Le fluor n'a pas de rôle essentiel connu dans la croissance et le développement et aucun signe de déficience en fluor n'a été identifié. Cependant, il joue un rôle dans la prévention des caries dentaires, notamment en s'incorporant à l'hydroxyapatite pour former de la fluorohydroxyapatite plus résistante aux acides que l'hydroxyapatite. Le fluor se fixe également dans les os mais pour l'heure, il n'existe pas de preuve d'un lien entre apport en fluor et solidité osseuse (Efsa 2013a).

Chez l'adulte, environ 40 % du fluor absorbé est associé aux tissus calcifiés (os et dents) et 1 % aux tissus mous, le reste étant excrété, majoritairement par les reins et dans une moindre mesure par la sueur et les fèces (Efsa 2013a). Il n'existe pas de régulation homéostatique du fluor et les stocks dépendent directement du niveau d'apport.

La table de composition des aliments du Ciqual ne renseigne pas sur les teneurs en fluor des aliments. Les principales sources alimentaires de fluor sont les eaux, les boissons et aliments reconstitués à partir d'eau fluorée (telles que les préparations pour nourrissons), le thé, les poissons marins et les sels fluorés. L'absorption intestinale du fluor est élevée (en moyenne 80 à 90 %). Les produits d'hygiène dentaire constituent également une source de fluor (Efsa 2013a).

État des lieux des références nutritionnelles en fluor fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 46.

Population générale adulte

L'IOM a conclu qu'en l'absence de données suffisantes pour déterminer un BNM pour le fluor, un AS pouvait être fixé à partir des estimations d'apports pour lesquels a été observée une réduction maximale des occurrences de caries dentaires sans effets délétères, en particulier fluoroses dentaires (IOM 1997). Un AS a été fixé à 0,05 mg/kg de poids corporel/j pour toutes les catégories d'âge, à partir de 6 mois. En considérant un poids de référence de 76 kg pour les hommes et 61 kg pour les femmes, l'AS a été fixé à 4 mg/j pour les hommes et 3 mg/j pour les femmes.

L'Afssa (2001) a fixé un AS de 2,5 mg/j pour les hommes et de 2,0 mg/j pour les femmes.

Le NHMRC a adopté en 2006 un AS de 0,05 mg/kg de poids corporel/j. En appliquant les poids de référence, un AS a été fixé à 4 mg/j pour les hommes et 3 mg/j pour les femmes (NHMRC 2006). Cet AS a été maintenu en 2017, lors de la mise à jour des références nutritionnelles pour le fluor (NHMRC 2017).

La région D-A-CH a considéré que la valeur de 0,05 mg/kg de poids corporel/j était satisfaisante pour prévenir l'apparition de caries (D-A-CH 2015). En appliquant les poids de référence, une valeur de 3,8 mg/j a été définie pour les hommes et de 3,1 mg/j pour les femmes. Les poids de référence ont été calculés pour un IMC de 22 kg/m² pour les femmes et de 24 kg/m² pour les hommes, à partir des tailles moyennes observées dans la population germanique.

L'Efsa a considéré que le fluor n'était pas un nutriment indispensable au bon fonctionnement physiologique et métabolique de l'organisme (Efsa 2013a). De ce fait, un BNM n'a pas pu être établi. Du fait de son effet préventif sur les caries dentaires, l'Efsa a choisi de proposer un AS. Elle n'a pas identifié de données permettant d'établir une relation effet/dose entre la

consommation de fluor et les caries chez l'adulte. Des données fiables et représentatives sur les apports totaux en fluor dans les pays européens n'étaient pas disponibles. Les quelques données disponibles étaient variables et rapportaient généralement des apports inférieurs à 0,05 mg/kg de poids corporel/j, correspondant à la valeur de l'AS défini chez l'enfant sur la base des études de prévention de la carie. L'Efsa a ainsi estimé que l'AS de 0,05 mg/kg de poids corporel/j pouvait s'appliquer aux adultes. En considérant des poids de référence de 58,5 et 68,1 kg chez les femmes et les hommes respectivement, (poids correspondants à un IMC de 22 kg/m² et à la taille moyenne des Européens), des AS de 2,9 et de 3,4 mg/j ont été définis pour les femmes et les hommes.

Le SCF, l'OMS/FAO, le NCM et l'Anses n'ont pas défini de référence nutritionnelle pour le fluor.

Nourrissons de 0 à 1 an

L'IOM a défini un AS pour les nourrissons de moins de 6 mois sur la base de la quantité de fluor apportée par le lait maternel, soit environ 0,01 mg/j (IOM 1997). Pour les nourrissons de 6 mois et plus, l'IOM a établi un AS de 0,05 mg/kg de poids corporel/j, considérant toutes les sources d'apports. En appliquant le poids corporel de référence, un AS de 0,5 mg/j a été établi.

L'Afssa (2001) a fixé un AS de 0,1 mg/j pour les nourrissons de moins de 6 mois et de 0,2 mg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus.

En 2017, le NHMRC a mis à jour les références nutritionnelles pour le fluor pour les nourrissons et les enfants jusqu'à 8 ans (NHMRC 2017). Il n'a pas défini d'AS pour les nourrissons de moins de 6 mois, considérant que le fluor n'avait pas d'effet préventif sur les caries à cet âge. Pour les nourrissons de 6 mois et plus, le NHMRC a considéré que l'effet du fluor sur la prévention des caries était maximal pour des apports de fluor d'environ 0,05 mg/kg de poids corporel/j. En appliquant le poids corporel de référence, un AS a été fixé à 0,5 mg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus.

La région D-A-CH a fixé un AS pour les nourrissons de 4 mois et plus à 0,05 mg/kg de poids corporel/j pour la prévention des caries (D-A-CH 2015). En appliquant le poids de référence de cette classe d'âge, un AS de 0,5 mg/j a été fixé.

Dans son avis sur les besoins des nourrissons, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle pour les nourrissons de moins de 6 mois mais a estimé que l'apport moyen en fluor par le lait maternel, de 80 µg/j, était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois (Efsa 2013d). Pour les nourrissons de 6 mois et plus, l'Efsa a considéré que les données à l'appui de la relation dose/réponse entre l'incidence des caries et la consommation d'eau de boisson contenant des concentrations différentes de fluor, données qui ont été confirmées par une étude plus récente ayant considéré les apports totaux en fluor, étaient suffisantes pour définir un AS de 0,05 mg/kg de poids corporel/j (Efsa 2013a). L'AS concernait les apports de fluor, toutes sources confondues, y compris les sources non alimentaires. En appliquant le poids corporel de référence, un AS de 0,4 mg/j a été défini pour les nourrissons de 6 mois et plus.

Enfants et adolescents

L'IOM a considéré que l'AS de 0,05 mg/kg de poids corporel/j, fixé pour les nourrissons de 6 mois et plus s'appliquait également aux enfants et adolescents (IOM 1997). En appliquant les poids corporels de référence, des AS variant de 0,7 à 3 mg/j selon les classes d'âge ont été fixés.

L'Afssa (2001) a fixé des AS variant de 0,5 à 2,0 mg/j selon les classes d'âge.

L'Efsa, la région D-A-CH et le NHMRC ont également adopté l'AS de 0,05 mg/kg de poids corporel/j (Efsa 2013a; D-A-CH 2015; NHMRC 2017). Des AS ont ensuite été calculés en appliquant les poids corporels de références.

Femmes enceintes ou allaitantes

En 1997, l'IOM a estimé qu'aucun élément ne justifiait que l'AS pour les femmes enceintes soit augmenté (IOM 1997). Pour les femmes allaitantes, l'IOM a estimé que les concentrations du lait étaient très faibles et relativement indépendantes des variations de la concentration en fluor de l'eau bue par la mère. L'IOM a ainsi conclu que l'AS n'était pas plus élevé pour les femmes allaitantes. Ainsi, l'AS de 3 mg/j défini pour les femmes non enceintes et non allaitantes s'applique également aux femmes enceintes ou allaitantes.

L'Afssa (2001) a également considéré que l'AS de 2 mg/j, défini pour les femmes non enceintes et non allaitantes, pouvait s'appliquer aux femmes enceintes ou allaitantes.

Le NHMRC en 2006 a endossé les conclusions de l'IOM (1997) et a conclu que l'AS n'était pas plus élevé pour les femmes enceintes ou allaitantes que pour les autres femmes (NHMRC 2006). Il s'élève ainsi à 3 mg/j. Ce point n'a pas été remis en cause lors de la mise à jour en 2017 (NHMRC 2017).

La région D-A-CH a également considéré que l'AS défini pour les femmes non enceintes et non allaitantes pouvait s'appliquer aux femmes enceintes ou allaitantes (D-A-CH 2015).

L'Efsa a considéré que l'AS de 0,05 mg/kg de poids corporel/j s'appliquait également aux femmes enceintes ou allaitantes (Efsa 2013a). Pour son estimation, l'Efsa a considéré le poids corporel avant la grossesse car il n'y a pas de données suggérant que des apports en fluor au-dessus de l'AS pour les femmes non enceintes et non allaitantes aient un effet bénéfique sur la santé dentaire de l'enfant, et parce que la concentration en fluor du lait maternel est indépendante des apports en fluor de la mère.

Personnes âgées

Aucune référence spécifique n'a été définie pour les personnes âgées par les organismes étudiés ici.

Limite supérieure de sécurité

Sur la base d'études d'observation et d'intervention évaluant l'effet du fluor sur le risque de fractures, l'Efsa a établi une LSS pour les enfants de 9 ans et plus ainsi que les adultes s'élevant à 0,12 mg/kg de poids corporel/j. Cette valeur s'applique aux femmes enceintes ou allaitantes (Efsa 2006). Pour les enfants de 1 à 8 ans, la LSS a été fondée sur la prévalence de fluorose dentaire modérée. Considérant que moins de 5 % de la population ingérant quotidiennement 0,08-0,12 mg/j de fluor/kg de poids corporel développe une fluorose dentaire modérée, l'Efsa a fixé une LSS à 0,1 mg de fluor/kg de poids corporel/j pour les enfants de 1 à 8 ans. L'Efsa n'a pas établi de LSS pour les nourrissons de moins de 1 an. Les valeurs en mg/j sont décrites dans le Tableau 45.

Tableau 45. LSS pour le fluor (mg/j) définies par l'Efsa (2006) pour les enfants et les adolescents

Groupes de population	LSS pour le fluor (mg/j)
1-3 ans	1,5
4-8 ans	2,5
9-14 ans	5
≥ 15 ans	7

Tableau 46. Récapitulatif des références nutritionnelles pour le fluor (mg/j) ¹

	Afssa* (2001)	D-A-CH (2015)	Efsa* ^a (2013)	IOM* ^a (1998)	NHMRC* ^a (2017)
Nourrissons					
Age (mois)	[0-6[[0-4[[0-6[[0-6[[0-6[
Référence	0,1	0,25	0,08 [#]	0,01	-
Age (mois)	[6-12[[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[
Référence	0,2	0,5	0,4	0,5	0,5
Enfants					
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[
Référence	0,5	0,7	0,6	0,7	0,6
Age (ans)	[4-7[[4-7[[4-7[[4-9[[4-9[
Référence G	0,8	0,7	1,0	1	1,1
Référence F	0,8	0,7	0,9	1	1,1
Age (ans)	[7-10[[7-10[[7-11[
Référence G	1,2	1,1	1,5		
Référence F	1,2	1,1	1,4		
Adolescents					
Age (ans)	[10-13[[10-13[[11-15[[9-14[[9-14[
Référence H	1,5	2,0	2,2	2	2,0
Référence F	1,5	2,0	2,3	2	2,0
Age (ans)	[13-20[[13-19[[15-18[[14-19[[14-19[
Référence H	2,0	3,2	3,2	3	3,0
Référence F	2,0	2,9	2,8	3	3,0
Adultes					
Age (ans)	≥ 20	≥ 19	≥ 18	≥ 19	≥ 19
Référence H	2,5	3,8	3,4	4	4
Référence F	2	3,1	2,9	3	3
Femmes enceintes					
Référence	2	3,1	2,9	3	3
Femmes allaitantes					
Référence	2	3,1	2,9	3	3

Par défaut, la valeur est une référence nutritionnelle pour la population.

*La valeur est un apport satisfaisant.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (Efsa 2013d) mais a estimé que l'apport moyen de fluor par le lait maternel, de 80 µg/j, était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois.

^a Valeurs établies à partir d'un AS de 0,05 mg/kg/j.

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

Pour définir les références nutritionnelles pour le fluor, les membres du CES endossent la démarche et les valeurs de l'Efsa : un AS de 0,05 mg/kg de poids corporel/j est ainsi retenu. Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS.

Ainsi, sont retenues les références nutritionnelles décrites dans le Tableau 47.

Tableau 47. Références nutritionnelles actualisées pour le fluor (mg/j)

Groupes de population	AS
Nourrissons de moins de 6 mois	0,08
Nourrissons de 6 mois et plus	0,4
Enfants de 1 à 3 ans	0,6
Garçons de 4 à 6 ans	1,0
Filles de 4 à 6 ans	0,9
Garçons de 7 à 10 ans	1,5
Filles de 7 à 10 ans	1,4
Adolescents de 11 à 14 ans	2,2
Adolescentes de 11 à 14 ans	2,3
Adolescents de 15 à 17 ans	3,2
Adolescentes de 15 à 17 ans	2,8
Hommes de 18 ans et plus	3,4
Femmes de 18 ans et plus	2,9
Femmes enceintes	2,9
Femmes allaitantes	2,9

2.2.21 Iode

Fonctions et sources alimentaires

L'iode est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes (la tri-iodothyronine (T3) et la tétra-iodothyronine (T4)) qui jouent un rôle fondamental dans les processus de croissance et de maturation cellulaire, dans la thermogénèse, l'homéostasie glucidique et lipidique ainsi que dans la modulation transcriptionnelle de la synthèse protéique. Le rôle de l'iode dans le développement cérébral du fœtus au cours des premiers mois de la grossesse est fondamental. Une déficience en iode est associée à une hypertrophie de la thyroïde et à l'apparition d'un goitre. Les formes sévères de carence peuvent conduire à une hypothyroïdie.

D'après les données du Ciqual, les aliments les plus riches en iode sont les algues, le sel iodé, les poissons marins, les mollusques et les crustacés, ainsi que le jaune d'œuf et le lait en fonction de l'alimentation des animaux (Ciqual 2017).

État des lieux des références nutritionnelles en iode fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 49.

Population générale adulte

En 1993, le SCF a conclu que la plupart des adultes maintenaient une fonction thyroïdienne normale avec des apports entre 40 et 100 µg/j. Un BNM de 100 µg/j et une RNP de 130 µg/j ont été proposés (SCF 1993).

En 2001, l'IOM s'est fondé sur les données des mesures de bilan, de renouvellement de l'iode thyroïdien chez des sujets ayant une fonction thyroïdienne normale et sur la mesure de l'excrétion urinaire d'iode pour estimer le BNM. Celui-ci a été fixé à 95 µg/j pour les adultes, sans distinction de sexe. Sur la base d'un coefficient de variation de 20 %, la RNP a été fixée à 150 µg/j (IOM 2001).

De même, l'Afssa a retenu une référence nutritionnelle de 150 µg/j pour l'homme et la femme (Afssa 2001).

En 2004, l'OMS et la FAO ont fixé un AS à 150 µg/j pour les hommes et les femmes adultes, correspondant à une iodurie médiane légèrement supérieure ou égale à 100 µg/L et une concentration plasmatique légèrement supérieure ou égale à 1 µg/L, seuils au-dessous desquels on observe une augmentation du risque de goitre et une altération possible de la synthèse d'hormones thyroïdiennes (WHO/FAO 2004).

Le NCM a fixé un BNM à 100 µg/j chez les hommes et les femmes, correspondant à un plateau de concentration en iode dans la glande thyroïdienne et au turnover de l'iode chez les sujets sans thyroïde. Une RNP de 150 µg/j en a été déduite, en incluant une marge de sécurité pour les composés goitrogènes (ex. glucosinolates et thiocyanates) dans l'alimentation. Cette valeur a été maintenue par le NCM dans sa révision de 2014 (NCM 2014).

En 2006, le NHMRC a défini un BNM sur les mêmes bases que l'IOM, en tenant compte en outre d'une étude néozélandaise associant l'excrétion urinaire d'iode et le volume thyroïdien. Le NHMRC a établi un BNM de 100 µg/j et une RNP de 150 µg/j sur la base d'un coefficient de variation du besoin estimé à 20 % et après arrondi à la dizaine supérieure pour prendre en compte l'influence des composés goitrogènes naturels présents dans l'environnement (NHMRC 2006).

La région D-A-CH a décidé de retenir la valeur de 200 µg/j pour les populations allemandes et autrichiennes, en estimant que les apports iodés étaient insuffisants dans certaines régions et dans certaines catégories de la population en Allemagne et en Autriche et en considérant d'autres paramètres tels que la teneur en iode des aliments et de l'eau. L'Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) a cependant choisi de retenir la valeur de l'OMS de 150 µg/j pour la population suisse, considérant un meilleur statut en iode et l'existence d'un programme d'enrichissement du sel mis en place depuis plusieurs décennies (D-A-CH 2015; OSAV 2013).

Plus récemment, l'Efsa a considéré que les études de bilan ne permettaient pas de fixer des références pour l'iode (Efsa 2014e). Elle a estimé que la taille de la thyroïde constituait un marqueur au long terme de la couverture moyenne du besoin iodé. Un AS a été défini à partir d'une large étude épidémiologique européenne portant sur des enfants, indiquant que la prévalence du goitre était la plus faible pour des concentrations urinaires d'iode supérieures à 100 µg/L. En l'absence de données similaires dans les autres populations, l'Efsa a appliqué cette limite à l'adulte. Prenant en compte la diurèse moyenne et un taux d'absorption de 92 %, un apport satisfaisant de 150 µg/j a été fixé chez l'adulte (Efsa 2014e).

En 2016, l'Anses a décidé de retenir les valeurs de l'Efsa, identiques à celle définie par l'Afssa en 2001 (Afssa 2001; Anses 2016).

Nourrissons de 0 à 1 an

L'IOM a conclu qu'aucun critère fonctionnel du statut en iode ne reflète l'impact des apports en iode chez le nourrisson. L'IOM a donc dérivé un AS à partir des apports en iode des nourrissons allaités exclusivement de 110 µg/j et extrapolé un AS de 130 µg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus (IOM 2001).

L'Afssa a établi un AS de 40 µg/j pour les nourrissons de moins de 6 mois et 50 µg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO ont considéré que la concentration en iode du lait maternel variait fortement en fonction des apports. En se basant sur un poids moyen de 6 kg pour un nourrisson de 6 mois, le bilan positif est atteint pour 15 µg/kg de poids corporel /j soit un AS de 90 µg/j (WHO/FAO 2004).

Le NHMRC a calculé un AS de 90 µg/j pour les nourrissons de moins de 6 mois en multipliant la moyenne des apports en lait maternel (0,78 L/j) par la concentration moyenne d'iode dans le lait (115 µg/L). Pour les nourrissons de 6 mois et plus, un AS de 110 µg/j a été extrapolé à partir de celui des moins de 6 mois (NHMRC 2006).

L'Efsa a rapporté que les concentrations en iode dans le lait maternel variaient de 50 à 100 µg/L. Elle n'a pas établi de référence nutritionnelle pour les nourrissons de moins de 6 mois mais a estimé que l'apport moyen en fluor par le lait maternel, de 90 µg/j était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois (Efsa 2013d). L'Efsa a considéré l'excrétion urinaire et un poids médian de 8,6 kg à 9 mois pour déterminer un AS de 70 µg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus (Efsa 2014e).

Enfants et adolescents

Le SCF a calculé les valeurs chez l'enfant à partir des valeurs chez l'adulte sur la base des besoins énergétiques (SCF 1993). Les références nutritionnelles vont de 70 µg/j à 130 µg/j selon les classes d'âge (SCF 1993).

L'IOM a extrapolé les valeurs de l'adulte et utilisé des études de bilan pour établir un BNM de 65 µg/j et une RNP de 90 µg/j en prenant un coefficient de variation de 20 % pour les enfants

jusqu'à 8 ans. Pour les enfants âgés de 9 à 13 ans et les adolescents de 14 à 18 ans, les BNM ont été extrapolés à partir des valeurs chez l'adulte et ont été fixés à respectivement 73 µg/j et 95 µg/j. Les RNP des enfants âgés de 9 à 13 ans et de 14 à 18 ans ont été respectivement établies à 120 µg/j et à 150 µg/j (IOM 2001).

L'Afssa a établi une référence nutritionnelle à valeur d'AS allant de 80 µg/j à 150 µg/j selon les classes d'âge (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO ont considéré que les besoins en iode en fonction du poids baissaient avec l'âge. Ainsi, pour les enfants âgés de 1 à 5 ans les recommandations sont de 90 µg/j (6 µg/kg de poids corporel/j) alors que, pour les enfants âgés de 6 à 12 ans, elles sont de 120 µg/j (4 µg/kg de poids corporel/j) en se basant sur le poids corporel moyen d'un enfant de 10 ans de 25 kg. La RNP pour les enfants de plus de 13 ans est la même que celle des adultes (WHO/FAO 2004).

Le NHMRC a établi le BNM de 65 µg/j pour les enfants jusqu'à 8 ans en prenant en compte les études de bilan et un BNM de 75 µg/j en extrapolant les données de l'adulte aux enfants de 9 à 13 ans. Des RNP de 90 µg/j pour les enfants jusqu'à 8 ans et 120 µg/j pour les enfants de 9 à 13 ans ont été établies en considérant un coefficient de variation de 20 %. Pour les adolescents de 14 à 18 ans, le NHMRC a établi un BNM de 95 µg/j et une RNP de 150 µg/j (NHMRC 2006).

Le NCM a également recommandé des apports de 90 µg/j pour les enfants de 2 à 5 ans, 120 µg/j pour les enfants de 6 à 9 ans et 150 µg/j pour les adolescents. Ces recommandations sont basées sur des données de prévalence du goitre et d'excrétion d'iode chez les enfants européens (NCM 2014).

L'Efsa a considéré l'excrétion urinaire et un poids médian de 11,9 kg à 2 ans pour déterminer un AS de 90 µg/j pour les enfants de 1 à 3 ans. Pour les autres classes d'âges, l'Efsa a établi un AS en fonction des poids corporels moyens, de l'excrétion urinaire et des apports iodés (Efsa 2014e).

Femmes enceintes ou allaitantes

Le SCF a considéré qu'il n'y avait pas lieu de proposer une référence nutritionnelle différente durant la grossesse si les apports iodés avant la grossesse avaient été adéquats. Pour la femme allaitante, le SCF a établi une référence nutritionnelle de 160 µg/j pour remplacer les pertes dans le lait maternel (SCF 1993).

L'IOM a établi un BNM de 160 µg/j en se basant sur des études suggérant que les besoins liés au fœtus étaient de 75 µg/j. Une RNP de 220 µg/j a été dérivée en prenant un coefficient de variation de 20 %. Pour la femme allaitante, l'IOM a considéré une sécrétion journalière de 114 µg dans le lait maternel (considérant un volume de 0,78 L/j et une concentration moyenne de 146 µg/L) et en a dérivé un BNM de 209 µg/j et une RNP de 290 µg/j en considérant un coefficient de variation de 20 % (IOM 2001).

L'Afssa a pris en compte une clairance rénale augmentée pendant la grossesse et les besoins propres du fœtus et recommandé une référence nutritionnelle à valeur d'AS de 200 µg/j pour la femme enceinte. Pour la femme allaitante, une référence nutritionnelle à valeur d'AS de 200 µg/j compense le transfert de 30 à 50 µg/j d'iode dans le lait maternel (Afssa 2001).

Le NHMRC a établi un BNM de 160 µg/j et une RNP de 220 µg/j en considérant un coefficient de variation de 20 %. Pour la femme allaitante, le NHMRC a considéré les besoins de la femme adulte (100 µg/j) et y a ajouté la quantité d'iode sécrétée dans le lait maternel (90 µg/j). Une RNP de 270 µg/j a été dérivée en considérant un coefficient de variation de 20 % (NHMRC 2006).

L'OMS et la FAO ont considéré que les besoins en iode durant la grossesse devaient couvrir les besoins du fœtus et compenser l'augmentation de la clairance rénale et de l'excrétion urinaire. Ils ont établi une RNP de 250 µg/j pour la femme enceinte. Pour la femme allaitante, une RNP de 250 µg/j a été proposée (WHO/UNICEF 2007).

Le NCM a recommandé un apport supplémentaire de 25 µg/j soit une RNP de 175 µg/j pour la femme enceinte et de 50 µg/j pour la femme allaitante soit une RNP de 200 µg/j (NCM 2014).

La région D-A-CH a considéré l'augmentation de la clairance rénale et de l'excrétion urinaire pour établir une RNP de 230 µg/j pour l'Allemagne et l'Autriche (D-A-CH 2015) et l'OSAV a recommandé 250 µg/j pour la Suisse pour la femme enceinte (OSAV 2013). Pour la femme allaitante, la région D-A-CH a considéré la teneur en iode sécrétée dans le lait maternel et recommandé une RNP de 260 µg/j pour l'Allemagne et l'Autriche (D-A-CH 2015) et l'OSAV a recommandé 250 µg/j pour la Suisse (OSAV 2013).

L'Efsa a considéré que les besoins liés au développement du fœtus étaient de 50 µg/j et a donc proposé un AS de 200 µg/j. Pour la femme allaitante, l'Efsa a noté que la concentration en iode dans le lait maternel différait en fonction des régions et a retenu les estimations du SCF d'une sécrétion de 60 µg/j pour un volume de lait maternel moyen de 0,8 L/j et une concentration en iode moyenne de 75 µg/L (Efsa 2014e). L'Efsa a retenu le même AS pour la femme allaitante que pour la femme enceinte, soit 200 µg/j (Efsa 2014e).

Personnes âgées

La région D-A-CH a décidé de retenir la valeur de 180 µg/j pour les populations de plus de 51 ans, allemande et autrichienne mais pas pour la population suisse qui a bénéficié d'une politique d'enrichissement du sel en iode depuis des décennies (D-A-CH 2015).

L'Afssa, l'Efsa, le NCM, le NHMRC, l'IOM n'ont pas établi de recommandations spécifiques pour les personnes âgées (Afssa 2001; Efsa 2014e; IOM 2001; NHMRC 2006; NCM 2014).

Limite supérieure de sécurité

Dans son avis de 2014, l'Efsa confirme la LSS de 600 µg/j proposée en 2006 pour les adultes. Cette LSS peut s'appliquer aux femmes enceintes ou allaitantes du fait d'absence d'effet délétère observé avec des apports supérieurs à cette valeur. Les LSS pour les enfants ont été extrapolées de la LSS adulte en se fondant sur le poids métabolique (Efsa 2006, 2014e). Elles sont rapportées dans le Tableau 48.

Tableau 48. LSS pour l'iode définies par l'Efsa (2006) pour les enfants et les adolescents

Groupes de population	LSS pour l'iode (µg/j)
1-3 ans	200
4-6 ans	250
7-10 ans	300
11-14 ans	450
15-17 ans	500

Tableau 49. Récapitulatif des références nutritionnelles pour l'iode ($\mu\text{g}/\text{j}$)¹

	Afssa (2001)	Anses (2016)	D-A-CH (2015), OSAV (2013)	Efsa* (2017)	IOM (2001)	NHMRC (2006)	NCM (2014)	OMS/FAO (2004)	SCF (1993)
Nourrissons									
Age (mois)	[0-6[[0-4[[0-6[[0-6[[0-6[[0-6[
Référence	40		90 (CH)* 40 (D, A)*	90 [#]	110	90		90	
Age (mois)	[6-12[[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[
Référence	50		90 (CH) 80 (D, A)	70	130	110	50	90	50
Enfants									
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-2[[1-4[[1-4[
Référence	80		90 (CH) 100 (D, A)	90	90	90	70	90	70
Age (ans)	[4-7[[4-7[[4-7[[4-9[[4-9[[2-6[[4-6[[4-7[
Référence	90		90 (CH) 100 (D, A)	90	90	90	90	90	90
Age (ans)	[7-10[[7-10[[7-11[[6-10[[6-13[[7-11[
Référence H/F	120		120 (CH) 140 (D, A)	90			120	120	100
Adolescents									
Age (ans)	[10-13[[10-13[[11-15[[9-14[[9-14[[10-14[[13-18[[11-15[
Référence H/F	150		120 (CH) 180 (D, A)	120	120	600	150	150	120
Age (ans)	[13-16[[13-15[
Référence H/F	150		150 (CH) 200 (D, A)						
Age (ans)	[16-20[[15-19[[15-18[[14-19[[14-19[[14-18[[15-18[
Référence H/F	150		150 (CH) 200 (D, A)	130	150	150	150		130
Adultes									
Age (ans)	[20-75[≥ 18	[19-51[≥ 18	≥ 19	[19-70]	[18-75]	≥ 18	[18-70]
Référence H/F	150	150	150 (CH) 200 (D, A)	150	150	150	150	150	130
Femmes enceintes									
Référence	200		250 (CH) 230 (D, A)	200	220	220	175	250	130
Femmes allaitantes									
Référence	200		250 (CH) 260 (D, A)	200	290	270	200	250	160
Personnes âgées									
Age (ans)	≥ 75		≥ 51			> 70	≥ 75		> 70
Référence H/F	150		150 (CH) 180 (D, A)			150			

Par défaut, la valeur est une référence nutritionnelle pour la population.

*La valeur est un apport satisfaisant.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (2013d) mais a estimé que l'apport moyen en iode par le lait maternel, de 90 $\mu\text{g}/\text{j}$, était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois.

A, Autriche, CH, Suisse, D, Allemagne

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusions

Les membres du CES retiennent la démarche et les AS de l'Efsa pour définir les références nutritionnelles pour l'iode. En ce qui concerne les nourrissons de moins de 6 mois, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS.

Ainsi, sont retenues les références nutritionnelles décrites dans le Tableau 50.

Tableau 50. Références nutritionnelles actualisées pour l'iode ($\mu\text{g}/\text{j}$)

Groupes de population	AS
Nourrissons de moins de 6 mois	90
Nourrissons de 6 mois et plus	70
Enfants de 1 à 3 ans	90
Enfants de 4 à 6 ans	90
Enfants de 7 à 10 ans	90
Adolescents de 11 à 14 ans	120
Adolescents de 15 à 17 ans	130
Hommes et femmes de 18 ans et plus	150
Femmes enceintes	200
Femmes allaitantes	200

2.2.22 Magnésium

Fonctions et sources alimentaires

Le corps humain, à l'âge adulte, contient environ 25 g de magnésium dont environ 50 à 60 % sont localisés dans les os et 25 % dans les muscles. Le magnésium extracellulaire ne représente que 1 % du magnésium corporel. Il est le quatrième cation le plus abondant dans l'organisme et le cation intracellulaire le plus abondant après le potassium. Ce minéral intervient dans plus de trois cents systèmes enzymatiques. Il est impliqué dans de nombreuses voies métaboliques et fonctions physiologiques telles que la production d'énergie et dans les réactions impliquant l'ATP (adénosine triphosphate), notamment dans les métabolismes intermédiaires des glucides, lipides, acides nucléiques et protéines, le maintien du potentiel de membrane des cellules, le transport ionique, la régulation de flux de potassium et du métabolisme du calcium.

Un déficit en cet élément ubiquitaire peut avoir de nombreuses conséquences pathologiques telles que des troubles gastro-intestinaux et rénaux. Une déficience avec hypomagnésémie peut entraîner une hypocalcémie et hypokaliémie avec des symptômes cardiaques et neurologiques. Le rein est le principal organe impliqué dans l'homéostasie du magnésium (filtration-réabsorption rénale). En cas de déficit prolongé, le magnésium échangeable tissulaire, en particulier du compartiment osseux, contribue au maintien de la magnésémie (0,75 à 0,96 mmol/L) (Efsa 2015g).

D'après les données du Ciqual, les aliments les plus riches en magnésium sont les oléagineux, le chocolat, le café, les céréales complètes ainsi que les mollusques et crustacés et certaines eaux minérales (Ciqual 2017).

État des lieux des références nutritionnelles en magnésium fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 51.

Population générale adulte

Il n'existe pas de marqueur biologique validé du statut en magnésium qui puisse être utilisé pour estimer le BNM.

Le SCF n'a pas établi de BNM et de RNP car les résultats des études de bilan étaient difficiles à interpréter. Néanmoins, le SCF a déterminé un intervalle d'apports satisfaisants de 150 à 500 mg/j reposant sur les apports observés aux Etats-Unis et au Royaume-Uni (SCF 1993).

L'IOM a déterminé un BNM en s'appuyant sur les résultats d'études de bilan (IOM 1997; Afssa 2001; NHMRC 2006). Chez les sujets de 19 à 30 ans, l'IOM a établi un BNM de 330 et 225 mg/j respectivement chez l'homme et la femme, conduisant à des apports recommandés de 400 et 310 mg/j respectivement. L'IOM a constaté que ces valeurs étaient insuffisantes pour équilibrer les bilans chez les sujets de plus de 30 ans, ce qui pourrait être dû à des apports plus importants en fibres non-fermentescibles. Cela a conduit l'IOM à proposer des valeurs de référence légèrement plus élevées pour les sujets de 31-70 ans. Les propositions de l'IOM ont été reprises intégralement par le NHMRC.

L'Afssa s'est également appuyée sur des études de bilan pour déterminer un BNM de 5 mg/kg/j et une RNP de 6 mg/kg/j, correspondant à 420 mg/j pour les hommes et 360 mg/j pour les femmes (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO ont estimé que les données disponibles étaient insuffisantes pour établir un BNM et ont proposé une référence provisoire pour le magnésium qui s'appuie sur des études de bilan et des consommations observées : elle est de 0,10 mg/kcal/j soit 220 mg pour les femmes et 260 mg pour les hommes (WHO/FAO 2004).

Le NCM a établi une RNP de 350 mg/j pour les hommes et 280 mg/j pour les femmes adultes sur la base d'une étude de bilan montrant qu'un apport en magnésium de 3,4 mg/kg/j entraînait un bilan neutre (NCM 2014).

La région D-A-CH a établi une RNP de 350 mg/j pour les hommes et 300 mg/j pour les femmes basée sur les résultats des études de bilan et ceux d'études sur les excrétions urinaires de magnésium chez les adultes âgés (73 ± 6 ans) (D-A-CH 2015).

L'Efsa cite un travail reprenant vingt-sept études de bilan regroupant 664 observations individuelles chez des hommes âgés de 28 ± 8 ans et des femmes de 51 ± 17 ans, pour des apports magnésiques compris entre 84 et 598 mg/j (C.D. Hunt et Johnson 2006). Cette étude rapporte un bilan magnésique équilibré chez 50 % des sujets pour un apport de 165 mg/j et chez 97,5 % pour un apport de 237 mg/j. Selon une méta-analyse, le risque de diabète de type 2 est plus faible chez ceux dont l'apport en magnésium est plus élevé (risque plus faible de 14 % par 100 mg/j) (Dong *et al.* 2011). Dans ces études, les apports élevés sont en moyenne proches de 390 mg/j. Cependant, l'Efsa a considéré que ces études ne permettaient de définir un seuil au-dessus duquel le risque de diabète de type 2 ne diminuait plus. Sur la base de l'ensemble de ces études, l'Efsa a considéré qu'il était impossible de déterminer un BNM et a proposé un AS basé sur des apports moyens observés dans plusieurs pays européens.

En 2016, l'Anses a décidé de conserver les recommandations proposées par l'Afssa en 2001 car celles-ci étaient considérées plus protectrices que celles de l'Efsa sur la base des résultats de la méta-analyse de Dong *et al.* (Anses 2016; Dong *et al.* 2011).

Nourrissons de 0 à 1 an

Le SCF a considéré que les besoins étaient de 7 mg/kg de poids corporel/j pour les nourrissons de 6 mois et plus, soit 80 mg/j (SCF 1993).

L'IOM a établi un AS de 30 mg/j pour le nourrissons de moins de 6 mois, à partir de l'apport provenant du lait maternel (en considérant une concentration de 34 mg/L et une consommation moyenne de lait de 0,78 L). Pour les nourrissons de 6 mois et plus, un AS de 75 mg/j a été établi en additionnant l'apport de magnésium par le lait maternel (en considérant une consommation moyenne de 0,6 L/j) et l'apport de 55 mg/j par les aliments solides (IOM 1997).

L'Afssa a établi un AS de 75 mg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus en considérant les apports provenant du lait maternel et l'apport provenant des aliments solides (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO ont considéré que les apports en magnésium provenant du lait maternel (20-26 mg/j) étaient suffisants pour couvrir les besoins. La référence nutritionnelle pour les nourrissons de moins de 6 mois exclusivement allaités a été établie à 26 mg/j et à 36 mg/j pour ceux recevant des préparations infantiles en considérant des taux d'absorption différents (WHO/FAO 2004).

Le NHMRC a calculé un AS de 30 mg/j pour les nourrissons de moins de 6 mois en considérant une teneur en magnésium de 34 mg/L dans le lait maternel et un apport de lait de 0,78 L/j. Pour les nourrissons de 6 mois et plus, 55 mg/j provenant des aliments solides ont été ajoutés à l'apport de magnésium provenant des 0,6 L/j de lait maternel, conduisant à définir un AS de 75 mg/j (NHMRC 2006).

Le NCM a établi une référence nutritionnelle de 80 mg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus en estimant que le contenu en magnésium du lait maternel était de 23 à 47 mg/L (NHMRC 2006).

La région D-A-CH a estimé une référence nutritionnelle pour les nourrissons en se fondant sur l'apport en magnésium provenant du lait maternel de 24 mg/j (D-A-CH 2015).

L'Efsa n'a pas défini de référence nutritionnelle pour les nourrissons de moins de 6 mois mais a considéré que l'apport moyen de magnésium par le lait maternel de 25 mg/j était satisfaisant pour la majorité des nourrissons. En utilisant un ajustement isométrique, l'Efsa a calculé que cet apport correspondait à 35 mg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus. Les apports observés dans quatre pays européens s'élevant à 120 mg/j, l'Efsa a considéré comme AS la valeur intermédiaire de 80 mg/j (Efsa 2015g).

Enfants et adolescents

Le SCF a considéré que les besoins en magnésium étaient de 4,2 mg/kg/j pour les adolescents auxquels un coefficient de variation de 30 % a été ajouté pour prendre en compte les différences de croissance entre les individus (SCF 1993).

L'IOM a établi les BNM en utilisant les études de bilan disponibles pour les enfants de 7 à 9 ans et les adolescents de 10 à 15 ans. En considérant qu'un apport de 5 mg/kg/j couvrait les besoins de la plupart des enfants, des BNM allant de 65 mg/j à 200 mg/j ont été extrapolés, conduisant à établir des RNP allant de 80 mg/j à 240 mg/j selon les classes d'âge. Pour les adolescents, le BNM a été estimé à 5,3 mg/kg/j conduisant à un BNM de 340 mg/j pour les garçons et 300 mg/j pour les filles. Les RNP sont de 410 mg/j pour les adolescents et 360 mg/j pour les adolescentes en considérant un coefficient de variation de 10 % (IOM 1997).

L'Afssa a considéré que les études utilisant des isotopes indiquaient un BNM de 5 mg/kg/j pour les enfants, majoré à 5,3 mg/kg/j chez les plus âgés. La RNP de 6 mg/kg/j des adultes a été appliquée aux adolescents de plus de 12 ans. Pour les adolescents de 13 à 19 ans, un apport supplémentaire de 25 mg/j a été recommandé pour couvrir les besoins liés à la croissance (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO ont utilisé une étude de supplémentation pour établir une RNP de 60 mg/j pour les enfants de 1 à 3 ans, 76 mg/j pour les enfants de 4 à 6 ans et 100 mg/j pour les enfants de 7 à 9 ans (WHO/FAO 2004).

Le NHMRC a établi que la plupart des besoins en magnésium étaient satisfaits avec des apports de 5 mg/kg/j. Cette valeur a servi de base pour calculer les besoins des enfants. Pour les enfants de 1 à 3 ans, un BNM de 65 mg a été calculé (poids de référence : 13 kg), conduisant, après application d'un coefficient de variation de 10 %, à une RNP de 80 mg/j. Pour les enfants de 4 à 8 ans, le BNM a été calculé à 110 mg/j (poids de référence de 22 kg) et la RNP à 130 mg/j. Pour les adolescents de 9 à 13 ans, le BNM a été calculé à 200 mg/j (poids de 40 kg) et la RNP à 240 mg/j. Concernant les adolescents de 14 à 18 ans, la valeur de 5,3 mg/kg/j a été adoptée, du fait d'une augmentation du taux de croissance à cet âge. Ont ainsi été définis un BNM de 340 mg et une RNP de 410 mg/j pour les adolescents (poids de référence de 64 kg) et un BNM de 300 mg et une RNP de 360 mg/j pour les adolescentes (poids de référence de 57 kg) (NHMRC 2006).

Le NCM a maintenu la RNP pour les enfants établis par le SCF (NCM 2014).

La région D-A-CH a estimé que 3 mg/kg/j de magnésium étaient retenus durant la croissance et étaient couverts par un apport de 6 mg/kg/j. Les références nutritionnelles ont été établies en

considérant ces valeurs et le poids corporel de référence pour chaque groupe d'âge (D-A-CH 2015).

L'Efsa a établi des AS pour les enfants et adolescents en utilisant les apports moyens provenant de plusieurs pays européens (Efsa 2015g).

Femmes enceintes ou allaitantes

Le SCF a considéré que l'intervalle d'apport acceptable de 150 à 500 mg/j était adapté aux besoins des femmes enceintes ou allaitantes (SCF 1993).

L'IOM a considéré que les études ne permettaient pas de montrer le bénéfice pour les femmes enceintes d'apports supérieurs à ceux de la femme non enceinte. L'IOM a utilisé une méthode factorielle prenant en compte le gain de poids associé à la grossesse. Les besoins supplémentaires ont été estimés à 35 mg/j. Concernant l'allaitement, l'IOM a considéré que les mécanismes d'adaptation (augmentation de la résorption osseuse, diminution de l'excrétion urinaire) compensaient les besoins liés à l'allaitement (IOM 1997).

L'Afssa a considéré que le besoin net lié à la grossesse n'était pas compensé par des mécanismes d'adaptation et a préconisé un apport supplémentaire de 40 mg/j. Pour les femmes allaitantes, un apport supplémentaire de 30 mg/j a été recommandé, malgré les mécanismes d'adaptation susceptibles de couvrir les besoins supplémentaires liés à l'allaitement (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO ont considéré que le fœtus avait accumulé 13 mg de magnésium à la fin de son développement. En prenant en compte le taux d'absorption, un besoin de 26 mg sur l'ensemble de la grossesse a été calculé, et il a été estimé que ce besoin pouvait être couvert par la RNP définie pour les femmes adultes non-enceintes. Durant l'allaitement, une perte de magnésium de 25 à 28 mg a été estimée et un apport supplémentaire de 50 mg/j a été recommandé (WHO/FAO 2004).

Le NHMRC a estimé que la grossesse entraînait un besoin supplémentaire de 35 mg/j et a fixé la RNP de 350 à 360 mg/j selon l'âge en considérant un coefficient de variation de 10 %. Pendant l'allaitement, le NHMRC a considéré que les mécanismes d'adaptation compensaient les besoins liés à l'allaitement et a proposé une RNP identique à celle des femmes adultes non-enceintes (NHMRC 2006).

Le NCM a considéré que la RNP des femmes adultes était suffisante pour couvrir les besoins des femmes enceintes ou allaitantes (NCM 2014).

La région D-A-CH a considéré que le fœtus accumulait 5 à 7,5 mg de magnésium durant le 3^e trimestre de grossesse et que la RNP des femmes adultes non-enceintes et non-allaitantes couvrait ce besoin supplémentaire. Durant l'allaitement, les transferts de magnésium vers le lait maternel ont été évalués à 24 mg/j en considérant une concentration moyenne de magnésium de 31 mg/L et une production de lait de 0,75 L/j (D-A-CH 2015). En prenant en compte le taux d'absorption, un apport supplémentaire de 80 à 90 mg/j a été recommandé pour compenser les transferts (D-A-CH 2015).

L'Efsa a considéré que la grossesse n'entraînait qu'une faible augmentation du besoin en magnésium, probablement compensée par des mécanismes d'adaptation et n'a donc pas réévalué à la hausse la valeur l'AS. Durant un allaitement exclusif, 25 mg/j sont secrétés durant les 6 premiers mois, cependant les mécanismes d'adaptation pendant cette période ont également conduit l'Efsa à maintenir le même AS que celui des femmes adultes non-allaitantes (Efsa 2015g).

Personnes âgées

L'Afssa a fixé sa référence nutritionnelle pour les hommes âgés de plus de 75 ans à 400 mg/j (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO ont considéré que les personnes âgées avaient des besoins plus faibles soit un AS de 224 mg/j pour les hommes et 190 mg/j pour les femmes de plus de 65 ans (WHO/FAO 2004).

Les autres instances n'ont pas établi de valeurs différentes de celles pour les adultes pour les personnes âgées (SCF 1993; IOM 1997; NHMRC 2006; NCM 2014; D-A-CH 2015; Efsa 2015g).

Limite supérieure de sécurité

En 2015, l'Efsa a confirmé la LSS de 250 mg/j proposée en 2006 qui s'appliquait au magnésium dissociable (sulfate, chlorure, lactate, etc.) et à l'oxyde de magnésium consommé sous forme de compléments alimentaires ou ajouté aux boissons et aliments, sur la base d'études montrant l'absence d'effet secondaire gastro-intestinal (diarrhée) à ce niveau d'apport supplémentaire (Efsa 2006, 2015g). Cette LSS est valable pour tous au-delà de 4 ans. Par absence de données, aucune LSS n'a été définie pour les enfants plus jeunes.

Tableau 51. Récapitulatif des références nutritionnelles pour le magnésium (mg/j) ¹

	Afssa (2001)	Anses* (2016)	D-A-CH (2015)	Efsa* (2015)	IOM (1997)	NHMRC (2006)	NCM (2014)	OMS/FAO (2004)	SCF (1993)
Nourrissons									
Age (mois)	[0-6[[0-4[[0-6[[0-6[[0-6[[0-6[
Référence	30*		24*	25 [#]	30*	30*		26 ^a /36 ^b	
Age (mois)	[6-12[[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[
Référence	75*		60*	80*	75*	75*	80	54	80
Enfants									
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-2[[1-4[[1-4[
Référence	80		80	170	80	80	85	60	85
Age (ans)	[4-7[[4-6[[4-11[[4-9[[4-9[[2-6[[4-7[[4-7[
Référence	130		120	230	130	130	120	76	120
Age (ans)	[7-10[[6-10[[6-10[[7-10[[7-11[
Référence	200		170				200	100	200
Adolescents									
Age (ans)	[10-13[[10-13[[11-18[[9-14[[9-14[[10-14[[10-19[[11-15[
Référence H	280		230	300	240	240	280	230	280
Référence F	280		250	250	240	240	280	220	280
Age (ans)	[13-16[[13-15[[14-19[[14-19[[14-18[[15-18[
Référence H	410		310		410	410	350		300
Référence F	370		310		360	360	280		300
Age (ans)	[16-20[[15-19[
Référence H	410		400						
Référence F	370		350						
Adultes									
Age (ans)	[20-75[≥ 18	[19-25[≥ 18	[19-31[[19-31[≥ 18	[19-65[≥ 18
Référence H	420	420	400	350	400	400	350	260	150-500
Référence F	360	360	310	300	310	310	280	220	150-500
Age (ans)			≥ 25		≥ 31	≥ 31			
Référence H			350		420	420			
Référence F			300		320	320			
Femmes enceintes									
Age (ans)					[19-31[[19-31[
Référence	400		310	300	350	350	280	220	150-500
Age (ans)					[31-50[[31-50[
Référence					360	360			
Femmes allaitantes									
Age (ans)					[19-31[[19-31[
Référence	390		390	300	310	310	280	270	150-500
Age (ans)					[31-50[[31-50[
Référence					320	320			
Personnes âgées									
Age (ans)	≥ 75							≥ 65	
Référence H	400							224	
Référence F	400							190	

Par défaut, la valeur est une référence nutritionnelle pour la population.

*La valeur est un apport satisfaisant.

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (Efsa 2013d) mais a estimé que l'apport moyen de magnésium par le lait maternel, de 25 mg/j, était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois.

^a Nourrissons allaités exclusivement

^b Nourrissons nourris avec des préparations infantiles

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

Pour définir les références nutritionnelles pour le magnésium, les membres du CES endossent la démarche de l'Efsa fondée sur les apports observés. Ainsi, un apport satisfaisant est défini à partir de la valeur moyenne de la consommation de la population française (étude Inca 3) hors compléments alimentaires. Les membres du CES soulignent que cette valeur se trouvant dans la gamme haute des valeurs de la méta-analyse de Dong *et al.* elle serait de nature à limiter le risque de diabète de type 2 si le lien avec les apports en magnésium était avéré (Dong *et al.* 2011). En ce qui concerne les nourrissons de moins de 6 mois, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS.

Ainsi, sont retenues les références nutritionnelles décrites dans le Tableau 52.

Tableau 52. Références nutritionnelles actualisées pour le magnésium (mg/j)

Groupes de population	AS (mg/j)
Nourrissons de moins de 6 mois	25
Nourrissons de 6 mois et plus	80
Enfants de 1 à 3 ans	180
Enfants de 4 à 6 ans	210
Enfants de 7 à 10 ans	240
Adolescents de 11 à 14 ans	265
Adolescents de 15 à 17 ans	295
Adolescentes de 15 à 17 ans	225
Hommes de 18 ans et plus	380
Femmes de 18 ans et plus	300
Femmes enceintes	300
Femmes allaitantes	300

2.2.23 Molybdène

Fonctions et sources alimentaires

Le molybdène est un composé essentiel de certaines enzymes qui catalysent des réactions d'oxydo-réduction. Il intervient ainsi dans le métabolisme des acides aminés soufrés, des composés hétérocycliques (comme les purines et les pyrimidines) et des aldéhydes aromatiques comme cofacteur de plusieurs enzymes telles que la xanthine oxydase, sulfite oxydase et aldéhyde oxydase.

Un seul cas suggérant une déficience en molybdène a été décrit chez un homme en nutrition parentérale sans molybdène depuis 12 mois. Il a développé un syndrome caractérisé notamment par une tachycardie, des maux de tête sévères, nausées et vomissements qui ont progressé vers l'œdème, la léthargie, désorientation et le coma. Ces symptômes étaient associés à des concentrations plasmatiques élevées en méthionine et acide urique, ainsi que des concentrations urinaires réduites en sulfates, thiosulfate et acide urique. A l'exception de ce cas, aucun signe clinique de déficience en molybdène n'a été observé chez l'homme sain.

La table de composition des aliments du Ciqual ne renseigne pas sur les teneurs en molybdène des aliments. Le molybdène est présent dans presque tous les aliments à l'état de traces. Les aliments en contenant des quantités élevées sont les légumineuses, les céréales et produits céréaliers, les abats (foie, rognons) et les noix (Efsa 2013b). La teneur du molybdène dans les plantes varie beaucoup selon les propriétés du sol dans lequel elles poussent (WHO 1996). Les concentrations de molybdène dans l'eau de boisson est habituellement inférieure à 10 µg/L (WHO 2008).

État des lieux des références nutritionnelles en molybdène fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 53.

Population générale adulte

Le SCF (1993) a estimé les données insuffisantes pour définir une référence pour le molybdène et a considéré, en l'absence de preuve contraire, que les apports observés étaient satisfaisants.

L'IOM a défini un BNM sur la base d'une étude de bilan réalisée avec quatre hommes jeunes (Turnlund *et al.* 1995). L'équilibre moyen était atteint avec un apport de 22 µg/j et aucun signe de déficience ou changement biochimique associé à une déficience en molybdène n'était observé. Le besoin net moyen pour maintenir un statut adéquat de molybdène a été estimé à 22 µg/j, auquel un apport de 3 µg/j a été ajouté pour prendre en compte les diverses pertes. Une biodisponibilité moyenne de 75 % a été utilisée pour définir le besoin nutritionnel moyen (BNM) de 34 µg/j. L'IOM a utilisé un coefficient de variation de 15 % pour dériver une RNP s'élevant à 45 µg/j. Comme aucune donnée n'était disponible pour définir un BNM chez les femmes, la valeur des hommes a été attribuée aux femmes (IOM 2001).

L'Afssa (2001) a estimé que le besoin journalier se situerait autour de 25 µg/j chez l'adulte en se basant sur l'étude utilisée par l'IOM (Turnlund *et al.* 1995). Cependant, elle a considéré prématuré de définir des références nutritionnelles pour le molybdène et n'a donc défini aucune référence.

Le NHMRC a endossé les références de l'IOM (NHMRC 2011).

Ni l'OMS et la FAO ni le NCM n'ont défini de références nutritionnelles pour l'adulte (NCM 2014; WHO/FAO 2004).

La région D-A-CH a défini un AS sur la base des apports observés dans la population (D-A-CH 2015).

L'Efsa a rapporté plusieurs études de bilan, la plupart de durée trop courte pour permettre des adaptations physiologiques au niveau d'apport alimentaire en molybdène testé dans l'étude. Les données issues des quelques études de durée permettant des réponses adaptatives ont été jugées insuffisantes pour définir une RNP (Efsa 2013b). L'Efsa a proposé un AS fondé sur les apports alimentaires observés en Europe dont la variabilité est néanmoins très élevée. L'Efsa a choisi de considérer l'apport moyen le plus faible observé chez l'homme et la femme pour définir l'AS de 65 µg/j. Ce choix de définir un AS sur l'apport le plus faible repose sur le fait que, dans l'étude de Turnlund *et al.*, le bilan était presque nul lorsque les apports étaient de 22 µg/j. Dans cette étude, aucun changement biochimique ou symptôme indiquant une déficience de molybdène n'était observé à ce niveau d'apport (Turnlund *et al.* 1995).

Nourrissons, enfants et adolescents

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'IOM a défini un AS correspondant aux apports en molybdène des nourrissons allaités exclusivement (2 µg/j) (IOM 2001). Pour les nourrissons de 6 mois et plus, l'IOM a défini un AS par extrapolation de l'AS défini pour les nourrissons de moins de 6 mois en utilisant le poids corporel. Pour les enfants de plus de 1 an et adolescents, l'IOM a extrapolé un BNM à partir du BNM défini pour l'adulte en utilisant le poids métabolique. L'IOM a choisi cette méthode d'extrapolation en considérant le rôle du molybdène en tant que cofacteur de nombreuses enzymes et parce que cette approche aboutissait à un BNM plus élevé que celui obtenu en utilisant le poids corporel. Un coefficient de variation de 15 % a été utilisé pour définir la RNP.

Le NHMRC a adopté les références de l'IOM (NHMRC 2011).

Le SCF (1993), l'Afssa (2001), l'OMS et la FAO (2004) ainsi que le NCM (2014) n'ont pas défini de références nutritionnelles pour les nourrissons, enfants et adolescents.

La région D-A-CH a défini des AS pour les nourrissons et les enfants en extrapolant la valeur définie pour l'adulte, par rapport au besoin énergétique de chaque classe d'âge (D-A-CH 2015).

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de références nutritionnelles (Efsa 2013d) mais a estimé que l'apport moyen de molybdène par le lait maternel, de 2 µg/j, est satisfaisant pour la majorité des nourrissons. Pour les nourrissons de 6 mois et plus ainsi que l'enfant, l'Efsa a estimé qu'il n'y avait aucune donnée pour définir une RNP (Efsa 2013b). Elle a extrapolé un AS à partir de celui de l'adulte en utilisant un ajustement isométrique et les poids corporels de référence des classes d'âge considérées. La valeur ainsi obtenue a ensuite été arrondie aux 5 µg les plus proches.

Femmes enceintes ou allaitantes

L'IOM a conclu en 2001 qu'il n'y avait pas de données directes disponibles pour déterminer un besoin additionnel pendant la grossesse. Un gain de poids de 16 kg observé chez les femmes ayant des paramètres de grossesse sains a été ajouté au poids de référence des femmes non enceintes et un BNM a été extrapolé en utilisant un ajustement isométrique. Après application d'un coefficient de variation de 15 % au BNM de 40 µg/j, une RNP a été établie à 50 µg/j (après avoir arrondi à la dizaine de microgrammes la plus proche) (IOM 2001).

Pour les femmes allaitantes, l'IOM a dérivé un BNM spécifique en sommant l'apport nécessaire pour couvrir le besoin en molybdène lié à sa sécrétion dans le lait (estimé à 2 µg/j) et le BNM défini pour les femmes adultes. Après application d'un coefficient de variation de 15 %, une RNP a été établie à 50 µg/j (après avoir arrondi à la dizaine de microgrammes la plus proche) (IOM 2001).

Du fait de la rareté des données sur les apports en molybdène chez les femmes enceintes ou allaitantes, l'Efsa a considéré que l'AS de 65 µg/j défini pour les hommes et femmes adultes pouvait s'appliquer également aux femmes enceintes ou allaitantes (Efsa 2013b).

Personnes âgées

Aucune référence spécifique n'a été définie pour les personnes âgées.

Limite supérieure de sécurité

Dans son avis de 2013, l'Efsa a repris les éléments de risque mentionnés en 2006 relatifs aux effets délétères du molybdène sur la reproduction et en particulier le développement fœtal (Efsa 2006; SCF 2001a). La LSS pour les adultes, incluant les femmes enceintes et allaitantes, a été fixée à 0,01 mg/kg de poids corporel, équivalant à 0,6 mg/j. Pour les enfants, la LSS a été extrapolée en utilisant un ajustement isométrique et s'élève à 0,1 mg/j pour les enfants de 1 à 3 ans, 0,2 mg/j pour les enfants de 4 à 6 ans ; 0,25 mg/j pour les enfants de 7 à 10 ans, 0,4 mg/j pour les enfants de 11 à 14 ans et 0,5 mg/j pour les enfants de 15 à 17 ans.

Tableau 53. Récapitulatif des références nutritionnelles pour le molybdène ($\mu\text{g}/\text{j}$)¹

	D-A-CH* (2015)	Efsa* (2013)	IOM (2001)	NHMRC (2011)
Nourrissons				
Age (mois)	[0-4[[0-6[[0-6[[0-6[
Référence	7	2 [#]	2*	2*
Age (mois)	[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[
Référence	20-40	10	3*	3*
Enfants				
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[
Référence	25-50	15	17	17
Age (ans)	[4-7[[4-7[[4-9[[4-9[
Référence	30-75	20	22	22
Age (ans)	[7-10[[7-11[
Référence	40-80	30		
Adolescents				
Age (ans)	[10-19[[11-15[[9-14[[9-14[
Référence H/F	50-100	45	34	34
Age (ans)		[15-18[[14-19[[14-19[
Référence H/F		65	43	43
Adultes				
Age (ans)	≥ 19	≥ 18	≥ 19	≥ 19
Référence H/F	50-100	65	45	45
Femmes enceintes				
Référence		65	50	50
Femmes allaitantes				
Référence		65	50	50

Par défaut, la valeur est une référence nutritionnelle pour la population.

*La valeur est un apport satisfaisant.

[#]Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (Efsa 2013d) mais a estimé que l'apport moyen de molybdène par le lait maternel, de 2 $\mu\text{g}/\text{j}$, était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois.

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

Pour définir les références nutritionnelles pour le molybdène, les membres du CES retiennent la démarche de l'Efsa se fondant sur les apports observés pour définir un AS pour les adultes.

Pour les enfants de 6 mois et plus, les membres du CES ne retiennent pas l'ajustement isométrique utilisé par l'Efsa mais choisissent de définir des AS à partir des apports observés. En l'absence de données d'apport en molybdène dans l'étude Inca 3, les membres du CES se sont appuyés sur les données des études de l'alimentation totale, EAT2 pour les adultes (Anses 2011a) et EAT infantile pour les enfants de moins de trois ans (Anses 2011b). Ainsi, un AS est défini pour chaque classe d'âge, à partir de la valeur moyenne des apports de la population française hors compléments alimentaires en arrondissant aux 5 µg les plus proches. L'AS défini pour les hommes et femmes adultes s'applique également aux femmes enceintes ou allaitantes.

En ce qui concerne les nourrissons de moins de 6 mois, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa (2 µg/j) peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS.

Les références nutritionnelles décrites dans le Tableau 54 sont retenues :

Tableau 54. Références nutritionnelles actualisées pour le molybdène (µg/j)

Groupes de population	AS
Nourrissons de moins de 6 mois	2
Nourrissons de 6 mois et plus	30
Enfants de 1 à 3 ans	35
Enfants de 4 à 6 ans	65
Enfants de 7 à 10 ans	75
Adolescents de 11 à 14 ans	80
Adolescents de 15 à 17 ans	80
Hommes et femmes de 18 ans et plus	95
Femmes enceintes ou allaitantes	95

2.2.24 Phosphore

Fonctions et sources alimentaires

Le phosphore existe dans l'organisme sous forme de phosphates, notamment de calcium et de potassium. Chez l'adulte, environ 85 % du phosphore se situe dans les os et les dents, 14 % dans les tissus mous, notamment les muscles, le foie, le cœur et les reins, et seulement 1 % est présent dans les fluides extracellulaires.

Le phosphore est impliqué dans de nombreux processus physiologiques tels que la mise en réserve et le transport de l'énergie (dont l'ATP), la régulation de l'équilibre acidobasique de l'organisme et de la signalisation cellulaire, la minéralisation osseuse et dentaire. De plus, c'est un composant essentiel des membranes biologiques (phospholipides). L'homéostasie du phosphore est étroitement liée à celle du calcium et contrôlée par l'hormone parathyroïdienne (PTH), la 1,25-dihydroxyvitamine D (forme active de la vitamine D) et la phosphatonine (FGF-23), qui agissent sur l'absorption intestinale et l'élimination urinaire.

La carence en phosphore (définie par une concentration sérique de phosphore inorganique inférieure à 0,80 mmol/L) est rarement due à un déficit d'apport en phosphore mais plutôt à des troubles métaboliques, à une septicémie, à l'alcoolisme chronique ou à des traumatismes majeurs. Les signes cliniques de la carence sont très variables. Parmi eux, on peut citer l'anorexie, l'anémie, la faiblesse musculaire, les douleurs osseuses, le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte (Efsa 2015b).

Parmi les aliments riches en phosphore, on trouve le lait de vache et les produits laitiers, les œufs, les oléagineux, le poisson, les abats (principalement le foie) et la viande (Ciqual 2017).

État des lieux des références nutritionnelles en phosphore fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 55.

Population générale adulte

L'IOM (1997), l'Afssa (2001) et le NHMRC (2006) ont déterminé un BNM en phosphore par la méthode factorielle, à partir de la quantité de phosphore absorbée nécessaire au maintien d'une phosphatémie au niveau de la limite basse des valeurs normales (0,87 mmol/L), et en retenant un taux d'absorption de 65 %. Sur cette base, le BNM a été fixé à 580 mg/j chez l'homme et la femme. Les références pour la population diffèrent néanmoins selon le choix du coefficient de variation appliqué : il a été fixé à 10 % par l'IOM, 15 % par l'Afssa et 35 % par le NHMRC. Les valeurs de 10 et 15 % correspondent aux coefficients de variation généralement admis pour les besoins nutritionnels dans la population. Le NHMRC a opté pour un coefficient de variation de 35 % sur la base de l'écart entre les quantités de phosphore à apporter pour atteindre la borne inférieure des valeurs considérées comme normales (0,87 mmol/L) de phosphatémie et celles permettant d'atteindre la valeur médiane (1,00 mmol/L).

L'OMS et la FAO n'ont pas défini de références nutritionnelles pour le phosphore.

Les références nutritionnelles du SCF (1993) et du NCM (2014) ont été fixées sur la base du rapport molaire Ca/P considéré comme idéal lorsqu'il est égal à 1, conduisant, du fait des différences de masses atomiques, à des valeurs de référence pour le phosphore égales au 2/3 de celles proposées par le calcium. Selon la référence considérée pour le calcium, les

références pour le phosphore sont de 550 mg/j d'après le SCF et, de 700 et 600 mg/j d'après le NCM pour respectivement les hommes et femmes de 18 à 20 ans et ceux de plus de 21 ans.

La région D-A-CH a adopté les valeurs de référence de l'IOM (D-A-CH 2015).

Considérant que le rapport molaire du calcium sur le phosphore varie entre 1,4 :1 et 1,9 :1 dans l'organisme, l'Efsa a également établi ses valeurs de référence à partir de celles proposées pour le calcium (Efsa 2015b). L'Efsa a choisi la borne la plus basse de cet intervalle (c'est-à-dire un rapport molaire de 1,4 :1) pour déterminer l'AS pour le phosphore, considérant que les apports estimés dans les pays occidentaux sont nettement plus élevés que les valeurs calculées à partir du ratio. Un AS de 550 mg/j a ainsi été fixé pour les adultes.

L'Anses (2016) a endossé l'AS de 700 mg/j défini par l'Efsa dans son document soumis à consultation en 2014.

Nourrissons de 0 à 1 an

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'IOM (1997), l'Afssa (2001) et le NHMRC (2006) ont fixé un AS à 100 mg/j sur la base des quantités de phosphore consommées par les nourrissons allaités exclusivement. Pour les nourrissons de 6 mois et plus, l'AS de 275 mg/j a été fixé à partir d'estimations d'apports en phosphore par le lait maternel ainsi que par les aliments de diversification.

Les références du SCF (1993) et du NCM (2014) pour les nourrissons de 6 mois et plus (fixées à 420 et de 300 mg/j, respectivement) ont été établies comme celles des adultes à partir du rapport équimolaire Ca/P et des références établies pour le calcium.

La région D-A-CH a fixé une référence nutritionnelle pour le phosphore à 120 mg/j pour les nourrissons de moins de 4 mois et à 300 mg/j pour les nourrissons de 4 mois et plus (D-A-CH 2015).

L'Efsa n'a pas défini d'AS mais a estimé que l'apport moyen de phosphore par le lait maternel, de 100 mg/j (en considérant un volume moyen de lait consommé de 0,8 L et une concentration en phosphore dans le lait de 120 mg/L) était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois (Efsa 2013d). Pour les nourrissons de 6 mois et plus, l'Efsa a appliqué la même méthode que pour les adultes, fondée sur le rapport molaire Ca/P. Elle a considéré que l'AS ainsi fixé à 160 mg/j permettait de couvrir le besoin spécifique en phosphore lié à la croissance osseuse (Efsa 2015b).

Enfants et adolescents

Pour les enfants et les adolescents, l'IOM (1997), l'Afssa (2001) ont utilisé une méthode factorielle. Les besoins d'entretien (pertes minimales inévitables par les voies urinaire, endogène fécale et sudorale), ceux liés à la croissance, le taux d'absorption et le coefficient de variation diffèrent selon les classes d'âge considérées et entre l'IOM et l'Afssa, aboutissant à des RNP allant de 360 à 830 mg/j pour l'Afssa (2001) et de 460 à 1250 mg/j pour l'IOM (1997) selon les classes d'âge.

Le NHMRC (2006) a adopté la démarche et les valeurs de l'IOM (1997).

Les références du SCF (1993) et du NCM (2014) pour les enfants et les adolescents ont été établies comme celles de l'adulte à partir du rapport équimolaire Ca/P et des références en calcium.

La région D-A-CH a considéré que le besoin en phosphore était plus élevé à la puberté et à l'adolescence qu'à l'âge l'adulte, notamment du fait de la croissance osseuse et a défini une RNP de 1250 mg/j pour les enfants et adolescents (D-A-CH 2015).

Pour les enfants et adolescents, l'Efsa a appliqué la même méthode que pour les adultes, fondée sur le rapport molaire Ca/P et les RNP pour le calcium de chaque classe d'âge (Efsa 2015b).

Femmes enceintes ou allaitantes

Comme pour les autres populations, le SCF a fondé sa référence nutritionnelle pour les femmes enceintes sur le rapport équimolaire Ca/P. Comme la RNP en calcium n'a pas été modifiée par la grossesse, la référence pour le phosphore n'a pas non plus été modifiée. Pour les femmes allaitantes, le SCF a, de la même façon, considéré que les apports molaires en phosphore devaient être équivalents à ceux en calcium. Après arrondi, le SCF a défini une référence nutritionnelle s'élevant à 950 mg/j (SCF 1993).

L'IOM a considéré qu'aucune étude ne montrait que la grossesse et la lactation induisaient un besoin supplémentaire en phosphore (IOM 1997). En effet, l'IOM a estimé que l'absorption intestinale augmentait d'environ 10 % pendant la grossesse, ce qui a été jugé suffisant pour couvrir le besoin net lié à la grossesse. De plus, il a été considéré que pendant la lactation, l'augmentation de la résorption osseuse et la diminution de l'excrétion urinaire de phosphore qui sont indépendants des niveaux d'apports en phosphore ou en calcium, permettaient de couvrir le besoin net lié à la lactation.

Le NHMRC a suivi le même raisonnement que l'IOM et a considéré que les références nutritionnelles des femmes non enceintes et non allaitantes s'appliquaient aux femmes enceintes ou allaitantes (NHMRC 2006).

L'Afssa a utilisé une méthode factorielle pour fixer une RNP pour les femmes enceintes ou allaitantes (Afssa 2001). L'Afssa a considéré que le besoin spécifique lié à la grossesse s'élevait à 150 mg/j lors du dernier trimestre et que la perte osseuse était inéluctable et compensée après la grossesse, ce qui a conduit à une RNP de 800 mg/j. Le besoin net de phosphore pour la lactation a été estimé à 120 mg/j, conduisant à une RNP de 850 mg/j pour la femme allaitante. L'Afssa a également considéré nécessaire de prolonger cette RNP de 850 mg/j après le sevrage, d'autant de mois que la durée de l'allaitement.

La région D-A-CH a estimé le besoin net lié à la grossesse à 60 mg/j. En considérant l'absorption intestinale, 100 mg/j ont été ajoutés à la RNP des femmes non enceintes pour définir la RNP des femmes enceintes. La région D-A-CH a estimé le besoin net lié à la lactation à 90-120 mg/j. En considérant l'absorption intestinale, 200 mg/j ont été ajoutés à la RNP des femmes non allaitantes pour définir la RNP des femmes allaitantes (D-A-CH 2015).

L'Efsa a considéré que les adaptations physiologiques qui se mettent en place pendant la grossesse et la lactation permettaient de compenser le besoin supplémentaire de phosphore pendant ces périodes. De ce fait, l'AS défini pour les hommes et les femmes s'applique également aux femmes enceintes ou allaitantes (Efsa 2015b).

Personnes âgées

Aucune référence spécifique n'a été définie pour les personnes âgées par les agences et instituts dont les travaux ont été considérés ici.

Limite supérieure de sécurité

Dans son avis de 2015, l'Efsa a repris les éléments de risque mentionnés en 2006 (Efsa 2006). Elle avait considéré que les données disponibles n'étaient pas suffisantes pour établir une LSS

pour le phosphore. Quelques études chez l'Homme portant uniquement sur des suppléments en phosphore supérieures à 750 mg/j ont décrit des symptômes gastro-intestinaux tels que la diarrhée, des nausées, vomissements mais ces données n'avaient pas été jugées suffisantes pour établir une LSS (Efsa 2006).

Tableau 55. Récapitulatif des références nutritionnelles pour le phosphore (mg/j) ¹

	Afssa (2001)	Anses (2016)	D-A-CH (2013)	Efsa* (2015)	IOM (1997)	NHMRC (2006)	NCM (2014)	SCF (1993)
Nourrissons								
Age (mois)	[0-6[[0-4[[0-6[[0-6[[0-6[
Référence	100*		120*	100 [#]	100*	100*		
Age (mois)	[6-12[[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[
Référence	275*		300	160	275*	275*	420	300
Enfants								
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-6[[1-4[
Référence	360		500	250	460	460	470	300
Age (ans)	[4-10[[4-7[[4-11[[4-9[[4-9[[6-10[[4-7[
Référence	520		600	440	500	500	540	350
Age (ans)			[7-10[[7-11[
Référence			800					450
Adolescents								
Age (ans)	[10-16[[10-19[[11-18[[9-19[[9-19[[10-18[[11-18[
Référence H	830		1250	640	1250	1250	700	775
Référence F	830		1250	640	1250	1250		625
Age (ans)	[16-20[
Référence H	800							
Référence F	800							
Adultes								
Age (ans)	≥ 20	≥ 18	≥ 19	≥ 18	≥ 19	≥ 19	[18-21[≥ 18
Référence H/F	750	550	700	550	700	1000	700	550
Age (ans)							≥21	
Référence H/F							600	
Femmes enceintes								
Age (ans)			< 19		[14-19[[14-19[
Référence	800 ^a		1250	550	1250	1250	700	550
Age (ans)			≥ 19		[19-50]	[19-50]		
Référence			800		700	1000		
Femmes allaitantes								
Age (ans)			< 19		[14-19[[14-19[
Référence	850		1250	550	1250	1250	900	950
Age (ans)			≥ 19		[19-50]	[19-50]		
Référence			900		700	1000		

Par défaut, la valeur est une référence nutritionnelle pour la population.

*La valeur est un apport satisfaisant.

[#] Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (Efsa 2013d) mais a estimé que l'apport moyen de phosphore par le lait maternel, de 100 mg/j, était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois.

^a pour le 3^e trimestre de grossesse

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

Pour définir les références nutritionnelles pour le phosphore, les membres du CES retiennent la démarche et les valeurs de l'Efsa se fondant sur un rapport molaire Ca/P de 1,4 :1. En ce qui concerne les nourrissons de moins de 6 mois, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa (100 mg/j) peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS.

Ainsi, sont retenues les références nutritionnelles décrites dans le Tableau 56.

Tableau 56. Références nutritionnelles actualisées pour le phosphore (mg/j)

Groupes de population	AS
Nourrissons de moins de 6 mois	100
Nourrissons de 6 mois et plus	160
Enfants de 1 à 3 ans	250
Enfants de 4 à 6 ans	440
Enfants de 7 à 10 ans	440
Adolescents de 11 à 17 ans	640
Adolescentes de 11 à 17 ans	640
Hommes et femmes de 18 ans et plus	550
Femmes enceintes ou allaitantes	550

2.2.25 Potassium

Fonctions et sources alimentaires

Le potassium est le principal cation intracellulaire de l'organisme. Il est principalement impliqué, avec le sodium, dans le maintien du potentiel membranaire. Le potassium joue un rôle fondamental dans la transmission nerveuse, la contraction musculaire et la fonction cardiaque. Il est également impliqué dans la sécrétion d'insuline, dans les métabolismes glucidique (cofacteur de la pyruvate kinase) et protéique et dans l'équilibre acidobasique.

Une concentration sérique en potassium inférieure à 3,5 mmol/L est appelée hypokaliémie. Elle se traduit principalement par des troubles du rythme cardiaque, des crampes, une asthénie et une polyurie. Elle est généralement causée par une augmentation des pertes de potassium (dues par exemple à la diarrhée, aux vomissements ou à des pertes rénales excessives) ou due à une alcalose. L'hypokaliémie résultant d'un apport alimentaire insuffisant est exceptionnelle et elle est souvent associée à des régimes très hypocaloriques ou à de la malnutrition.

D'après les données du Ciqua (Ciqua 2017) et de l'Efsa (Efsa 2016b), parmi les aliments riches en potassium figurent par exemple, le chocolat, la banane, les légumes et les produits laitiers.

État des lieux des références nutritionnelles en potassium fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 57.

Population générale adulte

Le SCF a proposé un apport minimal de 1600 mg/j, afin d'éviter l'hypokaliémie (SCF 1993). Un BNM n'a pas pu être établi. Sur la base d'études relatives au lien entre les apports en potassium et la pression artérielle, le SCF a fixé une référence qui correspond à un AS à 3100 mg/j.

En 2001, l'Afssa n'a pas proposé de référence pour le potassium et a considéré que les apports usuels observés dans les pays occidentaux (entre 2340 à 5850 mg/j) couvraient les besoins estimés selon des critères minimaux à 390-585 mg/j (Afssa 2001).

Le NHMRC a considéré que les données expérimentales sur l'effet du potassium sur la sensibilité au sel et les données épidémiologiques relatives aux calculs rénaux ne permettaient pas de définir une référence nutritionnelle (NHMRC 2006). En se basant sur les apports médians en potassium dans l'enquête nationale de consommation conjointe entre l'Australie et la Nouvelle-Zélande, le NHMRC a proposé un apport satisfaisant, fixé à 3800 mg/j pour les hommes et 2800 mg/j pour les femmes.

L'OMS a fixé la référence nutritionnelle pour le potassium par rapport à la valeur maximale proposée pour le sodium qui est de 2000 mg/j afin de respecter un rapport molaire Na/K égal à 1 (WHO 2012a). Ainsi, un apport minimal en potassium de 3510 mg/a été proposé.

Les références pour la population du NCM reposent principalement sur des considérations relatives à la pression artérielle (NCM 2014). Les AS en potassium ont été fixés à 3500 mg/j pour les hommes et à 3100 mg/j pour les femmes.

Lors de l'actualisation des références nutritionnelles françaises pour la population adulte, l'Anses n'a pas retenu de références nutritionnelles (Anses 2016) mais a retenu le principe de la démarche de l'OMS (WHO 2012a). Il a été ainsi proposé de retenir un rapport équimolaire de sodium et de potassium. Le choix d'une référence nutritionnelle pour le potassium a ainsi été conditionné par l'apport en sodium.

L'Efsa a considéré qu'il n'existait aucun biomarqueur du statut potassique pouvant être utilisé pour établir les références nutritionnelles pour le potassium dans la population générale et a choisi de retenir le lien entre l'apport potassique, la pression artérielle et la survenue d'accidents vasculaires cérébraux (Efsa 2016b). Ainsi, il a été estimé qu'un apport en potassium de 3500 mg/j avait un effet bénéfique sur la pression artérielle chez les adultes. En outre, il existe des données cohérentes mettant en évidence que des apports en potassium inférieurs à 3500 mg/j sont associés à un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral. Les données disponibles à ce jour ne sont pas suffisantes pour déterminer un BNM pour le potassium mais peuvent être utilisées afin de définir un AS de 3500 mg/j pour les hommes et les femmes.

La région D-A-CH a considéré que les données étaient insuffisantes pour établir un BNM pour la population adulte (Strohm *et al.* 2017; D-A-CH 2015). Les données d'apport en potassium des hommes et des femmes en Allemagne sont utilisées pour fixer l'AS pour les adultes. Les données sur le lien entre l'apport en potassium et le risque d'hypertension et d'accident vasculaire cérébral indiquent que l'effet bénéfique est maximal pour des apports compris entre 3500 et 4700 mg/j. Par conséquent, compte tenu de la prévalence élevée d'hypertension en Allemagne (environ 30 % des adultes), l'AS retenu est de 4000 mg/j pour les hommes et les femmes.

La HMD a estimé qu'il n'existait pas de biomarqueur pouvant être utilisé pour caractériser la distribution de besoins en potassium dans la population en apparente bonne santé (NASEM 2019). Par ailleurs, les études de bilan disponibles présentent quelques limites telles qu'une taille d'échantillon trop petite, des mesures incomplètes de l'absorption et des pertes en potassium. Ainsi, la distribution des besoins en potassium et par conséquent le BNM et la RNP n'ont pas pu être proposés. Etant donné l'absence d'éléments en faveur de l'existence d'une déficience en potassium dans la population, les apports médians observés chez des personnes normotendues et en apparente bonne santé ont été considérés comme appropriés pour définir un AS en potassium. Les données non publiées des études canadienne (Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes, ESCC, Nutrition, 2015) et américaine (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES, 2009-2014) ont été utilisées (NASEM 2019). L'AS pour les hommes a été fixé à 3400 mg/j et 2600 mg/j pour les femmes.

Nourrissons de 0 à 1 an

Le SCF a conclu à l'absence de données probantes sur les pertes potassiques de l'enfant en général (SCF 1993). Le comité a proposé pour les nourrissons de 6 mois et plus, une référence qui correspond à un AS sur la base d'une méthode factorielle fixé à 800 mg/j.

L'Afssa a estimé que les apports alimentaires en potassium des nourrissons couvraient les besoins et n'a en conséquence pas établi de références nutritionnelles (Afssa 2001).

La démarche et les valeurs retenues par le NHMRC (NHMRC 2006) pour les nourrissons de moins de 6 mois et pour ceux de 6 mois et plus, sont identiques à celles proposées par l'IOM en 2005 (IOM 2005). Il a été proposé un AS fondé sur l'apport moyen en potassium des nourrissons principalement nourris avec du lait maternel ou par une combinaison de lait maternel et d'aliments de diversification alimentaire. Avant 6 mois, l'apport moyen en potassium a été estimé sur la base d'une moyenne de consommation de lait maternel de 0,78 L/j et une concentration moyenne de potassium dans le lait maternel de 500 mg/L. Cet apport moyen en potassium est fixé à 390 mg/j. A l'arrondi près, l'AS a été fixé à 400 mg/j. Pour les nourrissons de 6 mois et plus, les apports moyens en potassium ont été estimés à 300 mg/j sur la base d'une consommation moyenne de lait de 0,6 L/j auxquels s'ajoutent 440 mg/j apportés par des aliments autres que le lait. Après arrondi, l'AS a été fixé à 700 mg/j.

L'OMS et le NCM n'ont pas formulé de références nutritionnelles pour les nourrissons (WHO 2012a; NCM 2014).

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (Efsa 2013d) mais a proposé des apports qu'elle a qualifiés de satisfaisants. Sur la base d'une teneur moyenne en potassium du lait maternel de 0,5 g/L (IOM 2005) et d'une consommation de lait maternel de 0,8 L/j, l'Efsa a considéré comme satisfaisant un apport de 400 mg/j. Pour les nourrissons de 6 mois et plus, l'Efsa a retenu un AS de 750 mg/j, extrapolé à partir de la valeur retenue pour l'adulte par ajustement allométrique avec prise en compte d'un facteur de croissance (Efsa 2016b).

Pour la région D-A-CH, la référence nutritionnelle pour le nourrisson de moins de 4 mois a été établie selon les apports issus de la consommation de lait maternel, considéré comme le régime optimal pour les nourrissons (Strohm *et al.* 2017; D-A-CH 2015). Compte tenu d'une moyenne de consommation de lait maternel d'un nourrisson exclusivement allaité de 750 mL/j et d'une teneur en potassium de ce lait de 50 mg/100 mL au cours des quatre premiers mois, l'apport satisfaisant du nourrisson de moins de 4 mois a été estimé à 400 mg/j. Au-delà de 4 mois, la consommation de lait maternel diminue avec l'introduction d'aliments solides. Cependant, aucune donnée d'apport en potassium par ces aliments n'est disponible en Allemagne. Ainsi, l'apport satisfaisant pour les nourrissons de 4 mois et plus a été extrapolée à partir de celle pour les nourrissons de moins de 4 mois en tenant compte de la différence de poids corporel, et a été estimée à 600 mg/j.

Pour les nourrissons âgés de moins de 6 mois, la HMD a proposé un AS fondé sur les estimations d'apports provenant du seul lait maternel (NASEM 2019). La teneur moyenne en potassium du lait maternel pour ce groupe d'âge étant de 515 mg/L et considérant une consommation moyenne de lait maternel de 780 mL/j, l'AS en potassium pour les nourrissons a été établi à 400 mg/j. L'AS de potassium pour les nourrissons âgés de 6 mois et plus a été estimé à partir des apports issus du lait maternel et ceux issus des aliments autres que le lait. La teneur moyenne en potassium du lait pour ce groupe d'âge a été estimée à 435 mg/L et la consommation moyenne à 600 mL/j ce qui a conduit à un apport moyen d'environ 260 mg/j de potassium issu du lait maternel. La consommation de potassium provenant des autres aliments a été estimée à 600 g/j. Ainsi, l'AS en potassium pour les nourrissons âgés de 6 mois et plus a été fixé à 860 mg/j.

Enfants et adolescents

Le SCF a conclu à l'absence de données suffisantes pour estimer les pertes potassiques de l'enfant (SCF 1993). Le SCF a proposé une référence nutritionnelle correspondant à un AS, calculé par une méthode factorielle.

L'Afssa a estimé que les apports alimentaires en potassium des enfants couvraient les besoins et n'a en conséquence pas établi de références nutritionnelles (Afssa 2001).

Le NHMRC a estimé qu'il existait très peu de données relatives aux besoins chez les enfants. Les références ont été dérivées des apports observés pour chaque classe d'âge issues des enquêtes nationales de consommation de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande (NHMRC 2006).

L'OMS a proposé d'ajuster l'apport minimal en potassium chez les enfants jusqu'à 16 ans sur la base de l'apport minimal recommandé pour l'adulte, 3510 mg/j, en fonction des besoins énergétiques (WHO 2012a). Pour l'adolescent de plus de 16 ans, un apport minimal de 3510 mg/j a été retenu.

Pour les enfants et les adolescents, le NCM a extrapolé ses recommandations pour les enfants à partir des valeurs de l'adulte par ajustement allométrique avec prise en compte d'un facteur de croissance (NCM 2014). Ainsi, un AS de 1800 mg/j et un de 2000 mg/j ont été fixés pour les enfants âgés de 2 à 5 ans et de 6 à 9 ans, respectivement. Pour les garçons et les filles âgés de 10 à 13 ans, les AS ont été fixés à 3300 mg/j et à 2900 mg/j, respectivement.

Pour l'Efsa, il n'existe pas de données permettant d'établir les besoins moyens en potassium des enfants (Efsa 2016b). Il a été proposé des AS extrapolés à partir de l'AS retenu pour les adultes par ajustement allométrique avec prise en compte d'un facteur de croissance, pour les enfants et les adolescents, en distinguant les filles et les garçons à partir de 11 ans. Avant 11 ans, l'Efsa a estimé que les différences entre les taux d'accrétion de potassium dans l'organisme chez les garçons et les filles, reflétant leurs différences de gain de muscles squelettiques, étaient négligeables par rapport aux besoins globaux en potassium. Le même AS a donc été appliqué aux garçons et aux filles, pour chaque classe d'âge.

La région D-A-CH a considéré que les données étaient insuffisantes pour établir un BNM et une RNP pour les enfants et les adolescents (Strohm *et al.* 2017; D-A-CH 2015). En conséquence, les apports satisfaisants retenus pour les enfants et adolescents selon les classes d'âge ont été extrapolés à partir des valeurs obtenues pour l'adulte en prenant en compte le poids corporel et ainsi que les besoins liés à la croissance. Il n'a pas été jugé utile de proposer des valeurs différentes pour les garçons et les filles.

La HMD a choisi, à l'instar des adultes, de proposer un AS sur la base des estimations des médianes d'apports en potassium des deux études de consommations américaine et canadienne (NASEM 2019). Lorsque les valeurs différaient, il a été choisi de retenir la valeur la plus élevée. Sur la base des données de l'étude de consommation canadienne, ESCC Nutrition 2015 (Statistics Canada 2015), les AS ont été distingués par sexe pour les adolescents mais pas pour les enfants.

Femmes enceintes ou allaitantes

Le SCF (SCF 1993) et le NCM (NCM 2014) ont considéré que les femmes enceintes ou allaitantes n'avaient pas besoin d'apport supplémentaire par rapport à la population féminine en général, c'est-à-dire 3100 mg/j.

En 2001, l'Afssa n'a pas proposé de références nutritionnelles pour l'adulte considérant que les apports usuels observés en potassium dans les pays occidentaux couvraient largement les besoins (Afssa 2001). Il n'a pas été fait particulièrement mention des femmes enceintes ou allaitantes en ce qui concerne les besoins en potassium.

L'OMS n'a pas mentionné de références nutritionnelles spécifiques pour les femmes enceintes ou allaitantes (WHO 2012a).

Le NHMRC ayant considéré que l'accumulation de potassium pendant la grossesse était faible, l'AS pour les femmes enceintes est le même que celui du reste de la population féminine adulte, à savoir 2800 mg/j (NHMRC 2006). Pendant l'allaitement, un apport supplémentaire a été jugé nécessaire afin de tenir compte de la sécrétion de potassium dans le lait maternel. Un AS de 3200 mg/j a été ainsi retenu.

L'Efsa a estimé qu'elle manquait de données sur les besoins en potassium pendant la grossesse (Efsa 2016b). Elle a considéré que les besoins relatifs au taux d'accrétion journalier du potassium dans les tissus fœtaux et maternels pouvaient être satisfaits par les capacités adaptatives permettant le maintien de l'homéostasie du potassium pendant la grossesse. Ainsi, l'apport satisfaisant pour les femmes enceintes a été fixé à 3500 mg/j, comme pour le reste de

la population féminine adulte. En ce qui concerne les femmes allaitantes, la quantité moyenne de potassium sécrétée dans le lait maternel a été estimée à 400 mg/j. Il n'y a pas de données sur les réponses adaptatives du métabolisme du potassium pendant l'allaitement, mais certaines données indiquent que la teneur totale en potassium corporel diminue chez les femmes qui allaitent. Dans une approche protectrice, l'Efsa a proposé d'augmenter l'AS pour les femmes allaitantes afin de compenser la sécrétion de potassium dans le lait maternel. Il n'existe pas d'informations spécifiques sur le taux d'absorption du potassium chez les femmes qui allaitent. Ainsi, en prenant en compte un taux d'absorption de 90 % fondé sur les données de femmes non allaitantes, un apport supplémentaire en potassium de 444 mg/j a été considéré comme suffisant pour couvrir les besoins liés à cette sécrétion. En conclusion, l'Efsa a retenu un AS de 4000 mg/j pour les femmes allaitantes, après avoir arrondi à la centaine la plus proche.

La région D-A-CH a estimé que l'accumulation de potassium était limitée pendant la grossesse (Strohm *et al.* 2017; D-A-CH 2015). Ainsi, la référence en potassium pour les femmes enceintes n'a pas été estimée différente de celle pour les femmes non enceintes et a été fixée à 4000 mg/j. La région D-A-CH a considéré que l'augmentation des besoins en potassium chez les femmes pendant l'allaitement était dépendante de la quantité de potassium sécrétée dans le lait maternel, à savoir environ 375 mg/j. En considérant une biodisponibilité du potassium de 85 %, un apport supplémentaire de 400 mg/j a été jugé nécessaire pour l'allaitement. Ainsi, l'AS pour les femmes allaitantes a été fixé à 4400 mg/j.

La HMD a considéré que les données ne suggéraient pas que la grossesse modifiât le besoin en potassium (NASEM 2019). Ainsi, la médiane d'apport en potassium la plus élevée des deux enquêtes canadienne et américaine a été retenue en tant qu'AS. Cet AS est supérieur à celui de la femme non enceinte de 300 mg/j (portant l'AS de 2600 mg/j à 2900 mg/j). La HMD a choisi de proposer un AS différent pour les adolescentes enceintes en dérivant l'AS des 14-18 ans et en y ajoutant la différence observée entre les femmes adultes non enceintes et enceintes. Ainsi, l'AS pour les adolescentes enceintes est de 2600 mg/j. En ce qui concerne les femmes allaitantes, la même démarche que pour les femmes enceintes a été suivie, ce qui a conduit à proposer une augmentation de 200 mg/j pour les adolescentes qui allaitent (NASEM 2019).

Personnes âgées

Aucun organisme n'a proposé de références nutritionnelles particulières pour les personnes âgées.

Limite supérieure de sécurité

En 2006, aucun effet délétère n'avait été rapporté pour la population en bonne santé, enfants comme adultes, au regard des apports constatés dans la population (entre 3000 mg et 4000 mg) lorsqu'il est apporté par l'alimentation (apport estimé entre 5000 et 6000 mg/j chez l'adulte). L'Efsa a considéré que les données étaient insuffisantes pour proposer une LSS pour le potassium (Efsa 2006).

Cependant, pour certains groupes de population, en particulier ceux dont l'excrétion rénale de potassium est altérée, une augmentation de l'apport de potassium conduisant à une hyperkaliémie, peut avoir des effets néfastes sur la fonction cardiaque. L'hyperkaliémie est généralement définie comme une concentration sérique de potassium supérieure à environ 5,5 mmol/L chez les adultes. Les manifestations cliniques de l'hyperkaliémie légère à modérée sont généralement non spécifiques, comme par exemple une faiblesse généralisée, une paralysie, des nausées, des vomissements et une diarrhée. L'hyperkaliémie sévère

(concentration sérique de potassium supérieure à environ 6,5 mmol/L), quant à elle, peut entraîner des arythmies cardiaques menaçant le pronostic vital (Anses 2020)

Les risques liés à l'excès de potassium sont majorés par la déshydratation et chez les personnes âgées, notamment.

L'Efsa rapporte quelques études de cas qui ont indiqué qu'une supplémentation en potassium entre 5000 à 7000 mg/j pouvaient avoir des effets indésirables sur la fonction cardiaque des adultes en bonne santé.

Tableau 57. Récapitulatif des références nutritionnelles pour le potassium (mg/j) ¹

	D-A-CH* (2017)	Efsa* (2016)	HMD* (2019)	NHMRC* (2006)	NCM* (2014)	OMS/FAO ^(a) (2012)	SCF (1993)
Nourrissons							
Age (mois)	[0-4[[0-6[[0-6[[0-6[
Référence	400	400 [#]	400	400			
Age (mois)	[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[
Référence	600	750	860	700	1100		800
Enfants							
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-2[[1-4[
Référence	1100	800	2000	2000	1400		800
Age (ans)	[4-7[[4-7[[4-9[[4-9[[2-6[[4-7[
Référence	1300	1100	2300	2300	1800		1100
Age (ans)	[7-10[[7-11[[6-10[[7-11[
Référence	2000	1800			2000		2000
Adolescents							
Age (ans)	[10-13[[11-15[[9-14[[9-14[[10-14[[16-18[[11-15[
Référence H	2900	2700	2500	3000	3300	3510	3100
Référence F	2900	2700	2300	2500	2900	3510	3100
Age (ans)	[13-15[[15-18[[14-19[[14-19[[14-18[[15-18[
Référence H	3600	3500	3000	3600	3500		3100
Référence F	3600	3500	2300	2600	3100		3100
Age (ans)	[15-19[
Référence H/F	4000						
Adultes							
Age (ans)	≥ 19	≥ 18	≥ 19	≥ 19	≥ 18	≥ 18	≥ 18
Référence H	4000	3500	3400	3800	3500	3510	3100
Référence F	4000	3500	2600	2800	3100	3510	3100
Femmes enceintes							
Age (ans)	≥ 19	≥ 18	[14-19[≥ 19	≥ 18		
Référence	4000	3500	2600	2800	3100		
Age (ans)			[19-50]				
Référence			2900				
Femmes allaitantes							
Age (ans)	≥ 19	≥ 18	[14-19[≥ 19	≥ 18		
Référence	4400	4000	2500	3200	3100		
Age (ans)			[19-50]				
Référence			2900				

*Ces valeurs correspondent à des apports satisfaisants.

[#] Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa (Efsa 2013d) a estimé que l'apport moyen de potassium par le lait maternel, de 400 mg/j, était satisfaisant pour la majorité des nourrissons

^a apport minimal pour garantir un rapport équimolaire entre le sodium et le potassium ($Na/K \leq 1$), en prenant en compte un apport maximal de 2000 mg de sodium. Les valeurs pour les enfants entre 2 et 15 ans sont à ajuster en fonction des besoins énergétiques sur la base de la valeur minimale retenue pour l'adulte.

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusions

Pour définir les références nutritionnelles pour le potassium, les membres du CES retiennent la démarche et les valeurs de l'Efsa en 2016 (Efsa 2016b) pour toutes les classes d'âge, hormis les nourrissons de moins de 6 mois. Pour ces derniers, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa en 2013 (Efsa 2013d) peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS.

Ainsi, sont retenues les références nutritionnelles décrites dans le Tableau 58.

Tableau 58. Références nutritionnelles actualisées pour le potassium (mg/j)

Groupes de population	AS
Nourrissons de moins de 6 mois	400
Nourrissons de 6 mois et plus	750
Enfants de 1 à 3 ans	800
Enfants de 4 à 6 ans	1100
Enfants de 7 à 10 ans	1800
Adolescents de 11 à 14 ans	2700
Adolescents de 15 à 17 ans	3500
Hommes et femmes de 18 ans et plus	3500
Femmes enceintes	3500
Femmes allaitantes	4000

2.2.26 Sélénium

Fonctions et sources alimentaires

Le sélénium est un oligoélément dont les propriétés physicochimiques sont proches de celles du soufre. Dans les tissus animaux, il est présent sous forme de sélénométhionine ou de sélénocystéine. La grande majorité des propriétés du sélénium s'exerce par l'intermédiaire des sélénoprotéines. Chez l'Homme, vingt-cinq sélénoprotéines ont été identifiées à ce jour. Les principales sont les désiodases, les glutathion peroxydases (GSH-Px), la sélénoprotéine P et la thiorédoxine réductase. Elles sont impliquées dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes et dans les défenses antioxydantes. Toutes les fonctions des sélénoprotéines ne sont pas encore connues.

Des déficiences en sélénium peuvent être observées chez des sujets recevant une nutrition parentérale sans sélénium. Leurs symptômes incluent des faiblesses musculaires. La déficience en sélénium est impliquée dans la maladie de Keshan, une cardiomyopathie, dont l'étiologie semble associer une déficience en sélénium et une infection par le virus coxsackie. Les déficiences en sélénium sont également impliquées dans des désordres systémiques divers : immunitaires, rhumatologiques (ex : maladie de Kashin-Beck), endocriniens (hyper ou hypothyroïdisme) et neurologiques (ex : syndrome d'épilepsie infantile) avec des forces de relation épidémiologique variables.

D'après les données du Ciqual, parmi les aliments riches en sélénium, on trouve certains poissons et fruits de mer, la viande, les œufs et les oléagineux (particulièrement la noix du Brésil) (Ciqual 2017).

État des lieux des références nutritionnelles du sélénium fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 60.

Population générale adulte

Le SCF a fondé ses références nutritionnelles sur des études portant sur la saturation de l'activité de la GSH-Px plasmatique. Ainsi, un BNM de 40 µg/j et une RNP de 55 µg/j ont été définis (SCF 1993).

L'IOM s'est également appuyé sur l'activité de la GSH-Px plasmatique, en prenant également en considération le plus fort risque des femmes à développer la maladie de Keshan et le fait que les études utilisées pour établir le BNM étaient essentiellement réalisées chez les hommes (IOM 2000a). Les références ont donc été définies globalement pour les hommes et les femmes à partir du poids de référence le plus élevé de la population masculine. Un BNM a été établi à 45 µg/j et une RNP à 55 µg/j en appliquant un coefficient de variation de 10 % et après avoir arrondi aux 5 µg les plus proches.

L'Afssa a défini un AS à 1 µg/kg/j, soit 60 µg/j pour les hommes de 18 à 65 ans et 50 µg/j pour les femmes de 18 à 55 ans (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO ont estimé que, pour un homme de 65 kg, un apport de sélénium de 27 µg/j permettait qu'une concentration plasmatique de sélénium satisfaisante soit atteinte (supérieure à 80 µmol/L) et que l'activité de la GSH-Px plasmatique soit saturée aux 2/3 (WHO/FAO 2004). Sur la base de cet apport, des poids de référence, et du métabolisme basal, un BNM a été défini à 20 et 27 µg/j, respectivement pour les femmes et les hommes de 19 à 65 ans. Après

application d'un coefficient de variation de 12,5 %, des RNP ont été fixées à 26 et 34 µg/j, respectivement pour les femmes et les hommes de 19 à 65 ans.

Le NHMRC a défini des BNM à partir de données expérimentales évaluant l'activité de la glutathion peroxydase plasmatique à différents niveaux d'apports de sélénium. Les résultats ont été adaptés aux poids de référence des populations concernées (NHMRC 2006). Ainsi, un BNM de 50 µg/j a été défini pour les femmes de 19 ans et plus et un BNM de 60 µg/j pour les hommes de 19 ans et plus. Des RNP ont été fixées à 60 µg/j pour les femmes et 70 µg/j pour les hommes, en appliquant un coefficient de variation de 10 % et après avoir arrondi aux 5 µg les plus proches.

En 2014, l'Efsa a considéré que la sélénoprotéine P1 (SEPP1), qui permet le transport du sélénium et son transfert cellulaire et ainsi de réguler l'homéostasie du sélénium, était le biomarqueur le plus pertinent du statut en sélénium. L'Efsa a considéré que lorsque le plateau de concentration plasmatique de SEPP1 était atteint, toutes les fonctions physiologiques impliquant le sélénium étaient assurées. L'Efsa a toutefois considéré que les études portant sur la relation entre les apports alimentaires de sélénium et les concentrations plasmatiques de SEPP1 étaient insuffisantes pour établir un BNM sur cette base mais permettaient de définir un AS, fixé à 70 µg/j pour les hommes et les femmes (Efsa 2014h). L'Efsa s'est fondée notamment sur une étude finlandaise considérant qu'un apport de 50–60 µg/j était insuffisant pour que la concentration de SEPP1 atteigne un plateau, ainsi que sur deux études d'intervention, l'une réalisée en Nouvelle-Zélande montrant qu'un apport de 60-70 µg/j était nécessaire pour atteindre le plateau de SEPP1 (Duffield *et al.* 1999) et l'autre réalisée en Chine, montrant qu'un apport de 0,85 µg/kg de poids corporel/j permettait d'atteindre le plateau de SEPP1 (Xia *et al.* 2010). L'Efsa a également réalisé une revue des études d'observation et des RCT portant sur les relations entre les apports en sélénium et certains paramètres de santé. Cette revue n'a pas montré de bénéfice supplémentaire associé aux apports en sélénium supérieurs à celui nécessaire pour atteindre le plateau de concentration de SEPP1.

Le NCM s'est également fondé sur le plateau de SEPP1 pour déterminer des références nutritionnelles (NCM 2014). Sur la base de la même étude chinoise de déplétion-réplétion (Xia *et al.* 2010) et après avoir adapté le résultat aux poids corporels des hommes et des femmes des pays nordiques, le NCM a défini une RNP à 50 µg/j pour les femmes et à 60 µg/j pour les hommes.

La région D-A-CH a défini des AS de 70 µg/j pour les hommes et 60 µg/j pour les femmes (D-A-CH 2015; Kipp *et al.* 2015) sur la base de l'étude chinoise citée par l'Efsa considérant le plateau de SEPP1 plasmatique comme un biomarqueur (Xia *et al.* 2010).

L'Anses (2016) a repris les conclusions de l'Efsa (2014) et a adopté des AS de 70 µg/j pour les hommes et les femmes adultes.

Nourrissons de 0 à 1 an

Le SCF a fixé une référence nutritionnelle à 8 µg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus (SCF 1993).

L'Afssa a défini une référence nutritionnelle de 15 µg/j pour les nourrissons de moins de 6 mois et une de 20 µg/j pour le nourrissons de 6 mois et plus (Afssa 2001).

Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'IOM a défini un AS de 15 µg/j à partir de la quantité moyenne de sélénium apportée par le lait de mère ne consommant pas de complément alimentaire (IOM 2000a). Pour les nourrissons de 6 mois et plus, un AS a été extrapolé à partir de l'AS défini pour les nourrissons de moins de 6 mois et arrondi à 20 µg/j. Cette valeur était

comparable à la quantité de sélénium apportée par le lait maternel et par les aliments de diversification durant la deuxième moitié de la première année de vie.

L'OMS et la FAO (2004) ont extrapolé des références nutritionnelles pour les nourrissons de moins de 6 mois et de 6 mois et plus à partir de la valeur définie pour les hommes adultes en 1996 en ajustant sur le métabolisme énergétique basal (WHO 1996).

Le NHMRC (2006) a fixé un AS pour les nourrissons de moins de 6 mois à 12 µg/j à partir de la quantité moyenne de sélénium apportée par le lait de mère ne consommant pas de compléments alimentaires (IOM 2000a). Pour les nourrissons de 6 mois et plus, un AS a été extrapolé à partir de l'AS défini pour les nourrissons de moins de 6 mois en réalisant un ajustement allométrique et fixé à 15 µg/j.

Le NCM a fixé une référence nutritionnelle à 15 µg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus (NCM 2014).

L'Efsa n'a pas défini de référence nutritionnelle mais a estimé que l'apport moyen de sélénium par le lait maternel, de 12 µg/j (en considérant un volume moyen de lait consommé de 0,8 L et une concentration en sélénium dans le lait de 16 µg/L) était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois (Efsa 2013d). Pour les nourrissons de 6 mois et plus, l'Efsa a défini un AS de 15 µg/j par ajustement isométrique à partir de l'apport moyen en sélénium chez les nourrissons de moins de 6 mois (Efsa 2014h).

La région D-A-CH a défini un AS de 10 µg/j pour les nourrissons de moins de 4 mois à partir de la quantité de sélénium apportée par le lait maternel (D-A-CH 2015; Kipp *et al.* 2015). Pour les nourrissons de 4 mois et plus, un AS de 15 µg/j a été défini à partir de l'AS défini pour les nourrissons de moins de 4 mois en prenant en compte les poids corporels de référence.

Enfants et adolescents

Le SCF a dérivé des références pour les enfants et adolescents à partir de la RNP définie pour les adultes et du poids corporel correspondant à chaque classe d'âge (SCF 1993). Le besoin de sélénium lié à la croissance est estimé faible (0,2 µg/kg de gain de poids corporel) et supposé couvert par les RNP proposées. Le SCF a défini des références nutritionnelles pour enfants et les adolescents allant de 15 à 45 µg/j selon les classes d'âge.

L'Afssa a défini des références nutritionnelles pour les enfants et les adolescents allant de 20 à 50 µg/j selon les classes d'âge (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO (2004) ont extrapolé une RNP pour les enfants et les adolescents à partir du BNM défini pour les hommes adultes en 1996 (WHO 1996) en ajustant sur le métabolisme énergétique basal et en appliquant le poids de référence de la classe d'âge et un coefficient de variation de 25 %.

L'IOM a extrapolé des BNM à partir des valeurs définies pour les adultes, en ajustant sur le poids métabolique et en incluant un coefficient de croissance (IOM 2000a). Les BNM ainsi extrapolés sont compris entre 17 à 45 µg/j selon les classes d'âge. L'IOM a estimé que les BNM définis pour les enfants étaient suffisants pour prévenir la maladie de Keshan sur la base d'études chinoises indiquant que la maladie de Keshan n'apparaît pas chez des adultes ayant un apport supérieur ou égal à 17 µg/j. Des RNP ont été calculées en appliquant un coefficient de variation de 10 % et en arrondissant aux 5 µg les plus proches.

Le NHMRC a extrapolé des BNM pour les enfants à partir des BNM définis pour les adultes, en ajustant sur les poids métaboliques (NHMRC 2006). Les RNP ont été fixées en appliquant un coefficient de variation de 10 %. Les BNM et RNP sont arrondis aux 5 µg les plus proches.

Le NCM a fondé ses RNP pour les enfants en extrapolant les valeurs définies pour les adultes, elles varient de 20 à 50 µg/j selon les classes d'âge (NCM 2014).

L'Efsa a fixé un AS en sélénium pour les enfants et adolescents par extrapolation à partir de l'AS défini pour les adultes, en réalisant un ajustement isométrique et en incluant un coefficient de croissance (Efsa 2014h).

La région D-A-CH a considéré qu'il n'y avait pas de données spécifiques pour les enfants et adolescents (D-A-CH 2015; Kipp *et al.* 2015). Elle a ainsi extrapolé la valeur de l'AS défini pour les adultes, en prenant en compte les poids de référence des différentes classes d'âge et un coefficient de croissance. Les AS varient selon la classe d'âge entre 15 µg/j et 70 µg/j.

Femmes enceintes ou allaitantes

Le SCF (1993) a considéré que des adaptations du métabolisme du sélénium se mettent en place lors de la grossesse. Ainsi il n'est pas apparu nécessaire d'augmenter la référence nutritionnelle pour la femme enceinte. Pour la femme allaitante, le SCF a considéré un besoin supplémentaire de 15 µg/j correspondant à la quantité de sélénium nécessaire au nourrisson allaité pour maintenir une concentration plasmatique à 70 ng/mL et en considérant un taux d'absorption de 60 %.

L'IOM a estimé la quantité de sélénium nécessaire au fœtus (de 4 kg) pour l'ensemble de son développement à 1000 µg (IOM 2000a). Ce besoin supplémentaire peut être couvert par un apport supplémentaire de sélénium de 4 µg/j pendant la grossesse, ce qui aboutit à un BNM de 49 µg/j. Ainsi une RNP de 60 µg/j a été calculée en appliquant un coefficient de variation de 10 % et en arrondissant aux 5 µg les plus proches. Pour les femmes allaitantes, la quantité de sélénium sécrétée dans le lait a été estimée à 14 µg/j en moyenne chez des femmes allaitant exclusivement pendant 6 mois. Cette quantité a été ajoutée au besoin des femmes non allaitantes pour définir un BNM de 59 µg/j puis une RNP de 70 µg/j après application d'un coefficient de variation de 10 % et après avoir arrondi aux 5 µg les plus proches.

En 2001, l'Afssa n'a pas augmenté sa référence nutritionnelle pour la femme enceinte ou allaitante (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO ont défini leurs références nutritionnelles sur la base du postulat selon lequel lors de la grossesse, 4,6-6 kg de tissus maigres sont produits, avec une teneur approximative de protéines de 18,5-20 % (WHO/FAO 2004). Il a été estimé que la croissance de ces tissus nécessite un apport de sélénium compris entre 1,0 et 4,4 µg/j. En considérant un taux d'absorption de 80 % et en appliquant un coefficient de variation de 12,5 %, un apport supplémentaire de sélénium de 2 µg/j pour le 2^e trimestre et de 4 µg/j pour le 3^e trimestre de grossesse a été recommandé. Pour la femme allaitante, un apport supplémentaire a été recommandé sur la base de la quantité de sélénium nécessaire pour couvrir le besoin du nourrisson. Pour atteindre la RNP d'un nourrisson de moins de 6 mois de 6 µg/j, il a été estimé que la mère devait apporter 9 µg/j de sélénium avec son lait, considérant un taux d'absorption du sélénium du nourrisson de 80 %. Suivant le même raisonnement pour un nourrisson de 6 mois et plus, l'OMS et la FAO ont estimé une augmentation du besoin de 16 µg/j. Ainsi, les RNP pour les femmes allaitantes sont de 35 µg/j durant les 6 premiers mois *post-partum* et 42 µg/j durant le 2^e semestre après la naissance.

Le NHMRC (2006) a considéré un besoin supplémentaire lié à la grossesse de 2 µg/j, sur la base d'études provenant de Nouvelle-Zélande, d'Allemagne et de Pologne estimant le besoin lié au développement du fœtus à 1-2 µg/j. Après avoir ajouté ces 2 µg/j au BNM de la femme non enceinte et arrondi aux 5 µg les plus proches, le NHMRC a défini une RNP de 65 µg/j pour

la femme enceinte. Pour la femme allaitante, un apport supplémentaire de 12 µg/j a été recommandé sur la base de la quantité de sélénium sécrétée dans le lait. En appliquant un coefficient de variation de 10 % au BNM et après avoir arrondi aux 5 µg/j les plus proches, une RNP de 75 µg/j a été définie.

L'Efsa a considéré que les adaptations du métabolisme du sélénium qui se mettaient en place lors de la grossesse permettaient de couvrir le besoin net lié à la grossesse (Efsa 2014h). Ainsi l'AS défini pour les adultes a également été proposé pour les femmes enceintes. Pour les femmes allaitantes, même s'il était concevable que des adaptations du métabolisme du sélénium aient lieu lors de l'allaitement, il n'y avait aucune donnée à ce sujet. Ainsi, l'Efsa a suivi une approche conservatrice et a augmenté l'AS des femmes pour compenser la sécrétion de sélénium dans le lait, estimée à 12 µg/j. En considérant un taux d'absorption de 70 %, l'Efsa a estimé le besoin supplémentaire lié à l'allaitement à 15 µg/j. Un AS de 85 µg/j a ainsi été proposé pour les femmes allaitantes (Efsa 2014h).

Le NCM a suivi la méthode de l'IOM et a défini une RNP de 60 µg/j pour les femmes enceintes (NCM 2014). Pour les femmes allaitantes, le NCM a choisi d'augmenter la RNP de la même façon que pour les femmes enceintes.

La région D-A-CH a estimé le besoin net lié à la grossesse à 2 µg/j mais elle a considéré cette valeur comme négligeable au regard de l'AS défini pour les femmes non enceintes. Celui-ci a donc été appliqué aux femmes enceintes (D-A-CH 2015; Kipp *et al.* 2015). La région D-A-CH a augmenté l'AS pour les femmes allaitantes afin de couvrir les besoins liés à la sécrétion de sélénium dans le lait, estimée à 11 µg/j. En considérant un taux d'absorption de 70 %, le besoin supplémentaire lié à l'allaitement a ainsi été estimé à 16 µg/j. Un AS de 75 µg/j a ainsi été défini pour les femmes allaitantes.

Personnes âgées

L'Afssa (2001) a augmenté sa référence nutritionnelle pour les personnes âgées à 80 µg/j sur la base d'une étude qui a montré une augmentation de l'activité glutathion peroxydase avec une supplémentation de 100 µg/j de sélénium chez des sujets âgés (Galan *et al.* 1997).

L'OMS et la FAO ont défini une RNP pour les hommes et les femmes de plus de 65 ans, s'élevant respectivement à 33 et 25 µg/j (WHO/FAO 2004).

Les autres agences dont les travaux ont été considérés dans le présent avis n'ont pas établi de référence nutritionnelle spécifique pour les personnes âgées.

Limite supérieure de sécurité

Dans son avis de 2014 sur le sélénium, l'Efsa a repris les éléments de risque mentionnés en 2006 (Efsa 2006). Elle avait établi une LSS pour les adultes à 300 µg/j fondée sur une étude de cohorte de sujets atteints de sélénotoxicose ayant permis de dériver une dose sans effet de 850 µg/j et en lui appliquant un facteur d'incertitude de 3 (Efsa 2006). Du fait de l'absence de données suggérant que la susceptibilité aux apports élevés en sélénium puisse être augmentée chez les femmes enceintes ou allaitantes, la LSS définie pour les adultes a également été appliquée à ces dernières. Comme il n'y avait aucune donnée spécifique pour les enfants, la LSS des adultes a été extrapolée aux enfants sur la base des poids de référence de chaque classe d'âge. Les valeurs de la LSS sont rapportées dans le

Tableau 59.

Tableau 59. LSS pour le sélénium ($\mu\text{g}/\text{j}$) définies par l'Efsa (2006)

Groupes de population	LSS pour le sélénium ($\mu\text{g}/\text{j}$)
1-3 ans	60
4-6 ans	90
7-10 ans	130
11-14 ans	200
15-17 ans	250

Tableau 60. Récapitulatif des références nutritionnelles pour le sélénium ($\mu\text{g}/\text{j}$)¹

	Afssa* (2001)	Anses* (2016)	D-A-CH* (2015)	Efsa* (2014)	IOM (2000)	NHMRC (2006)	NCM (2014)	OMS/FAO (2004)	SCF (1993)
Nourrissons									
Age (mois)	[0-6[[0-4[[0-6[[0-6[[0-6[[0-6[
Référence	15		10	12,5 [#]	15*	12		6*	
Age (mois)	[6-12[[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[
Référence	20		15	15	20*	15	15	10	8
Enfants									
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-2[[1-4[[1-4[
Référence	20		15	15	20	25	20	17	10
Age (ans)	[4-7[[4-7[[4-7[[4-9[[4-9[[2-6[[4-7[[4-7[
Référence	30		20	20	30	30	25	22	15
Age (ans)	[7-10[[7-10[[7-11[[6-10[[7-10[[7-11[
Référence	40		30	35			30	21	25
Adolescents									
Age (ans)	[10-13[[10-13[[11-15[[9-14[[9-14[[10-14[[10-19[[11-15[
Référence H	45		45	55	40	50	40	32	35
Référence F	45		45	55	40	50	40	26	35
Age (ans)			[13-15[
Référence H			60						
Référence F			60						
Age (ans)	[13-20[[15-19[[15-18[[14-19[[14-19[[14-18[[15-18[
Référence H	50		70	70	55	70	60		45
Référence F	50		60	70	55	60	50		45
Adultes									
Age (ans)	[20-65[(H) [20-55[(F)	≥ 18	≥ 19	≥ 18	≥ 19	≥ 19	≥ 18	[19-65[≥ 18
Référence H	60	70	70	70	55	70	60	34	55
Référence F	50	70	60	70	55	60	50	26	55
Femmes enceintes									
Référence	60		60	70	60	65	60	28/30 ^a	55
Femmes allaitantes									
Référence	60		75	85	70	75	60	35/42 ^b	70
Personnes âgées									
Age (ans)	[65-75[(H) [55-75[(F)							≥ 65	
Référence H	70							33	
Référence F	60							25	
	≥ 75								
Référence H	80								
Référence F	80								

Par défaut, la valeur est une référence nutritionnelle pour la population.

*La valeur est un apport satisfaisant.

[#] Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (Efsa 2013d) mais a estimé que l'apport moyen de sélénium par le lait maternel, de 12,5 $\mu\text{g}/\text{j}$, était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois.

^a valeurs aux 2 et 3^e trimestres de grossesse

^b valeurs pour les 6 premiers mois *post-partum* et pour le 2^e semestre après la naissance

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

Pour définir les références nutritionnelles pour le sélénium, les membres du CES retiennent la démarche et les valeurs de l'Efsa fondées sur l'apport nécessaire pour atteindre le plateau de concentration plasmatique de sélénoprotéine P qui reflète le statut en sélénium. Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS.

Ainsi, sont retenues les références nutritionnelles décrites dans le Tableau 61.

Tableau 61. Références nutritionnelles actualisées pour le sélénium ($\mu\text{g}/\text{j}$)

Groupes de population	AS
Nourrissons de moins de 6 mois	12,5
Nourrissons de 6 mois et plus	15
Enfants de 1 à 3 ans	15
Enfants de 4 à 6 ans	20
Enfants de 7 à 10 ans	35
Adolescents de 11 à 14 ans	55
Adolescents de 15 à 17 ans	70
Hommes et femmes de 18 ans et plus	70
Femmes enceintes	70
Femmes allaitantes	85

2.2.27 Sodium

Fonctions et sources alimentaires

Le sodium est le principal cation du liquide extracellulaire. Il est généralement présent sous forme de chlorure de sodium (NaCl). Le sodium est constamment échangé entre les compartiments extra- et intracellulaires afin de maintenir son homéostasie dans des limites étroites. La concentration intracellulaire en sodium est d'environ 10 % de la concentration extracellulaire. Ainsi, le sodium joue un rôle déterminant dans la régulation de la pression osmotique et donc du volume du liquide extracellulaire. Le rôle du sodium dans le maintien du potentiel membranaire est essentiel pour les transmissions nerveuses et les contractions musculaires. Il joue également un rôle important dans l'absorption intestinale du chlore, des acides aminés, du glucose et de l'eau et dans leur réabsorption au niveau rénal. Le sodium est éliminé principalement par la voie urinaire et sudorale. Une hyponatrémie sévère (concentration du sodium plasmatique inférieure à 120 mmol/L) est associée à l'apparition d'œdème cérébraux, avec malaise, nausée, perte de conscience et convulsions

L'homéostasie du sodium est étroitement contrôlée par l'activité de nombreux systèmes de transports régulés par différents systèmes hormonaux, notamment le système rénine-angiotensine-aldostérone. Le bilan sodique peut ainsi s'équilibrer à des niveaux d'apport très variables, si bien qu'en pratique médicale ou épidémiologique et pour les niveaux d'apport usuels, l'élimination urinaire journalière de sodium (natriurèse de 24 h) est couramment utilisée pour estimer les apports alimentaires.

Les aliments les plus riches en sodium sont le sel de table, les condiments et sauces ainsi que la charcuterie et le fromage (Ciqual 2017).

État des lieux des références nutritionnelles en sodium fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans les Tableau 62 et Tableau 63.

Il existe peu de données satisfaisantes pour définir un besoin nutritionnel en sodium. Ce minéral fait l'objet de nombreuses recherches sur les conséquences des excès d'apports, notamment au regard des effets cardiovasculaires et non sur la couverture du besoin. En termes de santé publique, la préoccupation majeure est celles des risques sanitaires liés aux excès d'apport plutôt que celle de la couverture des besoins. En ce sens, et comparativement aux autres nutriments, le cas du sodium est particulier.

Les différents organismes cités ci-dessous se sont principalement attachés à proposer des références nutritionnelles dites « supérieures », c'est-à-dire des valeurs de référence à ne pas dépasser. Ces références sont fondées sur des considérations de diverses natures (toxicité chronique ou prévention de maladies non transmissibles) ou des valeurs de gestion de santé publique.

Il existe différents types de références nutritionnelles « supérieures » : les valeurs fondées sur des données de toxicité telles que les « UL » (*Upper Intake Level*), comme habituellement définies par l'IOM ou l'Efsa (2006) ; les valeurs fondées sur la réduction du risque de maladies chroniques, telles que le CDRR (*Chronic Disease Risk Reduction*, rapport de réduction du risque de maladie chronique) fixé par la HMD (NASEM 2019), la SDT (*Suggested Dietary Target*) du NHMRC (NHMRC 2006, 2017) ou encore la valeur proposée par l'OMS (WHO

2012b). Pour ses travaux de modélisation, l'Anses avait considéré une valeur cible fixée à la médiane de consommation de la population vivant en France et observée dans Inca 2 (Anses 2016).

Seuls l'IOM et le NHMRC avaient proposé une « UL » pour les différentes populations (IOM 2005; NHMRC 2006). La pertinence de fixer ces « UL » a été remise en question par les nouvelles données compilées par le NHMRC en 2017, sauf pour les enfants de 1 à 18 ans (NHMRC 2017) et par la HMD en 2019 (NASEM 2019). Ainsi, ces deux instances ont estimé préférable de définir une valeur cible à ne pas dépasser, le CDRR ou la SDT, valeurs définies comme le niveau d'apport le plus faible pour lequel il existe un niveau de preuve suffisant pour caractériser une réduction du risque de maladies chroniques.

Concernant les références nutritionnelles dites « inférieures », aucun BNM et donc aucune RNP n'ont pu être fixés à ce jour, du fait du manque de données disponibles. Dans certains cas, un apport satisfaisant (AS) (comme fixé par exemple par la HMD, la région D-A-CH, etc.) ou une gamme d'apports susceptible de couvrir les besoins considérés sur des critères minimaux (comme fixée par exemple par le NHMRC) ont pu être proposés.

Afin de mettre en évidence l'évolution des concepts, de la terminologie mais aussi la détermination des valeurs et donc de l'utilisation des valeurs proposées pour le sodium, les différentes mises à jour des valeurs de références nutritionnelles proposées par les organismes considérés (IOM et HMD, NHMRC, Efsa, Anses) sont développées ci-dessous.

En ce qui concerne le rapport molaire Na/K < 1, il a été souvent utilisé par le passé pour fixer conjointement les références nutritionnelles en potassium et sodium comme par exemple par l'Afssa (Afssa 2001) puis à son tour l'Anses (Anses 2016) qui avait en 2016 choisi de suivre la démarche de l'OMS (WHO 2012b). La HMD a remis en question le fonds scientifique de l'utilisation de ce rapport molaire et estime à présent que les données ne sont pas suffisantes pour être prises en considération dans la fixation conjointe des références pour le sodium et le potassium (NASEM 2019). Cette position est également reprise par l'Efsa (Efsa 2019b).

Population générale adulte

Le SCF n'a pas établi de références nutritionnelles pour le sodium mais un intervalle d'apports considérés comme acceptables, avec des valeurs comprises entre 0,575 et 3,5 g/j (SCF 1993). La valeur inférieure repose sur des données issues d'études de bilan et l'apport maximal tient compte d'un risque accru d'hypertension, en particulier chez les personnes âgées.

Certains organismes (Afssa 2001; D-A-CH 2015; NCM 2014; WHO 2012b) ont rapporté que le bilan en sodium pouvait être équilibré aux alentours de 500 mg/j. Aucun toutefois n'a jugé les données suffisantes pour permettre l'établissement d'un BNM ni en conséquence d'une RNP.

Concernant les valeurs de références « inférieures », l'Afssa n'a pas établi de RNP pour le sodium en raison du manque d'études d'intervention (notamment sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires) (Afssa 2001). Les experts ont estimé que l'ensemble des études disponibles n'avait pas permis de consensus sur la relation entre consommation de sodium et pression artérielle. Néanmoins, il a été estimé qu'une recommandation d'apport moyen de 8 g de sel permettrait de modifier la distribution des consommations en sel en France de telle sorte que la proportion de forts consommateurs (plus de 12 g/j) diminue. L'Afssa a ainsi recommandé aux adultes en bonne santé de réduire leur consommation de sel pour atteindre au plus 8 g/j mais pas moins de 5 g/j de chlorure de sodium (correspondant respectivement à 3,1 g/j et 2 g/j de sodium).

D'autres instances ont proposé des AS ou une gamme d'apports permettant de couvrir les besoins. C'est le cas du NHMRC, de la région D-A-CH, de l'IOM et par la suite du HMD (NHMRC 2006; Strohm *et al.* 2018; NASEM 2019; D-A-CH 2016).

L'Afssa, l'OMS et le NCM ont fixé également des références nutritionnelles « supérieures » sur la base de la prévention du risque d'hypertension (Afssa 2001; NCM 2014; WHO 2012b). On utilise ce critère comme un critère intermédiaire de prévention des maladies cardiovasculaires (MCV), sans que le lien direct entre apports de sodium et risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'accident coronarien ne soit clairement démontré. Cependant, en 2012 l'OMS a considéré que l'association positive entre la pression artérielle et le risque de MCV suggérait de manière indirecte mais suffisante que la réduction des apports sodés pouvait réduire le risque de MCV par le biais d'une diminution de la pression artérielle. Compte tenu des apports sodés observés à travers le monde, l'OMS a recommandé une diminution des apports sodés pour atteindre un maximum d'apports de 2 g/j de sodium chez l'adulte (WHO 2012b).

Le NCM, sur la base d'études mettant en évidence une association positive entre les apports sodés et la pression artérielle, a estimé que les apports recommandés devaient être fondés sur des considérations de santé publique plutôt que sur la couverture d'un besoin (NCM 2014). Ainsi, il a été proposé à la population des pays nordiques de ne pas dépasser 6 g/j de chlorure de sodium soit 2,4 g de sodium.

En 2016, l'Anses a examiné la littérature récente sur le lien entre la consommation de sodium et la pression artérielle (Mente *et al.* 2014; O'Donnell *et al.* 2014) et le risque cardiovasculaire (IOM 2013; Adler *et al.* 2014; Graudal *et al.* 2014; O'Donnell, Mente et Yusuf 2014b, 2014a; Pfister *et al.* 2014) et a noté un manque de consensus (Anses 2016). Les experts du CES « Nutrition Humaine » ont alors conclu que les données actuelles étaient insuffisantes pour établir une LSS, une RNP ou un AS pour le sodium. Dans le cadre de l'actualisation des repères du PNNS pour la population générale adulte, l'Anses a retenu la consommation médiane de sodium comme valeur maximale à ne pas dépasser, ce qui revenait à cibler une réduction de la consommation de la moitié de la population, en cohérence avec les politiques de santé publique fondées sur des évaluations de risque antérieures. L'enquête de consommation française Inca 2 a rapporté des apports quotidiens médians en sodium de 2273 mg pour les femmes et de 2994 mg pour les hommes (Anses 2016).

La région D-A-CH a pris en compte l'étude d'Allsopp *et al.* dans laquelle les sujets de sexe masculin parvenaient à un équilibre sodique positif avec un apport en sodium de 1,5 g/j au bout de huit jours, dans des conditions modérées d'activité physique et d'exposition à la chaleur (Allsopp *et al.* 1998; D-A-CH 2016). Il a été précisé que les besoins en autres nutriments, à l'exception de l'iode et du fluor, pouvaient être atteints avec un régime alimentaire fournissant 1,5 g/j de sodium. C'est donc cet AS qui a été fixé pour tous les adultes.

La Société allemande de nutrition (DGE) a souligné la relation entre la consommation de chlorure de sodium et la pression artérielle : une consommation élevée de chlorure de sodium était associée à une élévation de la pression artérielle, tandis qu'une faible consommation était associée à une pression artérielle considérée comme normale ou optimale (Strohm, Boeing, *et al.* 2016). Il a été considéré que cette association présentait un niveau de preuve convaincant d'un effet indirect d'une consommation élevée de chlorure de sodium, par le facteur intermédiaire qu'est l'hypertension artérielle, sur le risque de MCV. La DGE (Strohm, Boeing, *et al.* 2016) a toutefois considéré que les données évaluant un effet direct de la consommation de chlorure de sodium sur le risque de MCV étaient incohérentes. Par conséquent, une valeur de gestion de 6 g/j d'apport de chlorure de sodium chez l'adulte a été recommandée.

En 2017, le NHMRC a estimé que les données issues des études dose-réponse étaient insuffisantes pour établir un BNM et en conséquence une RNP (NHMRC 2017). Une gamme d'apports susceptible de couvrir les besoins considérés sur des critères minimaux a été fixée à 460-920 mg/j. Il précise que cette gamme n'est pas adaptée aux personnes ayant des pertes sudorales très élevées. Le NHMRC propose également une SDT pour le sodium compte tenu de la corrélation positive observée entre les apports sodés et l'hypertension artérielle : la méta-analyse réalisée par le NHMRC a mis en évidence une diminution de 2 mm Hg de la pression artérielle systolique lorsque l'excrétion moyenne de sodium d'environ 3500 mg/j diminuait jusqu'à 2100 mg/j. La SDT retenue sur la base de ces données d'apports a été arrondie à 2000 mg/j (NHMRC 2017).

L'IOM a fixé un AS pour le sodium de 1,5 g/j afin de permettre un apport suffisant en d'autres nutriments et de couvrir les pertes liées à la sudation, en particulier chez les personnes physiquement actives ou chez les personnes exposées à des températures élevées (IOM 2005).

En 2013, l'IOM a évalué les effets d'apports en sodium compris entre 1,5 et 2,3 g/j (IOM 2013). Malgré des lacunes et limitations méthodologiques, les données disponibles confirment l'association positive entre la consommation élevée de sodium et l'augmentation du risque de MCV. L'IOM considère cela cohérent avec les données existantes sur l'élévation de la pression artérielle. Le niveau de preuve d'une association entre un apport en sodium inférieur à 2,3 g/j et la diminution du risque de MCV ou de mortalité toutes causes confondues dans la population générale des États-Unis a été jugé insuffisant et contradictoire.

L'IOM a conclu que les données disponibles relatives aux associations entre l'apport en sodium et les effets directs sur la santé justifiaient les efforts demandés à la population pour réduire les apports alimentaires excessifs en sodium.

Sur la base d'une récente revue systématique de la littérature, la HMD (NASEM 2019) a mis à jour la valeur retenue par l'IOM en 2005 et a proposé un AS de 1,5 g/j de sodium, valeur fondée principalement, comme pour la région D-A-CH, sur l'étude d'Allsopp *et al.* (Allsopp *et al.* 1998). La HMD a conclu que les effets indésirables rapportés dans certaines études d'un faible apport en sodium sur le diabète de type 2, la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline, la pression artérielle, les concentrations plasmatiques en lipides, les maladies cardiovasculaires et la mortalité toutes causes confondues étaient insuffisantes et non concordantes. La HMD a également établi un nouveau type de référence nutritionnelle, le CDRR (rapport de réduction du risque de maladie chronique) pour le sodium, défini comme le niveau d'apport le plus faible pour lequel il existe un niveau de preuve suffisant pour caractériser une réduction du risque de maladie chronique. Pour une gamme d'apports sodiques comprise entre 2,3 et 4,1 g/j, toute diminution de la consommation réduirait le risque de maladies chroniques, en prenant en compte les niveaux de preuve associés à la réduction de l'incidence des maladies cardiovasculaires et de l'hypertension et à la diminution de la pression artérielle systolique et diastolique. Un CDRR pour le sodium de 2,3 g/j, c'est-à-dire une diminution des apports pour atteindre cette valeur cible, a été proposée pour les adultes avec et sans hypertension artérielle, sans distinction de sexe, d'âge, de race ou d'origine ethnique.

L'Efsa a intégré les lignes de preuve et les incertitudes associées issues de sa revue bibliographique pour en déduire une référence nutritionnelle pour le sodium (Efsa 2019b). Ainsi, l'Efsa a considéré qu'un apport en sodium de 2,0 g/j était, d'une part, associé avec un niveau de preuve « suffisant » à une diminution du risque de MCV dans la population adulte générale et que, d'autre part, ce niveau d'apport permettrait à la majeure partie de la population générale de maintenir un équilibre sodique. Par conséquent, l'Efsa a conclu que 2,0 g/j de sodium

constituaient un apport « sûr¹ et satisfaisant² » pour la population générale adulte. Cette valeur n'est pas en tant que telle une référence nutritionnelle mais une valeur qui tiendrait lieu de repère au regard des niveaux de consommation de la population. Au niveau individuel, l'Efsa estime que si les apports de sodium dépassent cette valeur, ils pourraient être associés à un risque accru de maladies cardiovasculaires, y compris des facteurs de risque concourants tels que l'hypertension.

Nourrissons de 0 à 1 an

Pour la région D-A-CH, les références nutritionnelles pour le sodium chez les nourrissons âgés de moins de 4 mois ont été calculées sur la base de la teneur en sodium du lait maternel (D-A-CH 2015; Strohm *et al.* 2018). La consommation moyenne de lait maternel chez un nourrisson exclusivement allaité est de 750 mL/j. Sur la base d'une teneur moyenne en sodium du lait maternel de 17 mg/100 mL au cours des quatre premiers mois, l'AS en sodium pour les nourrissons allaités de moins de 4 mois a été fixée à 130 mg/j. La consommation de lait maternel diminuant parallèlement à l'introduction d'aliments solides et en l'absence de données disponibles en ce qui concerne l'apport en sodium dans les aliments solides en Allemagne, la valeur estimée pour les nourrissons de moins de 4 mois a été utilisée pour calculer l'AS pour les nourrissons de 4 mois et plus, en prenant en compte les différences de poids corporel moyen. Ainsi, un AS de 200 mg/j de sodium a été proposé pour les nourrissons âgés de 4 mois et plus.

Le NHMRC (NHMRC 2017) a pris en considération une consommation de lait maternel de 780 mL/j et une teneur en sodium de 160 mg/L pour les nourrissons de moins de 6 mois et a extrapolé la valeur pour les nourrissons de 6 mois et plus à partir de celle des nourrissons de moins de 6 mois, en prenant en compte le poids corporel et le besoin énergétique de cette population. Ainsi, un AS de 120 mg/j a été retenu pour les nourrissons de moins de 6 mois et de 170 mg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus.

Pour les nourrissons âgés de 6 mois et plus, la HMD a fixé un AS de 370 mg/j (fondé sur l'apport en sodium provenant du lait maternel (environ 70 mg/j) et du reste de l'alimentation (300 mg/j) (NASEM 2019).

L'Efsa a considéré que les apports moyens en sodium issus du lait maternel estimés à 120 mg/j (pour une consommation de 800 mL et avec une teneur moyenne en sodium du lait maternel comprise entre 140 et 160 mg/L) étaient satisfaisants pour la majorité des nourrissons au cours du premier semestre de la vie (Efsa 2013d). L'Efsa a estimé qu'elle manquait de données à partir desquelles un BNM pourrait être dérivé pour les nourrissons (Efsa 2019b). Sur la base d'un apport moyen de 120 mg/j pour les moins de 6 mois, un AS de 200 mg/j a été proposé pour les nourrissons âgés de 6 mois et plus sur la base de leur besoin énergétique.

Enfants et adolescents

L'Afssa et le SCF n'ont pas proposé de références nutritionnelles pour le sodium en raison d'un manque de données (Afssa 2001; SCF 1993).

¹ Bien que le terme « apport sûr » ne soit pas défini dans les principes de fixation et d'application des références nutritionnelles (Efsa, 2010), l'Efsa a choisi d'introduire cette notion d'apport qualifié de « sûr » pour désigner un apport quotidien d'un nutriment qui ne donne pas lieu à des préoccupations sanitaires, dans les cas où une LSS n'a pas pu être établie.

² Un apport satisfaisant (AS) est ici une valeur estimée, lorsqu'une RNP ne peut pas être établie car un BNM ne peut pas être déterminé (Efsa, 2010). L'AS est le niveau d'apport observé dans une population en apparente bonne santé.

L'OMS n'a pas défini de références nutritionnelles pour le sodium mais a recommandé une réduction de l'apport en sodium pour contrôler la pression artérielle chez les enfants âgés de 2 à 15 ans (WHO 2012b). L'apport maximal recommandé de 2 g/j de sodium chez l'adulte doit être ajusté sur les besoins énergétiques des enfants par rapport à ceux de l'adulte.

Le NCM a estimé que les données suggéraient qu'une réduction de l'apport en sodium à un âge précoce était associée à une pression artérielle moins élevée plus tard au cours de la vie. Pour les enfants de moins de 2 ans, il a été recommandé de limiter l'apport en chlorure de sodium à moins de 0,5 g/MJ (équivalent à 0,2 g/MJ de sodium). Entre 2 et 9 ans, il a été recommandé de ne pas dépasser une consommation de chlorure de sodium d'environ 3 à 4 g/j (NCM 2014).

Le NHMRC a estimé qu'il n'existait pas suffisamment de données sur la relation dose-réponse pour définir un BNM chez les enfants et les adolescents (NHMRC 2017). Le NHMRC n'a pas revu les AS pour les enfants et les adolescents dans la mise à jour de 2017. Il a considéré les besoins en sodium des enfants âgés de 1 à 18 ans n'étaient pas fondamentalement différents de ceux des adultes, étant donné que la maturité des reins chez les enfants est atteinte à partir de 12 mois (Seikaly & Arant, 1992). Les AS chez les enfants et les adolescents ont été dérivés des adultes en prenant en compte le besoin énergétique. Ainsi les AS suivants ont été retenus : 200–400 mg/j pour les 1 à 3 ans, 300–600 mg/j pour les 4 à 8 ans, 400–800 mg/j pour les 9 à 13 ans et enfin 460–920 mg/j pour les 14 à 18 ans.

La DGE, a estimé qu'aucune donnée n'était disponible pour fixer les besoins en sodium chez les enfants et les adolescents (Strohm *et al.* 2018). Par conséquent, les valeurs de référence pour les enfants et les adolescents ont été fondées sur les valeurs obtenues pour les adultes et tenant compte des différences de poids corporel et les exigences de croissance. En utilisant les groupes d'âge et le poids corporel de référence, les valeurs de référence retenues par la région D-A-CH étaient de 400 mg/j (pour les enfants de 1 à moins de 4 ans) et atteignaient 1500 mg/j pour les 15 à 19 ans. En outre, chez les enfants et les adolescents, il n'a pas été jugé utile de distinguer les valeurs selon le sexe.

La HMD a proposé des AS pour cette population en extrapolant l'AS de sodium des adultes sur la base des besoins énergétiques moyens estimés aux enfants qu'il définit comme « sédentaires » (NASEM 2019). La HMD a noté que les niveaux de preuve permettant d'évaluer la relation entre la consommation de sodium et les maladies chroniques chez les enfants et les adolescents étaient insuffisants et que les bénéfices à long terme de la réduction de la consommation de sodium dans les maladies chroniques étaient incertains. Cependant, malgré les faibles niveaux de preuves, il a été estimé qu'il était nécessaire de fixer un CDRR chez les enfants compte tenu des données sur l'évolution de la pression artérielle jusqu'à l'âge adulte et de la sensibilité et des préférences du goût pour le sel qui s'installent très tôt chez l'enfant (dès l'âge de 3 à 4 mois). Ainsi, des CDRR pour le sodium chez les enfants ont été extrapolés à partir du CDRR pour le sodium de l'adulte, en fonction des besoins énergétiques, et ont été évalués à 1,2 g/j pour les enfants âgés de 1 à 3 ans, 1,5 g/j pour les enfants âgés de 4 à 8 ans et 1,8 g/j pour les adolescents de 9 à 13 ans et 2,3 g/j pour les adolescents de 14 à 18 ans.

L'Efsa a choisi de fixer les références nutritionnelles pour les enfants par une extrapolation de la valeur retenue pour les adultes, basée sur le ratio entre les besoins énergétiques aux différents âge et ceux des adultes, et corrigée par un facteur de croissance (Efsa 2019b).

Femmes enceintes ou allaitantes

Le SCF n'a pas défini de références nutritionnelles spécifiques pour le sodium chez les femmes enceintes ou allaitantes (SCF 1993).

Le NCM a conclu qu'il n'existait pas de données probantes permettant de proposer un AS pour les femmes enceintes ou allaitantes différent de celui des femmes non enceintes et non allaitantes (NCM 2014).

La région D-A-CH (2016) a estimé qu'il existait un besoin supplémentaire en sodium de 70 mg/j pendant la grossesse, en raison de l'augmentation du volume du plasma et du fluide interstitiel mais que cette augmentation pouvait être satisfaite par une adaptation métabolique (Strohm *et al.* 2018). En conséquence, l'AS pour la femme enceinte, fixé à 1500 mg/j, ne diffère pas de celui de la femme non enceinte. Pour la femme allaitante, l'excrétion de sodium dans le lait maternel (sur la base d'une consommation de 750 mL/j) suggère la nécessité d'un apport supplémentaire de 130 mg/j pendant l'allaitement. Cependant, il a été estimé que cette excrétion était compensée par adaptation métabolique. En conséquence, l'AS pour la femme allaitante, fixé à 1500 mg/j, ne diffère pas de celui de la femme non enceinte et non allaitante.

Le NHMRC a estimé qu'il existait une légère augmentation du volume du liquide extracellulaire pour les femmes enceintes mais aucune augmentation de l'AS n'a été jugée nécessaire pendant la grossesse (NHMRC 2017). De manière similaire, aucune augmentation de l'AS n'a été jugée nécessaire pour les femmes allaitantes. Ainsi, un AS compris entre 460-920 mg/j a été retenu pour les femmes enceintes ou allaitantes.

La HMD a estimé qu'il n'y avait pas suffisamment de données suggérant que les besoins en sodium des femmes enceintes différaient de celles des femmes non enceintes et a proposé un AS de sodium chez les femmes enceintes de 1,5 g/j (NASEM 2019). En ce qui concerne les femmes allaitantes, la HMD a noté que le sodium est excrété dans le lait maternel mais que les concentrations étaient déterminées par le gradient de potentiel électrique plutôt que par l'apport alimentaire de la mère. Les besoins en sodium des femmes allaitantes ne semblant pas différer de ceux des femmes non enceintes et non allaitantes, le même AS de 1,5 g/j a été fixé pour ce groupe. La HMD a estimé qu'il n'existait pas de données suffisantes pour proposer un CDRR de sodium différent de leurs homologues du même âge non enceintes ni allaitantes. Le même CDRR de sodium de 2,3 g/j a été proposé pour ces groupes.

L'Efsa a considéré que les besoins liés à l'accrétion de sodium dans le fœtus et les tissus maternels pouvaient être satisfaits par des adaptations métaboliques permettant de maintenir l'homéostasie du sodium pendant la grossesse (Efsa 2019b). L'Efsa a estimé par ailleurs que les besoins en sodium des femmes allaitantes ne différaient pas des femmes non-allaitantes. Ainsi, L'Efsa a conclu que 2000 mg/j de sodium constituaient un « apport sûr et satisfaisant » pour les femmes enceintes et les femmes allaitantes.

Personnes âgées

Seuls deux organismes ont proposé une référence spécifique pour les personnes âgées.

L'Afssa a proposé une référence nutritionnelle « inférieure » de 1500 mg/j de sodium (Afssa 2001).

L'IOM a extrapolé un AS pour les personnes âgées à partir de celui défini pour les adultes, en considérant l'apport énergétique médian des deux populations (IOM 2005).

Tableau 62. Récapitulatif des références nutritionnelles « inférieures » pour le sodium (mg/j) ¹

	Afssa ^a (2001)	D-A-CH* (2016)	Efsa ^b (2019)	IOM* (2005)	HMD* (2019)	NHMRC* (2017)	SCF* (1993)
Nourrissons							
Age (mois)		[0-4[[0-6[[0-6[[0-6[[0-6[
Référence		130	120 [#]	120	110	120	
Age (mois)		[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[
Référence		200	200	370	370	170	
Enfants							
Age (ans)		[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[
Référence		400	1100	1000	800	200 - 400	
Age (ans)		[4-7[[4-7[[4-9[[4-9[[4-9[
Référence		500	1300	1200	1000	300 - 600	
Age (ans)		[7-10[[7-11[
Référence		750	1700				
Adolescents							
Age (ans)		[10-13[[11-15[[9-14[[9-14[[9-14	
Référence H/F		1100	2000	1500	1200	400 - 800	
Age (ans)		[13-15[[15-18[[14-18[[14-19[[14-19[
Référence H/F		1400	2000	1500	1500	460 - 920	
Age (ans)		[15-19[
Référence H/F		1500					
Adultes							
Age (ans)	[20-75]	≥ 19	≥ 18	[18-51[≥ 19	≥ 19	≥ 18
Référence H/F	2000	1500	2000	1500	1500	460 - 920	575 - 3500
Age (ans)				[51-70[
Référence H/F				1300			
Femmes enceintes et femmes allaitantes							
Référence		1500	2000	1500	1500	460 - 920	
Personnes âgées							
Age (ans)	> 75			≥ 70			
Référence H/F	1500			1200			

*Apport satisfaisant

[#]Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa (Efsa 2013d) a estimé que l'apport moyen de sodium par le lait maternel, de 120 mg/j, était satisfaisant pour la majorité des nourrissons.

^aBorne inférieure de l'intervalle de référence (IR).

^bApport « sûr et satisfaisant ».

¹ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Tableau 63. Récapitulatif des références nutritionnelles « supérieures » pour le sodium (mg/j)⁴³

	Afssa ^a (2001)	Anses ^b (2016)	Efsa ^c (2019)	DGE ^d (2018)	IOM ^e (2005)	HMD ^f (2019)	NHMRC ^g (2017)	NHMRC ^e (2006)	NCM ^d (2014)	OMS/FAO ^h (2012)
Nourrissons										
Age (mois)			[0-6[
Référence			120							
Age (mois)	[4-12[[6-12[
Référence	920		200							
Enfants										
Age (ans)			[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[0-2[
Référence			1100		1500	1200		1000	500 mg/MJ	
Age (ans)			[4-7[[4-9[[4-9[[4-9[[2-9[
Référence			1300		1900	1500		1400	1500	
Age (ans)			[7-11[
Référence			1700							
Adolescents										
Age (ans)			[11-18[[9-14[[9-14[[9-14[
Référence H/F			2000		2200	1800		2000		
Age (ans)					[14-19[[14-19[[14-19[
Référence H/F					2300	2300		2300		
Adultes										
Age (ans)	≥ 18	≥ 18	≥ 18	≥ 19	≥ 19	≥ 19	≥ 19	≥ 19	≥ 18	≥ 18
Référence H	3100	2994	2000	2400	2300	2300	2000	2300	2400	2000
Référence F	3100	2273	2000	2400	2300	2300	2000	2300	2400	2000
Femmes enceintes et femmes allaitantes										
Référence	3100		2000	2400	2300	2300	2000	2300	2400	2000

^a Borne supérieure de l'intervalle de référence (IR)

^b Apport satisfaisant correspondant à l'apport médian de la population française (source Inca 2).

^c Apport « sûr et satisfaisant ».

^d Valeur à ne pas dépasser (6 g de NaCl pour les adultes et dans le cas du NCM, 3-4 g de NaCl pour les enfants de 2 à 9 ans).

^e *Upper Level*.

^f *Chronic Disease Risk Reduction*.

^g *Suggested Dietary Target*.

^h L'OMS recommande de diminuer la consommation de sodium pour atteindre des apports inférieurs à 2000 mg/j. Cette valeur est à décliner en fonction des besoins énergétiques pour les autres populations que celle des adultes.

⁴³ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon ce mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusions

Pour définir les références nutritionnelles pour le sodium, les membres du CES ne retiennent pas la démarche de l'Efsa. En effet, celle-ci a conduit à proposer une valeur unique qui n'est pas en tant que telle une référence nutritionnelle (telle que classiquement raisonnée et estimée) mais une valeur qui tiendrait lieu de repère au regard des niveaux de consommation de la population. Dans ce contexte, les membres du CES retiennent la démarche décrite dans la revue systématique conduite par la HMD qui consiste à fixer des références nutritionnelles « inférieures » de type AS et des références nutritionnelles « supérieures », de type LSS. Ces références sont indépendantes des apports et des références en potassium.

Ainsi, sont retenues les références nutritionnelles décrites dans le Tableau 64.

Tableau 64. Références nutritionnelles actualisées (AS et LSS) pour le sodium (mg/j)

Groupes de population	AS	LSS
Nourrissons de moins de 6 mois	110	
Nourrissons de 6 mois et plus	370	
Enfants de 1 à 3 ans	800	1200
Enfants de 4 à 8 ans	1000	1500
Enfants de 9 à 13 ans	1200	1800
Adolescents de 14 à 17 ans	1500	2300
Hommes et femmes de 18 ans et plus	1500	2300
Femmes enceintes	1500	2300
Femmes allaitantes	1500	2300

2.2.28 Zinc

Fonctions et sources alimentaires

Le zinc est un oligoélément essentiel impliqué dans de nombreuses fonctions cellulaires. Il intervient dans l'activité de près de 300 enzymes et celle de plus de 2500 facteurs de transcription. Le zinc est notamment un cofacteur de la superoxyde dismutase (Cu/Zn SOD) dont l'activité est déterminante dans la dismutation de l'anion superoxyde et donc dans la lutte contre les effets des ERDO. Le zinc est également impliqué dans la stabilisation de la structure tertiaire de certaines hormones (insuline, thymuline), dans le métabolisme des acides gras polyinsaturés et des prostaglandines ainsi que dans la stabilisation des membranes cellulaires.

La biodisponibilité du zinc est étroitement dépendante de nombreux facteurs alimentaires qui peuvent interférer avec cet élément, comme les phytates (présents dans les céréales et les légumineuses) qui réduisent son absorption.

La carence en zinc entraîne un ralentissement de la croissance staturopondérale et une diminution des fonctions du système immunitaire.

Le zinc se retrouve principalement dans la viande, les abats, le fromage, les légumineuses, les poissons et les fruits de mer (Ciquel 2017).

État des lieux des références nutritionnelles en zinc fixées par les organismes internationaux et nationaux retenus

Les références définies par les organismes étudiés sont décrites dans le Tableau 66.

En l'absence de marqueur du statut en zinc, le BNM en zinc a été établi par plusieurs agences nationales et internationales en utilisant une approche factorielle et en retenant des taux d'absorption variables selon les contextes alimentaires. En effet, la biodisponibilité du zinc est généralement plus élevée lorsqu'il est consommé dans des repas riches en produits d'origine animale comparativement à des repas riches en produits d'origine végétale.

Population générale adulte

Le SCF a considéré des pertes en zinc de 2,2 et 1,63 mg/j respectivement chez les hommes et les femmes et une absorption intestinale de 30 %. Ces données ont conduit à la définition d'un BNM de 7,5 mg/j pour les hommes et 5,5 mg/j pour les femmes et une RNP de 9,5 et 7 mg/j, respectivement pour les hommes et les femmes (SCF 1993).

L'Afssa a défini des références nutritionnelles différentes en fonction de la teneur du régime en aliments d'origine animale. Pour une alimentation équilibrée mais relativement riche en produits d'origine animale entraînant une absorption intestinale d'environ 30 %, la RNP a été évaluée à 9 mg/j pour les hommes et à 7 mg/j pour les femmes. Pour une alimentation équilibrée mais relativement pauvre en produits d'origine animale entraînant une absorption intestinale d'environ 20 %, la RNP a été évaluée à 14 mg/j pour les hommes et à 12 mg/j pour les femmes (Afssa 2001).

L'IOM a établi un BNM de 9,4 mg/j pour les hommes et 6,8 mg/j pour les femmes en considérant un taux d'absorption du zinc de respectivement 41 % et 48 %. Une RNP de 11 mg/j pour les hommes et 8 mg/j pour les femmes a ainsi été proposée en considérant un coefficient de variation de 10 % (IOM 2001).

Le NCM a retenu un taux d'absorption de 40 % aboutissant à des références nutritionnelles légèrement inférieures à celles proposées par l'IOM et l'Afssa soit 9 mg/j pour les hommes et 7 mg/j pour les femmes (NCM 2014).

L'OMS et la FAO ont considéré trois types de régimes caractérisés par des taux d'absorption du zinc élevé (50 %), modéré (30 %) et faible (15 %). Les RNP correspondantes ont été de 3,0 mg/j, 4,9 mg/j et 9,8 mg/j pour les femmes, ainsi que 4,2 mg/j, 7,0 mg/j et 14,0 mg/j pour les hommes (WHO/FAO 2004).

La région D-A-CH a retenu trois niveaux d'apports en phytates de 330, 660, 990 mg/j pour estimer trois RNP correspondantes respectivement de 11, 14 et 16 mg/j pour les hommes, et de 7, 8 et 10 mg/j pour les femmes (D-A-CH 2019b)

Le NHMRC a considéré un taux d'absorption de 24 % pour les hommes et 31 % pour les femmes. Les BNM correspondants ont été de 12 mg/j et 6,5 mg/j entraînant des RNP de 14 mg/j et 8 mg/j en considérant un coefficient de variation de 10 % (NHMRC 2006).

L'Efsa a estimé la quantité de zinc devant être absorbée pour compenser l'ensemble des pertes totales (besoin net). Le taux d'absorption du zinc a été estimée en utilisant un modèle prenant en compte les quantités de zinc et de phytates ingérées. L'Efsa a proposé des estimations du BNM pour les femmes et les hommes, en prenant en compte des poids corporels théoriques au 50^e (58,1 et 68,1 kg respectivement) et des RNP en prenant en compte des poids corporels théoriques au 97,5^e centile (68,1 et 79,4 kg respectivement), pour des individus ayant des IMC de 22 kg/m², et des apports en phytates de 300, 600, 900 et 1200 mg/j (Efsa 2014i).

En 2016, l'Anses a retenu les valeurs de l'Efsa (Anses 2016).

Nourrissons de 0 à 1 an

Le SCF a estimé un BNM de 3,3 mg/j en considérant un taux d'absorption de 30 % dans les préparations infantiles et un coefficient de variation de 10 % conduisant à une RNP de 4 mg/j (SCF 1993).

L'Afssa a estimé une référence nutritionnelle de 5 mg/j pendant la première année de vie, chez le nourrisson né à terme recevant une préparation infantile (Afssa 2001).

L'IOM a établi un AS de 2 mg/j provenant des apports en zinc moyens observés chez les nourrissons exclusivement allaités de moins de 6 mois. L'IOM a ensuite utilisé une approche factorielle pour définir le besoin et a appliqué un coefficient de variation de 10 % donnant une RNP de 3 mg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus (IOM 2001).

L'OMS et la FAO ont estimé un BNM de 120 µg/kg/j chez les filles et 140 µg/kg/j chez les garçons de 0 à 3 mois jusqu'à 33 µg/kg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus, quel que soit leur sexe. Le coefficient de variation a été estimé à 12,5 % pour les nourrissons de moins de 6 mois puis à 25 % pour les nourrissons de 6 mois et plus (WHO/FAO 2004). L'OMS et la FAO ont considéré trois types de régimes caractérisés par des taux d'absorption du zinc élevés (50 %, nourrissons exclusivement allaités), modérés (30 %, nourrissons allaités et consommant des préparations infantiles) et faibles (15 %, nourrissons consommant des préparations infantiles riches en phytates). Les RNP correspondant à ces trois situations ont été estimées respectivement à 0,8 mg/j, 4,1 mg/j et 8,4 mg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus (WHO/FAO 2004).

Le NHMRC a établi un AS de 2 mg/j pour les nourrissons de moins de 6 mois en multipliant les apports en lait maternel (0,78 L/j) à leur teneur moyenne en zinc (2,5 mg/L). Pour le

nourrisson de 6 mois et plus, le NHMRC a établi un BNM de 2,5 mg/j en extrapolant les données de remplacement des pertes endogènes chez l'adulte et en ajoutant les besoins liés à la croissance. La RNP a été fixée à 3 mg/j en considérant un coefficient de variation de 10 % (NHMRC 2006).

Le NCM a noté que les besoins de croissance estimés à 175 µg/kg/j durant le premier mois de vie diminuaient à 30 µg/kg/j entre 9 et 12 mois, conduisant à une RNP de 5 mg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus (NCM 2014).

L'Efsa a estimé les besoins en zinc liés à la croissance à 0,73 mg/j et un taux d'absorption du zinc de 30 %. Ainsi, le BNM pour les nourrissons de 6 mois et plus a été évaluée à 2,4 mg/j. La RNP a été fixée à 2,9 mg/j en considérant un coefficient de variation de 10 %. Le contenu en zinc du lait maternel durant les premiers mois de vie a été estimé à 2 mg/j (Efsa 2014i).

La région D-A-CH a établi une référence nutritionnelle de 1,5 mg/j pour les nourrissons de moins de 4 mois et de 2,5 mg/j pour les nourrissons de 4 mois et plus (D-A-CH 2019b).

Enfants et adolescents

L'IOM a utilisé une approche factorielle en considérant un taux d'absorption du zinc de 30 % pour les enfants jusqu'à 13 ans et 40 % pour les adolescents de 14 à 18 ans. Des RNP allant de 3 à 11 mg/j ont été obtenues considérant un coefficient de variation de 10 % (IOM 2001).

L'OMS et la FAO ont estimé les besoins liés à la croissance en considérant une teneur en zinc des tissus nouvellement synthétisés de 30 µg/g chez l'enfant et de 23 µg/g chez l'adolescent (WHO/FAO 2004). L'OMS et la FAO ont considéré trois types de régimes caractérisés par des taux d'absorption du zinc élevés (50 %), modérés (30 %) et faibles (15 %). Les RNP correspondantes allaient de 2,4 mg/j à 17,1 mg/j (WHO/FAO 2004).

Le NHMRC a estimé des BNM allant de 2,5 mg/j à 11 mg/j selon les classes d'âge en estimant un taux d'absorption de 24 % pour les garçons et de 31 % pour les filles. Ces BNM correspondaient aux pertes endogènes totales estimées à partir des poids de références auxquelles s'ajoutaient les besoins liés à la croissance. Les RNP allaient de 3 mg/j à 13 mg/j selon les classes d'âge en considérant un coefficient de variation de 10 % (NHMRC 2006).

Le NCM a estimé les pertes basales à 0,1 mg/kg/j et une teneur en zinc dans les tissus de 30 µg/g chez les enfants. Pour les adolescents, la teneur dans les tissus a été estimée à 23 µg/g et l'augmentation des besoins à 0,3-0,4 mg/j. Les RNP vont de 2 mg/j pour les enfants à 12 mg/j pour les adolescents (NCM 2014).

L'Efsa a estimé les différentes pertes endogènes à partir de poids de références, auxquelles s'ajoutaient les besoins liés à la croissance variables selon les classes d'âges. Les BNM allaient de 3,6 mg/j à 11,8 mg/j en estimant un taux d'absorption de 30 %. En considérant un coefficient de variation de 10 %, les RNP allaient de 4,3 mg/j à 12 mg/j (Efsa 2014i).

Femmes enceintes ou allaitantes

Le SCF a retenu que la quantité de zinc accumulée durant le dernier trimestre de grossesse était de 0,8 mg. Le SCF a considéré que les besoins en zinc n'étaient pas augmentés pendant la grossesse car différents mécanismes de compensation se mettaient en place, tels qu'une augmentation de son taux d'absorption. Durant l'allaitement, une augmentation des apports de 5 mg/j a été recommandée pour couvrir le transfert de zinc dans le lait maternel conduisant à une RNP de 12 mg/j (SCF 1993).

L'IOM a estimé un besoin supplémentaire de 2,7 mg/j en considérant les besoins en zinc liés à la grossesse comme étant en moyenne de 0,73 mg/j et un taux d'absorption du zinc de 27 %.

Le BNM a été fixé à 9,5 mg/j et la RNP à 11 mg/j en appliquant un coefficient de variation de 10 %. Durant l'allaitement, l'IOM a estimé les besoins supplémentaires liés au transfert de 3,6 mg/j de zinc dans le lait maternel (IOM 2001).

En 2001, l'Afssa a rapporté que la supplémentation systématique en zinc des femmes enceintes n'avait pas d'effet sur l'issue de la grossesse et a estimé qu'une alimentation équilibrée suffisamment riche en protéines animales fournissait un apport suffisant. Pour la femme enceinte, les RNP ont été fixées à 11 mg/j pour une absorption intestinale d'environ 30 % et à 16 mg/j pour absorption intestinale d'environ 20 %. Pour le premier mois d'allaitement, les RNP ont été évaluées à 15 mg/j pour une absorption intestinale d'environ 30 % et à 23 mg/j pour une absorption intestinale d'environ 20 % (Afssa 2001).

L'OMS et la FAO ont estimé que les quantités de zinc accumulées pendant la grossesse étaient d'environ 100 mg et que durant le dernier trimestre de grossesse les besoins étaient deux fois plus élevés que ceux de la femme non enceinte. En considérant trois types de régimes caractérisés par des taux de biodisponibilité du zinc élevés (50 %), modérés (30 %) et faibles (15 %), les RNP ont été définies respectivement à 3,4 mg/j, 5,5 mg/j et 11,0 mg/j durant le premier trimestre de grossesse à 4,2 mg/j, 7,0 mg/j et 14,0 mg/j durant le 2^e trimestre de grossesse, et à 6,0 mg/j, 10,0 mg/j et 20,0 mg/j durant le dernier trimestre de grossesse (WHO/FAO 2004). Pour la femme allaitante, l'OMS et la FAO ont estimé que les besoins supplémentaires étaient couverts par des mécanismes d'adaptation.

Le NHMRC a estimé les besoins en zinc liés à la grossesse comme étant en moyenne de 0,73 mg/j avec un taux d'absorption de 31 %, soit un besoin additionnel d'environ 2,35 mg/j. Le BNM a donc été estimé à 9 mg/j et la RNP à 11 mg/j. Pour la femme allaitante, les besoins moyens supplémentaires ont été estimés à 1,35 mg/j et le taux d'absorption à 42 % nécessitant un apport supplémentaire de 3,2 mg/j. Le BNM a été estimé à 10 mg/j et la RNP à 12 mg/j (NHMRC 2006).

Le NCM a considéré que les besoins additionnels en zinc cumulés sur toute la durée de la grossesse étaient d'environ 100 mg. La RNP a été calculée en prenant en compte une augmentation des besoins de 0,7 mg/j et un ajustement pour l'absorption entraînant une augmentation de la RNP de 2 mg/j soit une RNP de 9 mg/j. Pour les femmes allaitantes, le NCM a considéré que les transferts de zinc dans le lait maternel nécessitaient un apport supplémentaire de 4 mg/j conduisant à une RNP de 11 mg/j (NCM 2014).

La région D-A-CH a considéré trois niveaux d'apports en phytates de 330, 660, 990 mg/j entraînant des RNP respectivement de 9, 11 et 13 mg/j pour les 2^e et 3^e trimestres de grossesse, ainsi que respectivement de 11, 13 et 14 mg/j durant l'allaitement (D-A-CH 2019b).

L'Efsa a estimé un besoin supplémentaire d'environ 0,4 mg/j durant la grossesse et un taux d'absorption du zinc de 30 % entraînant un BNM supplémentaire de 1,3 mg/j et une RNP augmentée de 1,6 mg/j par rapport à celle de la femme non enceinte (Efsa 2014i). Pour la femme allaitante, l'Efsa a considéré un besoin supplémentaire moyen pour six mois d'allaitement de 1,1 mg/j et un taux d'absorption du zinc de 45 % soit un BNM supplémentaire de 2,4 mg/j. Un apport de 2,9 mg/j a donc été ajouté à la RNP en considérant un coefficient de variation de 10 % (Efsa 2014i).

Personnes âgées

L'Afssa a considéré que l'absorption intestinale de zinc pourrait être diminuée chez le sujet âgé. Pour une alimentation relativement riche en produits d'origine animale entraînant une absorption intestinale d'environ 30 %, la RNP a été fixée à 8 mg/j pour les personnes âgées.

Pour une alimentation relativement pauvre en produits d'origine animale entraînant une absorption intestinale d'environ 20 %, la RNP a été fixée à 14 mg/j (Afssa 2001).

Les autres instances n'ont pas établi pour les personnes âgées de valeurs différentes de celles des sujets adultes (Efsa 2014i; D-A-CH 2019a; NCM 2014; NHMRC 2006; WHO/FAO 2004; SCF 1993; IOM 2001; D-A-CH 2019b)

Limite supérieure de sécurité

L'absorption du cuivre est diminuée par de forts apports en zinc. En 2006, l'Efsa se fondant sur une série d'études réalisées dans des conditions d'apport très contrôlées et montrant une altération des marqueurs du statut en cuivre chez des sujets consommant 50 mg de zinc a proposé une limite de sécurité de 25 mg/j. L'Efsa a retenu un facteur d'incertitude de 2 pour tenir compte du faible nombre d'individus inclus dans les études servant de base à l'établissement de la limite supérieure de sécurité. Les données disponibles n'ont pas montré que les femmes enceintes ou allaitantes avaient une sensibilité accrue à la supplémentation en zinc. Ainsi la LSS de 25 mg/j a également été appliquée aux femmes enceintes ou allaitantes. La LSS chez l'enfant a été extrapolée de celle de l'adulte en utilisant le poids de référence d'un enfant européen à la puissance 0,75. Ces valeurs sont rapportées dans le Tableau 65. En 2014, l'Efsa a confirmé cette LSS (Efsa 2014i).

Tableau 65. LSS pour le zinc définies par l'Efsa (2006) pour les enfants et les adolescents

Groupes de population	LSS pour le zinc (mg/j)
1-3 ans	7
4-6 ans	10
7-10 ans	13
11-14 ans	18
15-17 ans	22

Tableau 66. Récapitulatif des références nutritionnelles pour le zinc (mg/j) ⁴⁴

	Afssa (2001)	Anses (2016)	D-A-CH (2019)	Efsa (2014)	IOM (2001)	NHMRC (2006)	NCM (2014)	OMS/FAO (2004)	SCF (1993)
Nourrissons									
Age (mois)	[0-6[[0-4[[0-6[[0-6[[0-6[[0-6[
Référence	5		1,5*	2 [#]	2*	2*		0,8	
Age (mois)	[6-12[[4-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12[[6-12] ^{b/c/d}	[6-12[
Référence	5		2,5	2,9	3*	3*	5	2,5/4,1/8,4	4
Enfants									
Age (ans)	[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-4[[1-2[[1-4] ^{b/c/d}	[1-4[
Référence	6		3	4,3	3	3	5	2,4/4,1/8,3	4
Age (ans)	[4-7[[4-7[[4-7[[4-9[[4-9[[2-6[[4-7] ^{b/c/d}	[4-7[
Référence	7		4	5,5	5	4	6	2,9/4,8/9,6	6
Age (ans)	[7-10[[7-10[[7-11[[6-10[[7-10] ^{b/c/d}	[7-11[
Référence H/F	9		6	7,4			7	3,3/5,6/11,2	7
Adolescents									
Age (ans)	[10-13[[10-13[[11-15[[9-14[[9-14[[10-14[[10-18] ^{b/c/d}	[11-15[
Référence H	12		9	10,7	8	6	11	5,1/8,6/17,1	9
Référence F	12		8	10,7	8	6	8	4,3/7,2/14,4	9
Age (ans)	[13-16[[13-15[[15-18[[14-19[[14-18[[15-18[
Référence H	13		12	14,2		13	12		9
Référence F	10		10	11,9		7	9		7
Age (ans)	[16-20[[15-19[[14-19[
Référence H	13		14		11				
Référence F	10		11		9				
Adultes									
Age (ans)	[20-75[≥ 18	≥ 19	≥ 18	≥ 19	≥ 19	≥ 18	≥ 18	≥ 18
Biodisponibilité (%) /phytates (mg)	30 %	300 mg	330 mg	300 mg				50 %	
Référence H/F	9/7	9,4/7,5	11/7	9,4/7,5	11/8	14/8	9/7	4,2/3	9,5/7
Biodisponibilité (%) /phytates (mg)	20 %	600 mg	660 mg	600 mg				30 %	
Référence H/F	14/12	11,7/9,3	14/8	11,7/9,3				7/4,9	
Biodisponibilité (%) /phytates (mg)		900 mg	990 mg	900 mg				15 %	
Référence H/F		14,0/11,0	16/10	14,0/11,0				14/9,8	
Phytates (mg)		1200 mg		1200 mg					
Référence H/F		16,3/12,7		16,3/12,7					
Femmes enceintes									
Référence	11/16 ^{c/g}		9/11/1 3 ^a	+1,6	11	11	9	6/10/20 ^e	7
Femmes allaitantes									
Référence	15/23 ^{c/g}		11/13/ 14	+2,9	12	12	11	5,8/9,5/19 ^f	12
Personnes âgées									
Age (ans)	≥ 75								
Référence H/F	8/14 ^{c/g}								

Par défaut, la valeur est une référence nutritionnelle pour la population.

*La valeur est un apport satisfaisant.

[#] Pour les nourrissons de moins de 6 mois, l'Efsa n'a pas établi de référence nutritionnelle (2013d) mais a estimé que l'apport moyen en zinc par le lait maternel, de 2 mg/j, était satisfaisant pour la majorité des nourrissons de moins de 6 mois.

^a Dès le 4^e mois de grossesse

^e 3^e trimestre de grossesse

^b Coefficients de biodisponibilité du zinc élevés (50 %)

^f De 0 à 3 mois post-partum

^c Coefficients de biodisponibilité du zinc modérés (30 %)

^g Coefficients de biodisponibilité du zinc faibles (20 %)

^d Coefficients de biodisponibilité du zinc faibles (15 %)

⁴⁴ Les classes d'âge rapportées dans les tableaux récapitulatifs des organismes ont été adaptées pour être exprimées selon le même mode d'expression (voir 2.1.3)

Conclusion

Pour définir les références nutritionnelles pour le zinc, les membres du CES retiennent la démarche et les valeurs de l'Efsa. Les niveaux de consommation de phytates dans la population française ne sont pas connus. Compte tenu des niveaux de consommation modérés de produits céréaliers complets et de légumineuses dans la population française, et des quelques données disponibles dans d'autres pays européens (Royaume-Uni, Italie, Suède, Italie), il ne semble pas justifié de retenir pour la population générale la valeur la plus haute de la fourchette proposée par l'Efsa c'est-à-dire une consommation de phytates de 1200 mg/j. Cette valeur haute pourrait être adaptée aux sous-populations très faiblement consommatrices ou non-consommatrices de produits animaux. Les poids corporels médians et maximums utilisés pour ces estimations sont inférieurs aux poids médians utilisés pour les recommandations formulées pour la population française. Cependant, compte tenu du faible coefficient associé au poids dans l'équation servant au calcul des besoins, il n'est pas nécessaire de réviser les estimations faites par l'Efsa. En ce qui concerne les nourrissons de moins de 6 mois, l'apport considéré comme satisfaisant par l'Efsa (2 mg/j) peut être utilisé pour établir la valeur de l'AS.

Dans ces conditions, les valeurs de référence nutritionnelle retenues sont décrites dans le Tableau 67 (pour des apports en phytates de 300 à 900 mg/j).

Tableau 67. Références nutritionnelles actualisées pour le zinc (mg/j)

Groupes de population	BNM	RNP	AS
Nourrissons de moins de 6 mois			2
Nourrissons de 6 mois et plus			2,9
Enfants de 1 à 3 ans	3,6	4,3	
Enfants de 4 à 6 ans	4,6	5,5	
Enfants de 7 à 10 ans	6,2	7,4	
Adolescents de 11 à 14 ans	8,8	10,7	
Adolescents de 15 à 17 ans	11,8	14,2	
Adolescentes de 15 à 17 ans	9,9	11,9	
Hommes de 18 ans et plus Apports en phytates de 300/600/900 mg/j	7,5/9,3/11,0	9,4/11,7/14	
Femmes de 18 ans et plus Apports en phytates de 300/600/900 mg/j	6,2/7,6/8,9	7,5/9,3/11	
Femmes enceintes Apports en phytates de 300/600/900 mg/j		9,1/10,9/12,6	
Femmes allaitantes Apports en phytates de 300/600/900 mg/j		10,4/12,2/13,9	

2.3 Tableaux de synthèse des références nutritionnelles

En appliquant la démarche et les méthodes rapportées ci-dessus, le CES « nutrition humaine » a défini les références nutritionnelles françaises définies dans l'objectif de couvrir les besoins en vitamines et minéraux pour les nourrissons, les enfants, les adolescentes, les adolescents, les hommes et femmes, les femmes enceintes ou allaitantes et les personnes âgées.

En ce qui concerne le risque lié aux apports nutritionnels élevés, la LSS déterminée par l'Efsa, est donnée à titre indicatif.

Les tableaux de synthèse des références nutritionnelles retenues pour les vitamines (Tableau 68) et les minéraux (Tableau 69) pour l'ensemble des populations considérées, sont présentés ci-après.

Tableau 68. Références nutritionnelles retenues pour les vitamines

Groupes de population	Vitamine A ($\mu\text{g ER/j}$)			Vitamine B1 (mg/MJ d'énergie consommée) ^a		Vitamine B2 (mg/j)		Vitamine B3 (mg EN/MJ d'énergie consommée) ^b		Vitamine B3 (mg/j)	
	BNM	RNP	LSS	BNM	RNP	BNM	RNP	BNM	RNP	LSS Acide nicotinique	LSS Nicotinamide
Nourrissons de moins de 6 mois		350*			0,2 mg/j*		0,3*		2*		
Nourrissons de 6 mois et plus	190	250		0,072	0,1		0,4*	1,3	1,6		
Enfants de 1 à 3 ans	205	250	800	0,072	0,1	0,5	0,6	1,3	1,6	2	150
Enfants de 4 à 6 ans	245	300	1100	0,072	0,1	0,6	0,7	1,3	1,6	3	220
Enfants de 7 à 10 ans	320	400	1500	0,072	0,1	0,8	1,0	1,3	1,6	4	350
Adolescents de 11 à 14 ans	480	600	2000	0,072	0,1	1,1	1,4	1,3	1,6	6	500
Adolescents de 15 à 17 ans	580	750	2600	0,072	0,1	1,4	1,6	1,3	1,6	8	700
Adolescentes de 15 à 17 ans	490	650	2600	0,072	0,1	1,4	1,6	1,3	1,6	8	700
Hommes de 18 ans et plus	580	750	3000	0,072	0,1	1,3	1,6	1,3	1,6	10	900
Femmes de 18 ans et plus	490	650	3000	0,072	0,1	1,3	1,6	1,3	1,6	10	900
Femmes enceintes	540	700	3000	0,072	0,1	1,5	1,9	1,3	1,6		
Femmes allaitantes	1020	1300	3000	0,072	0,1	1,7	2,0	1,3	1,6		

* Apport satisfaisant

^a Les RNP exprimées en mg/j sont présentés en Annexe 1 à 4 pour les nourrissons, les enfants, les adultes et les femmes enceintes et allaitantes respectivement.

^b Les RNP exprimées en mg/j sont présentés en Annexe 5 à 8 pour les nourrissons, les enfants, les adultes et les femmes enceintes et allaitantes respectivement.

ER : équivalent rétinol, EN : équivalent niacine

Tableau 68. Références nutritionnelles retenues pour les vitamines (suite)

Groupes de population	Vitamine B5 (mg/j)	Vitamine B6 (mg/j)			Vitamine B8 (µg/j)	Vitamine B9 (µg/j EFA)		Acide folique (µg/j)	Vitamine B12 (µg/j)	Vitamine C (mg/j)	
	AS	BNM	RNP	LSS	AS	BNM	RNP	LSS	AS	BNM	RNP
Nourrissons de moins de 6 mois	2		0,1*		4		65*		0,4		20*
Nourrissons de 6 mois et plus	3		0,3*		6		80*		1,5		20*
Enfants de 1 à 3 ans	4	0,5	0,6	5	20	90	120	200	1,5	15	20
Enfants de 4 à 6 ans	4,5	0,6	0,7	7	25	110	140	300	1,5	25	30
Enfants de 7 à 10 ans	5	0,9	1,0	10	25	160	200	400	1,5	40	45
Adolescents de 11 à 14 ans	6	1,2	1,4	15	35	210	270	600	2,5	60	70
Adolescents de 15 à 17 ans	6	1,5	1,7	20	35	250	330	800	2,5	85	100
Adolescentes de 15 à 17 ans	5	1,3	1,6	20	35	250	330	800	2,5	85	100
Hommes de 18 ans et plus	6	1,5	1,7	25	40	250	330	1000	4	90	110
Femmes de 18 ans et plus	5	1,3	1,6	25	40	250	330	1000	4	90	110
Femmes enceintes	5	1,5	1,8	25	40		600 ^a	1000	4,5	100	120
Femmes allaitantes	7	1,4	1,7	25	45	380	500	1000	5	140	170

* Apport satisfaisant

^a s'applique aux femmes susceptibles de devenir enceintes et aux femmes enceintes. Valeur possiblement surestimée pour les 2^e et 3^e trimestres EFA, équivalent folates alimentaires

Tableau 68. Références nutritionnelles retenues pour les vitamines (suite)

Groupes de population	Vitamine D (µg/j)		Vitamine E (mg/j)	Vitamine K1 (µg/j)	Choline (mg/j)
	AS	LSS	AS	AS	AS
Nourrissons de moins de 6 mois	10	25	4	5	120
Nourrissons de 6 mois et plus	10	25	5	10	160
Enfants de 1 à 3 ans	15	50	7	29	140
Enfants de 4 à 6 ans	15	50	7	42	170
Enfants de 7 à 10 ans	15	50	9	45	250
Adolescents de 11 à 14 ans	15	100	10	45	340
Adolescents de 15 à 17 ans	15	100	10	45	400
Adolescentes de 15 à 17 ans	15	100	8	45	400
Hommes de 18 ans et plus	15	100	10	79	400
Femmes de 18 ans et plus	15	100	9	79	400
Femmes enceintes	15	100	9	79	480
Femmes allaitantes	15	100	9	79	520

* Apport satisfaisant

Tableau 69. Références nutritionnelles retenues pour les minéraux

Groupes de population	Cuivre (mg/j)		Iode ($\mu\text{g}/\text{j}$)		Magnésium (mg/j)		Molybdène ($\mu\text{g}/\text{j}$)		Phosphore (mg/j)
	AS	LSS	AS	LSS	AS	LSS	AS	LSS	AS
Nourrissons de moins de 6 mois	0,3		90		25		2		100
Nourrissons de 6 mois et plus	0,5		70		80		30		160
Enfants de 1 à 3 ans	0,8	1	90	200	180		35	100	250
Enfants de 4 à 6 ans	1,0	2	90	250	210	250	65	200	440
Enfants de 7 à 10 ans	1,2	3	90	300	240	250	75	250	440
Adolescents de 11 à 14 ans	1,3	4	120	450	265	250	80	400	640
Adolescents de 15 à 17 ans	1,5	4	130	500	295	250	80	500	640
Adolescentes de 15 à 17 ans	1,1	4	130	500	225	250	80	500	640
Hommes de 18 ans et plus	1,9	5	150	600	380	250	95	600	550
Femmes de 18 ans et plus	1,5	5	150	600	300	250	95	600	550
Femmes enceintes	1,7		200	600	300	250	95	600	550
Femmes allaitantes	1,7		200	600	300	250	95	600	550

Tableau 69. Références nutritionnelles retenues pour les minéraux (suite)

Groupes de population	Potassium (mg/j)	Sélénium (µg/j)	
	AS	AS	LSS
Nourrissons de moins de 6 mois	400	12,5	
Nourrissons de 6 mois et plus	750	15	
Enfants de 1 à 3 ans	800	15	60
Enfants de 4 à 6 ans	1100	20	90
Enfants de 7 à 10 ans	1800	35	130
Adolescents de 11 à 14 ans	2700	55	200
Adolescents de 15 à 17 ans	3500	70	250
Adolescentes de 15 à 17 ans	3500	70	250
Hommes de 18 ans et plus	3500	70	300
Femmes de 18 ans et plus	3500	70	300
Femmes enceintes	3500	70	300
Femmes allaitantes	4000	85	300

Tableau 69. Références nutritionnelles retenues pour les minéraux (suite)

Groupes de population	Calcium (mg/j)			Groupes de population	Fer (mg/j)	
	BNM	RNP	LSS		BNM	RNP
Nourrissons de moins de 6 mois		200*		Nourrissons de moins de 6 mois		0,3*
Nourrissons de 6 mois et plus		280*		Nourrissons de 6 mois et plus	8	11
Enfants de 1 à 3 ans	390	450		Enfants de 1 à 2 ans	4	5
Enfants de 4 à 6 ans	680	800		Enfants de 3 à 6 ans	3	4
Enfants de 7 à 10 ans	680	800		Enfants de 7 à 11 ans	5	6
Adolescents de 11 à 14 ans	960	1150		Adolescents de 12 à 17 ans	8	11
Adolescents de 15 à 17 ans	960	1150		Adolescentes de 12 à 17 ans non menstruées ou dont les pertes menstruelles sont faibles à modérées	7	11
Adolescentes de 15 à 17 ans	960	1150		Adolescentes de 12 à 17 ans dont les pertes menstruelles sont élevées	7	13
Hommes de 18 à 24 ans	860	1000	2500	Hommes de plus de 18 ans	6	11
Femmes de 18 à 24 ans	860	1000	2500	Femmes de plus de 18 ans dont les pertes menstruelles sont faibles à modérées	7	11
Hommes de 25 ans et plus	750	950	2500	Femmes de plus de 18 ans dont les pertes menstruelles sont élevées	7	16
Femmes de 25 ans et plus	750	950	2500	Femmes enceintes	7	16
Femmes enceintes	750	950	2500	Femmes allaitantes	7	16
Femmes allaitantes	750	950	2500	Femmes ménopausées	6	11

*Apport satisfaisant

Tableau 69. Références nutritionnelles retenues pour les minéraux (suite)

Groupes de population	Fluor (mg/j)		
	AS	Groupes de population	LSS
Nourrissons de moins de 6 mois	0,08	Nourrissons de moins de 6 mois	
Nourrissons de 6 mois et plus	0,4	Nourrissons de 6 mois et plus	
Enfants de 1 à 3 ans	0,6	Enfants de 1 à 3 ans	1,5
Garçons de 4 à 6 ans	1,0	Garçons de 4 à 8 ans	2,5
Filles de 4 à 6 ans	0,9	Filles de 4 à 8 ans	2,5
Garçons de 7 à 10 ans	1,5	Garçons de 9 à 14 ans	5
Filles de 7 à 10 ans	1,4	Filles de 9 à 14 ans	5
Adolescents de 11 à 14 ans	2,2	Adolescents de 15 à 17 ans	7
Adolescentes de 11 à 14 ans	2,3	Adolescentes de 15 à 17 ans	7
Adolescents de 15 à 17 ans	3,2	Hommes de 18 ans et plus	7
Adolescentes de 15 à 17 ans	2,8	Femmes de 18 ans et plus	7
Hommes de 18 ans et plus	3,4	Femmes enceintes ou allaitantes	7
Femmes de 18 ans et plus	2,9		
Femmes enceintes ou allaitantes	2,9		

Tableau 69. Références nutritionnelles retenues pour les minéraux (suite)

Groupes de population	Chlore (mg/j)	Sodium (mg/j)		Groupes de population	Niveaux d'apports en phytates (mg/j)	Zinc (mg/j)		
	AS	AS	LSS			BNM	RNP	LSS
Nourrissons de moins de 6 mois	170	110		Nourrissons de moins de 6 mois			2*	
Nourrissons de 6 mois et plus	570	370		Nourrissons de 6 mois et plus			2,9*	
Enfants de 1 à 3 ans	1200	800	1200	Enfants de 1 à 3 ans		3,6	4,3	7
Enfants de 4 à 8 ans	1500	1000	1500	Enfants de 4 à 6 ans		4,6	5,5	10
Enfants de 9 à 13 ans	1900	1200	1800	Enfants de 7 à 10 ans		6,2	7,4	13
Adolescents de 14 à 17 ans	2300	1500	2300	Adolescents de 11 à 14 ans		8,8	10,7	18
Hommes de 18 ans et plus	2300	1500	2300	Adolescents de 15 à 17 ans		11,8	14,2	22
Femmes de 18 ans et plus	2300	1500	2300	Adolescentes de 15 à 17 ans		9,9	11,9	22
Femmes enceintes	2300	1500	2300	Hommes de 18 ans et plus	300	7,5	9,4	25
Femmes allaitantes	2300	1500	2300		600	9,3	11,7	25
					900	11,0	14,0	25
				Femmes de 18 ans et plus	300	6,2	7,5	25
					600	7,6	9,3	25
					900	8,9	11	25
				Femmes enceintes	300		9,1	25
					600		10,9	25
					900		12,6	25
				Femmes allaitantes	300		10,4	25
					600		12,2	25
					900		13,9	25

*Apport satisfaisant

2.4 Limites et incertitudes

Les références nutritionnelles s'adressent à une population saine et ayant un niveau d'activité physique faible à modéré. Le périmètre de cet avis a été restreint à cette population.

Des incertitudes sont notamment dues au fonds scientifique disponible, c'est-à-dire liées à la représentativité et aux méthodes des études : études de faible effectif, de faible durée, anciennes, portant sur des sujets de même sexe, etc.

Lorsque les données ont été jugées suffisantes, un BNM et une RNP ont été déterminés. Dans le cas contraire, un AS a été fixé. Selon les données disponibles, l'AS est fondé soit sur des données d'apports observés dans la population, soit principalement sur des études d'observation. Certaines limites sont ainsi inhérentes au type de référence nutritionnelle. En ce qui concerne le BNM et la RNP, leur détermination suppose que le besoin suive une loi normale. Or les études disponibles à ce jour ne permettent que rarement de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse. Une exception connue est celle du besoin en fer chez la femme menstruée qui présente une distribution biaisée. Une autre incertitude porte sur la variabilité du besoin assez souvent arbitrairement fixée autour de 15 % de coefficient de variation, alors que les études disponibles ne permettent pas d'estimer précisément cette variabilité.

Par ailleurs, si l'ensemble des données a conduit le CES à fixer une référence nutritionnelle pour chaque classe d'âge et chaque situation physiologique, il est admis à ce jour que le besoin n'évolue pas par palier mais progressivement selon un continuum.

En outre, pour certaines classes d'âge (notamment les enfants), les références nutritionnelles peuvent être obtenues par extrapolation lorsque les données spécifiques manquent. Les hypothèses de calcul et facteurs correctifs utilisés ajoutent de l'incertitude.

Les références nutritionnelles devraient pouvoir considérer la biodisponibilité d'un nutriment qui varie en fonction d'une diversité de facteurs :

- l'aliment dans lequel il est inclus (par exemple les caroténoïdes provitaminiques A sont plus biodisponibles dans les fruits que dans les légumes verts (Efsa 2015c)) ;
- la composition du bol alimentaire (par exemple en cas de régime végétalien), notamment du fait de compétition ou de synergie entre nutriments (comme c'est le cas du zinc dont la biodisponibilité est réduite par les phytates (Efsa 2014i)) ;
- la forme d'apport (par exemple l'acide folique est plus biodisponible que les folates (Efsa 2014d)) ;
- la situation physiologique de l'individu (grossesse, statut nutritionnel), voire selon une combinaison de ces situations (comme c'est le cas pour le calcium (Efsa 2015f)).

Cependant, les données disponibles actuellement ne permettent pas d'intégrer ce niveau de précision dans l'établissement des références nutritionnelles, qui ont été établies à partir d'études réalisées le plus souvent dans un contexte alimentaire de type occidental.

3 Conclusion du CES

L'Anses a réévalué l'ensemble des références nutritionnelles en vitamines et minéraux pour les populations spécifiques (nourrissons, enfants, adolescents, femmes enceintes, femmes allaitantes et personnes âgées). Elle a également complété le travail de mise à jour des références nutritionnelles en vitamines et minéraux pour la population adulte en prenant en compte, le cas échéant, de nouvelles données depuis 2016.

Ces références nutritionnelles ont été établies, sur la base des données disponibles à ce jour, pour une population saine ayant un niveau d'activité physique faible à modéré et consommant un régime de type occidental. Elles sont classées en quatre types, tels que définis en 2016 : le BNM, la RNP, l'AS et la LSS. Le BNM, la RNP et l'AS peuvent être utilisées dans une démarche visant à qualifier l'adéquation des apports au besoin.

Le BNM est une référence nutritionnelle du besoin individuel puisqu'il est estimé à partir de données individuelles d'apport en relation avec un critère d'adéquation nutritionnelle. Ainsi, en tant que valeur de centrage de la distribution du besoin, il peut être utilisé dans une approche simplifiée de l'évaluation statistique de la prévalence d'inadéquation d'apport dans une population (c'est-à-dire en estimant que le nombre d'individus qui ne couvrent pas leurs besoins est égal au nombre de ceux dont les apports sont inférieurs au BNM). Parmi les références nutritionnelles, seul le BNM est pertinent pour cette approche. Néanmoins, à défaut de BNM, il est possible de situer les apports moyens observés d'une population au regard de l'AS. Ainsi, selon une approche qualitative, si les apports moyens sont supérieurs à l'AS, il peut être considéré que l'apport est satisfaisant; si les apports moyens sont en deçà de l'AS, aucune conclusion relative à l'inadéquation d'apport ne peut être formulée.

Pour autant, pour établir une cible unique de consommation de référence pour la population, on ne peut pas utiliser le BNM, qui correspond à la valeur qui ne couvre le besoin que de la moitié de la population. Il faut donc utiliser la RNP, ou à défaut l'AS lorsqu'il n'est pas fondé uniquement sur les données d'apport, comme cible nutritionnelle. La RNP correspond en effet à la couverture des besoins de la quasi-totalité de la population, et, statistiquement, le centrage de la consommation de la population au niveau de la RNP correspond approximativement à une situation de faible risque de prévalence d'inadéquation d'apport.

A titre individuel, le besoin nutritionnel n'est pas connu. Dans le cadre de l'établissement de rations ou d'optimisations alimentaires individuelles, le fait de cibler la RNP permet de garantir (à 97,5 %) que les besoins sont couverts pour cet individu mais conduit pour la plupart des individus à des apports très supérieurs à leurs besoins réels. De plus, la non-atteinte du BNM et plus encore de la RNP ne préjuge pas d'une déficience nutritionnelle (estimée par un biomarqueur) et encore moins d'une carence (qui se traduit par une manifestation clinique). En conséquence, l'utilisation des références nutritionnelles à des fins d'interprétation du statut nutritionnel en termes clinique ou biologique, n'est pas adaptée.

Enfin, en ce qui concerne le risque d'excès d'apports, un quatrième type de référence a été défini : la LSS, fondée sur des considérations toxicologiques, ou plus rarement, du risque de maladies chroniques non transmissibles. Pour des apports au-delà de la LSS, le risque d'effets indésirables ne peut pas être écarté.

En termes de perspectives, le CES estime que ces travaux soulignent la nécessité de poursuivre des recherches sur :

- les interactions entre nutriments ou entre nutriments et d'autres constituants alimentaires, à l'instar de ce qui est proposé pour le zinc, afin de disposer de données sur la biodisponibilité des nutriments selon le régime alimentaire, en vue d'adapter les références nutritionnelles aux types d'alimentation ;
- les enfants et les adolescents pour lesquels les valeurs sont souvent obtenues par extrapolation ;
- la distribution du besoin en nutriments, en priorité ceux pour lesquels l'atteinte de la RNP est difficile, afin d'affiner la méthode de fixation de ces références, comme cela a été fait pour la définition de la RNP du fer pour les femmes ;
- le stockage, la mobilisation des réserves et la biodisponibilité en fonction du statut nutritionnel. En effet, on constate des insuffisances d'informations critiques sur ce type de données, par exemple pour la vitamine A, le fer et la vitamine D.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé « Nutrition Humaine » : 19 novembre 2020.

Bibliographie

- Adler, A. J., F. Taylor, N. Martin, S. Gottlieb, R. S. Taylor et S. Ebrahim. 2014. "Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease." *Cochrane Database Syst Rev* (12): CD009217. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009217.pub3>.
- Afssa. 2001. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. (Paris).
- Allsopp, A. J., R. Sutherland, P. Wood et S. A. Wootton. 1998. "The effect of sodium balance on sweat sodium secretion and plasma aldosterone concentration." *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 78 (6): 516-21. <https://doi.org/10.1007/s004210050454>.
- Anderson, S. H., T. J. Charles et A. D. Nicol. 1985. "Thiamine deficiency at a district general hospital: report of five cases." *Q J Med* 55 (216): 15-32.
- Anses. 2011a. *Etude de l'alimentation totale française 2 (EAT2), Tome 1 : Contaminants inorganique, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phytoestrogènes. Tome 2 : Résidus de pesticides, additifs, acrylamide, hydrocarbures aromatiques polycycliques. (Saisine N°2006-SA-0361)*. (Maisons-Alfort : Anses).
- Anses. 2011b. *Etude de l'alimentation totale infantile. exposition alimentaire des enfants de moins de 3 ans à certaines substances. Tome 2- Partie 2 : Composés inorganiques (Saisine n°2010-SA-0317)*. (Maisons-Alfort : Anses).
- Anses. 2012. *Valeurs sanitaires de référence (VR): Guide des pratiques d'analyse et de choix (Saisine n° 2011-SA-0355)*. (Maisons-Alfort : Anses).
- Anses. 2016. *Avis de l'Anses relatif à l'Actualisation des repères du PNNS : Elaboration des Références Nutritionnelles (Saisine 2012-SA-0103)*. (Maisons-Alfort : Anses).
- Anses. 2017. *Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 3 (INCA3). (Saisine n°2014-SA-0234)*. (Maisons-Alfort : Anses).
- Anses. 2020. *Avis de l'Anses relatif à la caractérisation des dangers liés à l'utilisation des sels de potassium en substitution du chlorure de sodium dans l'alimentation pour des populations à risques (Saisine n°2019-SA-0043)*. (Maisons-Alfort).
- Asfour, R., N. Wahbeh, C. I. Waslien, S. Guindi et W. J. Darby. 1977. "Folacin requirement of children. III. Normal infants." *Am J Clin Nutr* 30 (7): 1098-105. <https://doi.org/10.1093/ajcn/30.7.1098>.
- Australian Bureau of Statistics. 1995. *National Nutrition Survey*.
- Bjelakovic, G., D. Nikolova, L. L. Gluud, R. G. Simonetti et C. Gluud. 2012. "Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases." *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD007176. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007176.pub2>.
- Bor, M. V., K. M. von Castel-Roberts, G. P. Kauwell, S. P. Stabler, R. H. Allen, D. R. Maneval, L. B. Bailey et E. Nexo. 2010. "Daily intake of 4 to 7 microg dietary vitamin B-12 is associated with steady concentrations of vitamin B-12-related biomarkers in a healthy young population." *Am J Clin Nutr* 91 (3): 571-7. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28082>.
- Braegger, C., C. Campoy, V. Colomb, T. Decsi, M. Domellof, M. Fewtrell, I. Hojsak, W. Mihatsch, C. Molgaard, R. Shamir, D. Turck, J. van Goudoever et Espghan Committee on Nutrition. 2013. "Vitamin D in the healthy European paediatric population." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 56 (6): 692-701. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31828f3c05>.
- Caudill, M. A., A. C. Cruz, J. F. Gregory, 3rd, A. D. Hutson et L. B. Bailey. 1997. "Folate status response to controlled folate intake in pregnant women." *J Nutr* 127 (12): 2363-70. <https://doi.org/10.1093/jn/127.12.2363>.
- Ciqual. 2017. "Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Table de composition nutritionnelle des aliments Ciqual 2017.". Consulté le 04/12/2018. <https://ciqual.anses.fr/>.
- D-A-CH. 2015. *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 2. Auflage, 1. Ausgabe*. DGE (Bonn, Germany).

- D-A-CH. 2016. "Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Referenzwerte für natrium." DGE. <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/natrium-chlorid-kalium/?L=0>
- D-A-CH. 2018a. "Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Referenzwerte für die Vitamin B12." DGE. <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/vitamin-b12/?L=0>
- D-A-CH. 2018b. "Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Referenzwerte für folat." DGE. <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/folat/?L=0>
- D-A-CH. 2019a. "Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Referenzwerte für die Vitamin B6." DGE. <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/vitamin-b6/?L=0>.
- D-A-CH. 2019b. "Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Referenzwerte für die Zinkzufuhr." DGE. <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/zink/>.
- Dainty, J. R., R. Berry, S. R. Lynch, L. J. Harvey et S. J. Fairweather-Tait. 2014. "Estimation of dietary iron bioavailability from food iron intake and iron status." *PLoS One* 9 (10): e111824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111824>.
- Dong, J. Y., P. Xun, K. He et L. Q. Qin. 2011. "Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies." *Diabetes Care* 34 (9): 2116-22. <https://doi.org/10.2337/dc11-0518>.
- Duffield, A. J., C. D. Thomson, K. E. Hill et S. Williams. 1999. "An estimation of selenium requirements for New Zealanders." *Am J Clin Nutr* 70 (5): 896-903. <https://doi.org/10.1093/ajcn/70.5.896>.
- Dupin, H. 1992. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. Paris: Lavoisier.
- Efsa. 2004. "Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) ; Tolerable upper intake levels of iron." *EFSA Journal* 125: 34.
- Efsa. 2006. *Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals*. Scientific Committee on Food (SCF)-Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)
- Efsa. 2010a. "Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) ; Scientific Opinion on establishing Food-Based Dietary Guidelines. ." *EFSA Journal* 8 (3): 42. <https://doi.org/doi:10.2903/j.efsa.2010.1460>.
- Efsa. 2010b. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on principles for deriving and applying Dietary Reference Value." *EFSA Journal* 8 (3): 1458.
- Efsa. 2012a. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein." *EFSA Journal* 10 (2): 2557.
- Efsa. 2012b. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamine D." *EFSA journal* 10 (7): 145. <https://doi.org/doi:10.2903/j.efsa.2016.4547>.
- Efsa. 2013a. "Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fluoride." *EFSA Journal* 11 (8): 46.
- Efsa. 2013b. "Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for molybdène." *EFSA Journal* 11 (8).
- Efsa. 2013c. "Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin C." *EFSA Journal* 11 (11).
- Efsa. 2013d. "Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union." *EFSA Journal* 11 (10): 103.
- Efsa. 2013e. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for energy." *EFSA journal* 11 (1): 112.
- Efsa. 2014a. "Guidance on the EU Menu methodology." *EFSA Journal* 12 (12): 77.
- Efsa. 2014b. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for biotin." *EFSA journal* 12 (1): 23.
- Efsa. 2014c. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Chromium." *EFSA journal* 12: 25.
- Efsa. 2014d. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for folate." *EFSA journal* 12 (11): 59.
- Efsa. 2014e. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iodine." *EFSA journal* 12: 3660.

- Efsa. 2014f. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for niacin." *EFSA journal* 12 (7): 42.
- Efsa. 2014g. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for pantothenic acid." *EFSA journal* 12 (2): 25.
- Efsa. 2014h. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for selenium." *EFSA journal* 12 (10): 67.
- Efsa. 2014i. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for zinc." *EFSA journal* 12 (1): 76.
- Efsa. 2015a. "Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) ; Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iron." *EFSA Journal* 13 (10): 115.
- Efsa. 2015b. "Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) ; Scientific Opinion on dietary Reference Values for phosphorus." *EFSA Journal* 13 (7).
- Efsa. 2015c. "Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) ; Scientific Opinion on dietary Reference Values for vitamin A." *EFSA Journal*.
- Efsa. 2015d. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for cobalamin (vitamin B12)." *EFSA journal* 13 (7): 64.
- Efsa. 2015e. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Copper." *EFSA journal* 13: 51.
- Efsa. 2015f. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the Dietary Reference Values for Calcium." *EFSA Journal* 13: 4101.
- Efsa. 2015g. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the Dietary Reference Values for Magnesium." *EFSA Journal* 13 (7): 4186.
- Efsa. 2015h. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the Dietary Reference Values for Vitame E as α -tocopherol." *EFSA Journal* 13 (7): 4149.
- Efsa. 2016a. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the Dietary Reference Values for Choline." *EFSA Journal* 14 (8): 4484.
- Efsa. 2016b. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the Dietary Reference Values for potassium." *EFSA Journal* 14 (10): 56. <https://doi.org/doi:10.2903/j.efsa.2016.4592>.
- Efsa. 2016c. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the Dietary Reference Values for thiamin." *EFSA Journal*: 53.
- Efsa. 2016d. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the Dietary Reference Values for Vitamin B6." *EFSA Journal*: 79.
- Efsa. 2016e. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the Dietary Reference Values for vitamin D." *EFSA Journal* 14 (10): 145.
- Efsa. 2017a. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the Dietary Reference Values for Vitamin B2 " *EFSA Journal*: 65.
- Efsa. 2017b. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the Dietary Reference Values for Vitamin K " *EFSA Journal*: 78.
- Efsa. 2019a. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the Dietary Reference Values for chloride." *EFSA Journal* 17 (9): 24. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5779>.
- Efsa. 2019b. "Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the Dietary Reference Values for sodium." *EFSA Journal* 17 (9): 191. <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5778>.
- FAO/WHO. 1988. *Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B12. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation*. . (Rome).
- FAO/WHO/UNA. 1985. *Energy and Protein Requirements Report of a joint FAO/WHO/UNA Expert Consultation*. World Health Organization (Geneva).
- Fischer, L. M., K. A. daCosta, L. Kwock, P. W. Stewart, T. S. Lu, S. P. Stabler, R. H. Allen et S. H. Zeisel. 2007. "Sex and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline." *Am J Clin Nutr* 85 (5): 1275-85. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.5.1275>.

- Galan, P., P. Preziosi, A. L. Monget, M. J. Richard, J. Arnaud, B. Lesourd, F. Girodon, M. J. Alferéz, C. Bourgeois, H. Keller, A. Favier et S. Hercberg. 1997. "Effects of trace element and/or vitamin supplementation on vitamin and mineral status, free radical metabolism and immunological markers in elderly long term-hospitalized subjects. Geriatric Network MIN. VIT. AOX." *Int J Vitam Nutr Res* 67 (6): 450-60.
- German Nutrition Society, DGE. 2012. "New reference values for vitamin D." *Ann Nutr Metab* 60 (4): 241-6. <https://doi.org/10.1159/000337547>.
- Goldsmith, G. A., H. L. Rosenthal, J. Gibbens et W. G. Unglaub. 1955. "Studies of niacin requirement in man. II. Requirement on wheat and corn diets low in tryptophan." *J Nutr* 56 (3): 371-86. <https://doi.org/10.1093/jn/56.3.371>.
- Goldsmith, G. A., H. P. Sarett, U. D. Register et J. Gibbens. 1952. "Studies of niacin requirement in man. I. Experimental pellagra in subjects on corn diets low in niacin and tryptophan." *J Clin Invest* 31 (6): 533-42. <https://doi.org/10.1172/JCI102638>.
- Goodman, G. E., M. D. Thornquist, J. Balmes, M. R. Cullen, F. L. Meyskens, Jr., G. S. Omenn, B. Valanis et J. H. Williams, Jr. 2004. "The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements." *J Natl Cancer Inst* 96 (23): 1743-50. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh320>.
- Graudal, N., G. Jurgens, B. Baslund et M. H. Alderman. 2014. "Compared with usual sodium intake, low- and excessive-sodium diets are associated with increased mortality: a meta-analysis." *Am J Hypertens* 27 (9): 1129-37. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu028>.
- Hallberg, L., L. Hulten et E. Gramatkovski. 1997. "Iron absorption from the whole diet in men: how effective is the regulation of iron absorption?" *Am J Clin Nutr* 66 (2): 347-56. <https://doi.org/10.1093/ajcn/66.2.347>.
- Harvey, L. J., C. N. Armah, J. R. Dainty, R. J. Foxall, D. John Lewis, N. J. Langford et S. J. Fairweather-Tait. 2005. "Impact of menstrual blood loss and diet on iron deficiency among women in the UK." *Br J Nutr* 94 (4): 557-64.
- HAS. 2009. *Projet de grossesse: informations, messages de prévention, examens à proposer. Document d'information pour les professionnels*. HAS (Saint-Denis La Plaine).
- Horwitt, M. K., A. E. Harper et L. M. Henderson. 1981. "Niacin-tryptophan relationships for evaluating niacin equivalents." *Am J Clin Nutr* 34 (3): 7. <https://doi.org/DOI:10.1093/ajcn/34.3.423>.
- Horwitt, MK., CC. Harvey, WS. Rothwell, JL. Cutler et Haffron D. 1956. "Tryptophan niacin relationships in man: Studies with diets deficient in riboflavin and niacin, together with observations on the excretion of nitrogen and niacin metabolites." *J Nutr* 60 (1-43).
- Hunt, C. D. et L. K. Johnson. 2006. "Magnesium requirements: new estimations for men and women by cross-sectional statistical analyses of metabolic magnesium balance data." *Am J Clin Nutr* 84 (4): 843-52. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.4.843>.
- Hunt, J. R., C. A. Zito et L. K. Johnson. 2009. "Body iron excretion by healthy men and women." *Am J Clin Nutr* 89 (6): 1792-8. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27439>.
- IOM. 1997. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride* (Washington (DC)).
- IOM. 1998. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. (Washington (DC)). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23193625>.
- IOM. 2000a. *Dietary Reference Intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids*. Food and Nutrition Board (Washington (DC)).
- IOM. 2000b. *Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Assessment*. (Washington (DC)).
- IOM. 2001. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc*. (Washington (DC)).
- IOM. 2005. *Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate*. (Washington (DC)).
- IOM. 2011. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. (Washington (DC)).

- IOM. 2013. *Sodium intake in populations: assessment of evidence*. (Washington (DC)).
- Jacob, R. A., M. E. Swendseid, R. W. McKee, C. S. Fu et R. A. Clemens. 1989. "Biochemical markers for assessment of niacin status in young men: urinary and blood levels of niacin metabolites." *J Nutr* 119 (4): 591-8. <https://doi.org/10.1093/jn/119.4.591>.
- Kauwell, G. P., B. L. Lippert, C. E. Wilsky, K. Herrlinger-Garcia, A. D. Hutson, D. W. Theriaque, G. C. Rampersaud, J. J. Cerda et L. B. Bailey. 2000. "Folate status of elderly women following moderate folate depletion responds only to a higher folate intake." *J Nutr* 130 (6): 1584-90. <https://doi.org/10.1093/jn/130.6.1584>.
- Kipp, A. P., D. Strohm, R. Brigelius-Flohe, L. Schomburg, A. Bechthold, E. Leschik-Bonnet, H. Heseker et Society German Nutrition. 2015. "Revised reference values for selenium intake." *J Trace Elem Med Biol* 32: 195-9. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2015.07.005>.
- Kleiber, M. 1947. "Body size and metabolic rate." *Physiol Rev* 27 (4): 511-41. <https://doi.org/10.1152/physrev.1947.27.4.511>.
- Krawinkel, M. B., D. Strohm, A. Weissenborn, B. Watzl, M. Eichholzer, K. Barlocher, I. Elmadfa, E. Leschik-Bonnet et H. Heseker. 2014. "Revised D-A-CH intake recommendations for folate: how much is needed?" *Eur J Clin Nutr* 68 (6): 719-23. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.45>.
- Mente, A., M. J. O'Donnell, S. Rangarajan, M. J. McQueen, P. Poirier, A. Wielgosz, H. Morrison, W. Li, X. Wang, C. Di, P. Mony, A. Devanath, A. Rosengren, A. Oguz, K. Zatonska, A. H. Yusufali, P. Lopez-Jaramillo, A. Avezum, N. Ismail, F. Lanas, T. Puoane, R. Diaz, R. Kelishadi, R. Iqbal, R. Yusuf, J. Chifamba, R. Khatib, K. Teo, S. Yusuf et Pure Investigators. 2014. "Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure." *N Engl J Med* 371 (7): 601-11. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311989>.
- NASEM. 2019. *Dietary Reference Intakes for sodium and potassium*. (Washington (DC)).
- National Research Council. 1989. *Recommended Dietary Allowances: 10th Edition. Subcommittee on the Tenth Edition of the RDAs Food and Nutrition Board Commission on Life Sciences National Research Council*. . Washington, D.C., USA: National Academy Press
- NCM. 2004. *Nordic Nutrition Recommendations. Integrating nutrition and physical activity* Nordic Council of Ministers (Copenhagen, Denmark).
- NCM. 2014. *Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity*. Nordic Council of Ministers (Copenhagen, Denmark).
- NHANES III 1988–1994. *Vitamin and mineral supplements data file documentation*.
- NHMRC. 2006. *Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand Including Recommended Dietary Intakes*. National Health and Medical Research Council, Australian Government Department of Health and Ageing.
- NHMRC. 2011. *A review of the evidence to address targeted questions to inform the revision of the Australian dietary guidelines*.
- NHMRC. 2017. *Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand Including Recommended Dietary Intakes*. Commonwealth of Australia.
- O'Donnell, M., A. Mente, S. Rangarajan, M. J. McQueen, X. Wang, L. Liu, H. Yan, S. F. Lee, P. Mony, A. Devanath, A. Rosengren, P. Lopez-Jaramillo, R. Diaz, A. Avezum, F. Lanas, K. Yusoff, R. Iqbal, R. Ilow, N. Mohammadifard, S. Gulec, A. H. Yusufali, L. Kruger, R. Yusuf, J. Chifamba, C. Kabali, G. Dagenais, S. A. Lear, K. Teo, S. Yusuf et Pure Investigators. 2014. "Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events." *N Engl J Med* 371 (7): 612-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311889>.
- O'Donnell, M., A. Mente et S. Yusuf. 2014a. "Evidence relating sodium intake to blood pressure and CVD." *Curr Cardiol Rep* 16 (10): 529. <https://doi.org/10.1007/s11886-014-0529-9>.
- O'Donnell, M., A. Mente et S. Yusuf. 2014b. "Sodium and cardiovascular disease." *N Engl J Med* 371 (22): 2137-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1412113>.
- OSAV, (Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires). 2013. *Recommandations de l'iode*

- Patterson, J. I., R. R. Brown, H. Linkswiler et A. E. Harper. 1980. "Excretion of tryptophan-niacin metabolites by young men: effects of tryptophan, leucine, and vitamin B6 intakes." *Am J Clin Nutr* 33 (10): 2157-67. <https://doi.org/10.1093/ajcn/33.10.2157>.
- Pentieva, K., C. Hughes, N. Askin, L. Hoey, A. Molloy, J. Scott et H. McNulty. 2012. "An intervention trial to determine the response of vitamin B12 biomarkers to chronic supplementation with low dose vitamin B12 after folate repletion." *Proceedings of the Nutrition Society* 71 (OCE2): E138. <https://doi.org/10.1017/S0029665112001954>.
- Pfister, R., G. Michels, S. J. Sharp, R. Luben, N. J. Wareham et K. T. Khaw. 2014. "Estimated urinary sodium excretion and risk of heart failure in men and women in the EPIC-Norfolk study." *Eur J Heart Fail* 16 (4): 394-402. <https://doi.org/10.1002/ejhf.56>.
- Sauberlich, H. E., Y. F. Herman, C. O. Stevens et R. H. Herman. 1979. "Thiamin requirement of the adult human." *Am J Clin Nutr* 32 (11): 2237-48.
- Savage, D. et J. Lindenbaum. 1983. *Clinical and experimental human vitamin K deficiency*. Edité par Lindenbaum J. *Nutrition in hematology*. New York: Churchill Livingstone.
- SCF. 1993. *Nutrient and energy intakes for the European Community. Reports of the Scientific Committee for Food of the European Community*. Commission of the European Communities (Luxembourg).
- SCF. 2001a. "Opinion of the scientific committee for food on the tolerable upper level intake of biotin." SCF/CS/NUT/UPPLEV/55 Final." http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html: 12.
- SCF. 2001b. "Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B1. ." SCF/CS/NUT/UPPLEV/46 Final: 8.
- Shibata, K. et H. Matsuo. 1989. "Correlation between niacin equivalent intake and urinary excretion of its metabolites, N'-methylnicotinamide, N'-methyl-2-pyridone-5-carboxamide, and N'-methyl-4-pyridone-3-carboxamide, in humans consuming a self-selected food." *Am J Clin Nutr* 50 (1): 114-9. <https://doi.org/10.1093/ajcn/50.1.114>.
- Song, W. O., B. W. Wyse et R. G. Hansen. 1985. "Pantothenic acid status of pregnant and lactating women." *J Am Diet Assoc* 85 (2): 192-8.
- Statistics Canada. 2015. "Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC)." <https://www23.statcan.gc.ca/imdb/p2SV.pl?Function=getSurvey&SDDS=5049>.
- Strohle, A., M. Richter, M. Gonzalez-Gross, M. Neuhauser-Berthold, K. H. Wagner, E. Leschik-Bonnet, S. Egert et Society German Nutrition. 2019. "The Revised D-A-CH-Reference Values for the Intake of Vitamin B12 : Prevention of Deficiency and Beyond." *Mol Nutr Food Res* 63 (6): e1801178. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201801178>.
- Strohm, D., A. Bechthold, S. Ellinger, E. Leschik-Bonnet, P. Stehle, H. Hesecker et Society German Nutrition. 2018. "Revised Reference Values for the Intake of Sodium and Chloride." *Ann Nutr Metab* 72 (1): 12-17. <https://doi.org/10.1159/000484355>.
- Strohm, D., A. Bechthold, N. Isik, E. Leschik-Bonnet et H. Hesecker. 2016. "Revised Reference Values For The Intake Of Thiamin (Vitamin B1), Riboflavin (Vitamin B2) And Niacin." *NFS Journal* 3. <https://doi.org/10.1016/j.nfs.2016.02.003>.
- Strohm, D., H. Boeing, E. Leschik-Bonnet, H. Hesecker, U. Arens-Azevedo, A. Bechthold, L. Knorrpp et A. Kroke. 2016. "Salt intake in Germany, health consequences, and resulting recommendations for action. A scientific statement from the German Nutrition Society (DGE)." *Ernaehrungs Umschau international* 3: 9.
- Strohm, D., S. Ellinger, E. Leschik-Bonnet, F. Maretzke, H. Hesecker et Society German Nutrition. 2017. "Revised Reference Values for Potassium Intake." *Ann Nutr Metab* 71 (1-2): 118-124. <https://doi.org/10.1159/000479705>.
- Suttie, J. W., L. L. Mummah-Schendel, D. V. Shah, B. J. Lyle et J. L. Greger. 1988. "Vitamin K deficiency from dietary vitamin K restriction in humans." *Am J Clin Nutr* 47 (3): 475-80. <https://doi.org/10.1093/ajcn/47.3.475>.
- The ATBC Cancer Prevention Study Group, ;. 1994a. "The alpha-tocopherol, beta-carotene lung cancer prevention study: design, methods, participant characteristics, and compliance. The ATBC Cancer Prevention Study Group." *Ann Epidemiol* 4 (1): 1-10. [https://doi.org/10.1016/1047-2797\(94\)90036-1](https://doi.org/10.1016/1047-2797(94)90036-1).

- The ATBC Cancer Prevention Study Group, ;. 1994b. "The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers." *N Engl J Med* 330 (15): 1029-35. <https://doi.org/10.1056/NEJM199404143301501>.
- Touvier, M., F. Clavel-Chapelon et M. C. Boutron-Ruault. 2006. "[Beta-carotene is associated with lower risk of some cancers in women nonsmokers but with higher risk in women smokers]." *Med Sci (Paris)* 22 (3): 319-20. <https://doi.org/10.1051/medsci/2006223319>.
- Trivedi, D. P., R. Doll et K. T. Khaw. 2003. "Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial." *BMJ* 326 (7387): 469. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7387.469>.
- Turnlund, J. R., W. R. Keyes, G. L. Peiffer et G. Chiang. 1995. "Molybdenum absorption, excretion, and retention studied with stable isotopes in young men during depletion and repletion." *Am J Clin Nutr* 61 (5): 1102-9. <https://doi.org/10.1093/ajcn/61.4.1102>.
- USDA, (US Department of Agriculture). 2015. "National Nutrient Database for Standard Reference, release 28." <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/?query=choline>.
- Vincent, J. B. 2017. "New Evidence against Chromium as an Essential Trace Element." *J Nutr* 147 (12): 2212-2219. <https://doi.org/10.3945/jn.117.255901>.
- WHO. 1996. *Trace elements in human nutrition and health*.
- WHO. 2008. Guidelines for drinking-water quality. Volume 1: Recommendations.
- WHO. 2012a. *Potassium intake for adults and children*. World Health Organisation (Genève).
- WHO. 2012b. *Sodium intake for adults and children*. World Health Organisation (Genève).
- WHO/FAO. 2003. Expert Report: Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. : WHO Technical Report.
- WHO/FAO. 2004. *Human Vitamin and Mineral Requirements*. World Health Organization; Food and Agriculture Organization of the United Nations (Rome).
- WHO/UNICEF. 2007. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children. Joint statement.
- Wood, B., A. Gijssbers, A. Goode, S. Davis, J. Mulholland et K. Breen. 1980. "A study of partial thiamin restriction in human volunteers." *Am J Clin Nutr* 33 (4): 848-61. <https://doi.org/10.1093/ajcn/33.4.848>.
- Xia, Y., K. E. Hill, P. Li, J. Xu, D. Zhou, A. K. Motley, L. Wang, D. W. Byrne et R. F. Burk. 2010. "Optimization of selenoprotein P and other plasma selenium biomarkers for the assessment of the selenium nutritional requirement: a placebo-controlled, double-blind study of selenomethionine supplementation in selenium-deficient Chinese subjects." *Am J Clin Nutr* 92 (3): 525-31. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29642>.
- Zeisel, S. H., K. A. Da Costa, P. D. Franklin, E. A. Alexander, J. T. Lamont, N. F. Sheard et A. Beiser. 1991. "Choline, an essential nutrient for humans." *FASEB J* 5 (7): 2093-8.
- Zempleni, J. et D. M. Mock. 1999. "Biotin biochemistry and human requirements." *J Nutr Biochem* 10 (3): 128-38.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine



2018 -SA- 0 2 3 8

Décision n° 2018-08-249

AUTOSAISINE

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses),

Vu le code de la santé publique, et notamment son article L. 1313-3 conférant à l'Anses la prérogative de se saisir de toute question en vue de l'accomplissement de ses missions,

Décide :

Article 1^{er}.- L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail se saisit afin de réaliser une expertise dont les caractéristiques sont listées ci-dessous.

1.1 Thématiques et objectifs de l'expertise

Finalisation de l'actualisation des références nutritionnelles en vitamines et minéraux pour les adultes et actualisation des références nutritionnelles en vitamines et minéraux pour les populations spécifiques (enfants, adolescents, femmes enceintes et allaitantes et personnes âgées).

1.2 Contexte de l'autosaisine

Les références nutritionnelles de la plupart des vitamines et minéraux ont été actualisées uniquement pour la population adulte (hors femmes enceintes et allaitantes et personnes âgées) dans le cadre de la saisine 2012-SA-0103. Il s'agit donc ici de :

- compléter le travail de mise à jour des références nutritionnelles en vitamines et minéraux pour la population adulte en prenant en compte, le cas échéant, de nouvelles données.
- actualiser l'ensemble des références nutritionnelles en vitamines et minéraux pour les populations spécifiques (enfants, adolescents, femmes enceintes et allaitantes et personnes âgées).

1.3 Questions sur lesquelles portent les travaux d'expertise à mener

Le travail consiste à réaliser une analyse critique des références nutritionnelles en vitamines et minéraux déjà définies par d'autres instances et notamment par l'Efsa, qui a entrepris depuis 2010 une réévaluation complète des références nutritionnelles, puis à identifier pour chaque nutriment, la référence nutritionnelle la plus appropriée. Pour les références analysées basées sur des consommations alimentaires, l'expertise prendra en compte les spécificités des observations pour la population française.

1.4 Durée prévisionnelle de l'expertise

Fin prévue pour décembre 2019

Article 2.- Un avis sera émis et publié par l'Agence à l'issue des travaux.

Fait à Maisons-Alfort, le 02 NOV. 2018



Dr Roger Genet
Directeur général

Annexe 2 : RNP définies pour la vitamine B1, exprimées en mg/j pour les nourrissons de 6 mois et plus.

Age	RNP ^a	
	garçons	filles
7 mois	0,27	0,24
8 mois	0,28	0,25
9 mois	0,29	0,26
10 mois	0,30	0,27
11 mois	0,31	0,28

^a Les BNM pour la vitamine B1 exprimés en mg/j ont été calculés à partir du BNM de 0,072 mg/MJ, en considérant les BNM pour l'énergie correspondant aux nourrissons de 6 mois et plus définis par l'Efsa (Efsa 2013e). Les RNP ont été calculées à partir de ces BNM en appliquant un coefficient de variation de 20 %.

Annexe 3 : RNP définies pour la vitamine B1, exprimées en mg/j pour les enfants et adolescents, selon les niveaux d'activité physique (NAP).

Age	RNP pour un NAP de 1,4 ^a		RNP pour un NAP de 1,6 ^a		RNP pour un NAP de 1,8 ^a		RNP pour un NAP de 2,0 ^a	
	garçons	filles	garçons	filles	garçons	filles	garçons	filles
1 an	0,33	0,30						
2 ans	0,43	0,40						
3 ans	0,49	0,46						
4 ans	0,53	0,49	0,60	0,56	0,69	0,64		
5 ans	0,56	0,52	0,65	0,59	0,73	0,68		
6 ans	0,59	0,55	0,68	0,64	0,77	0,72		
7 ans	0,64	0,58	0,73	0,68	0,82	0,76		
8 ans	0,38	0,62	0,77	0,72	0,87	0,80		
9 ans	0,71	0,67	0,82	0,76	0,92	0,85		
10 ans			0,82	0,77	0,92	0,87	1,02	0,96
11 ans			0,86	0,81	0,97	0,91	1,08	1,01
12 ans			0,92	0,85	1,03	0,95	1,15	1,06
13 ans			0,99	0,89	1,11	1,00	1,23	1,11
14 ans			1,06	0,92	1,19	1,03	1,32	1,15
15 ans			1,14	0,94	1,28	1,06	1,42	1,18
16 ans			1,20	0,96	1,35	1,07	1,50	1,19
17 ans			1,24	0,96	1,39	1,08	1,55	1,20

^a Les BNM pour la vitamine B1 exprimés en mg/j ont été calculés à partir du BNM de 0,072 mg/MJ, en considérant les BNM pour l'énergie correspondant aux enfants et adolescents, définis par l'Efsa (Efsa 2013e). Les RNP ont été calculées à partir de ces BNM en appliquant un coefficient de variation de 20 %.

Annexe 4 : RNP définies pour la vitamine B1, exprimées en mg/j pour les hommes et femmes adultes, selon les niveaux d'activité physique (NAP).

Age	RNP pour un NAP de 1,4 ^a		RNP pour un NAP de 1,6 ^a		RNP pour un NAP de 1,8 ^a		RNP pour un NAP de 2,0 ^a	
	hommes	femmes	hommes	femmes	hommes	femmes	hommes	femmes
18-29 ans	0,99	0,80	1,13	0,91	1,27	1,02	1,41	1,13
30-39 ans	0,96	0,77	1,09	0,88	1,23	0,99	1,36	1,09
40-49 ans	0,94	0,76	1,08	0,87	1,21	0,98	1,35	1,08
50-59 ans	0,93	0,76	1,06	0,86	1,20	0,97	1,33	1,08
60-69 ans	0,85	0,69	0,97	0,79	1,10	0,89	1,22	0,98
70-79 ans	0,84	0,69	0,96	0,78	1,08	0,88	1,20	0,97

^a Les BNM pour la vitamine B1 exprimés en mg/j ont été calculés à partir du BNM de 0,072 mg/MJ, en considérant les BNM pour l'énergie correspondant aux hommes et femmes adultes, définis par l'Efsa (Efsa 2013e). Les RNP ont été calculées à partir de ces BNM en appliquant un coefficient de variation de 20 %.

Annexe 5 : RNP définies pour la vitamine B1, exprimées en mg/j pour les femmes enceintes ou allaitantes.

	RNP
Femmes enceintes	
1 ^{er} trimestre	+0,03
2 ^e trimestre	+0,11
3 ^e trimestre	+0,21
Femmes allaitantes	
0-6 mois post-partum	+0,21

^a Les BNM pour la vitamine B1 exprimés en mg/j ont été calculés à partir du BNM de 0,072 mg/MJ, en considérant les BNM pour l'énergie correspondant aux femmes enceintes ou allaitantes, définis par l'Efsa (Efsa 2013e). Les RNP ont été calculées à partir de ces BNM en appliquant un coefficient de variation de 20 %.

Annexe 6 : RNP définies pour la vitamine B3, exprimées en mg EN/j pour les nourrissons de 6 mois et plus.

Age	RNP ^a	
	garçons	filles
7 mois	4,2	3,7
8 mois	4,4	3,9
9 mois	4,5	4,0
10 mois	4,7	4,2
11 mois	4,8	4,4

^a Les BNM pour la vitamine B3 exprimés en mg EN/j ont été calculés à partir du BNM de 1,3 mg EN/MJ, en considérant les BNM pour l'énergie correspondant aux nourrissons de 6 mois et plus définis par l'Efsa (Efsa 2013e). Les RNP ont été calculées à partir de ces BNM en appliquant un coefficient de variation de 10 %.

EN : équivalent niacine

Annexe 7 : RNP définies pour la vitamine B3, exprimées en mg EN/j pour les enfants et adolescents, selon les niveaux d'activité physique (NAP).

Age	RNP pour un NAP de 1,4 ^a		RNP pour un NAP de 1,6 ^a		RNP pour un NAP de 1,8 ^a		RNP pour un NAP de 2,0 ^a	
	garçons	filles	garçons	filles	garçons	filles	garçons	filles
1 an	5,1	4,6						
2 ans	6,7	6,2						
3 ans	7,7	7,2						
4 ans	8,2	7,6	9,4	8,7	10,5	9,8		
5 ans	8,7	8,1	9,9	9,2	11,2	10,4		
6 ans	9,2	8,6	10,5	9,8	11,8	11,0		
7 ans	9,8	9,1	11,2	10,4	12,6	11,7		
8 ans	10,4	9,6	11,9	11,0	13,4	12,4		
9 ans	11,0	10,2	12,6	11,7	14,1	13,1		
10 ans			12,6	11,9	14,2	13,4	15,8	13,4
11 ans			13,3	12,5	15,0	14,0	16,7	14,0
12 ans			14,2	13,1	16,0	14,7	17,7	14,7
13 ans			15,2	13,7	17,1	15,4	19,0	15,4
14 ans			16,4	14,2	18,5	16,0	20,5	16,0
15 ans			17,6	14,5	19,8	16,4	22,0	16,4
16 ans			18,6	14,7	20,9	16,6	23,2	16,6
17 ans			19,2	14,9	21,6	16,7	24,0	16,7

^a Les BNM pour la vitamine B3 exprimés en mg EN/j ont été calculés à partir du BNM de 1,3 mg EN/MJ, en considérant les BNM pour l'énergie correspondant aux enfants et adolescents, définis par l'Efsa (Efsa 2013e). Les RNP ont été calculées à partir de ces BNM en appliquant un coefficient de variation de 10 %.

EN : équivalent niacine

Annexe 8 : RNP définies pour la vitamine B3, exprimées en mg EN/j pour les hommes et femmes adultes, selon les niveaux d'activité physique (NAP).

Age	RNP pour un NAP de 1,4 ^a		RNP pour un NAP de 1,6 ^a		RNP pour un NAP de 1,8 ^a		RNP pour un NAP de 2,0 ^a	
	hommes	femmes	hommes	femmes	hommes	femmes	hommes	femmes
18-29 ans	15,3	12,3	17,4	14,0	19,6	15,8	21,8	17,5
30-39 ans	14,8	11,8	16,9	13,5	19,0	15,2	21,1	16,9
40-49 ans	14,6	11,7	16,7	13,4	18,7	15,1	20,8	16,8
50-59 ans	14,4	11,6	16,4	13,3	18,5	15,0	20,6	16,6
60-69 ans	13,2	10,6	15,0	12,1	16,9	13,7	18,8	15,2
70-79 ans	12,9	10,5	14,8	12,0	16,6	13,5	18,5	15,0

^a Les BNM pour la vitamine B3 exprimés en mg EN/j ont été calculés à partir du BNM de 1,3 mg EN/MJ, en considérant les BNM pour l'énergie correspondant aux hommes et femmes adultes, définis par l'Efsa (Efsa 2013e). Les RNP ont été calculées à partir de ces BNM en appliquant un coefficient de variation de 10 %.

EN : équivalent niacine

Annexe 9 : RNP définies pour la vitamine B3, exprimées en mg EN/j pour les femmes enceintes ou allaitantes.

	RNP
Femmes enceintes :	
1 ^{er} trimestre	+0,5
2 ^e trimestre	+1,7
3 ^e trimestre	+3,3
Femmes allaitantes :	
0-6 mois post-partum	+3,3

^a Les BNM pour la vitamine B3 exprimés en mg EN/j ont été calculés à partir du BNM de 1,3 mg EN/MJ, en considérant les BNM pour l'énergie correspondant aux femmes enceintes ou allaitantes, définis par l'Efsa (Efsa 2013e). Les RNP ont été calculées à partir de ces BNM en appliquant un coefficient de variation de 10 %.

EN : équivalent niacine



Notes



anses

CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél : 01 42 76 40 40
www.anses.fr — @Anses_fr