

Revue actualisée des données toxicologiques concernant l'acide nicotinique

Note de synthèse

La vitamine B3 peut être apportée sous 2 formes dans les compléments alimentaires :

- Acide nicotinique
- Nicotinamide

A la suite d'une erreur humaine, différents lots de compléments alimentaires ont été fabriqués en incorporant de l'acide nicotinique à la place du nicotinamide.

Or, même si les 2 formes sont autorisées, leurs niveaux d'apport maximal tolérable¹ (UL (Upper Limit)) définis par l'EFSA (European Food Safety Authority) sont différents :

Populations	Apport maximal Acide nicotinique	Apport maximal Nicotinamide
Adultes	10 mg/jour	900 mg/jour
Adolescents 15 à 17 ans	8 mg/jour	700 mg/jour
Adolescents 11 à 14 ans	6 mg/jour	500 mg/jour
Enfants 7 à 10 ans	4 mg/jour	350 mg/jour
Enfants 4 à 6 ans	3 mg/jour	220 mg/jour
Enfants 1 à 3 ans	2 mg/jour	150 mg/jour
Naissance à 12 mois	Non établi	Non établi
Grossesse	Données inadéquates	Données inadéquates
Allaitement	Données inadéquates	Données inadéquates

Ces niveaux d'apport maximal tolérable ayant été établis en 2002, l'objectif de l'expertise a été d'effectuer une revue actualisée des données toxicologiques disponibles afin de savoir s'il était possible d'identifier d'autres valeurs toxicologiques de référence.

Le travail a consisté à rechercher et analyser les données toxicologiques disponibles, complété par l'utilisation des logiciels QSAR (QSAR Toolbox, VEGA, Danish QSAR) afin d'établir le profil toxicologique actualisé de l'acide nicotinique : toxicité aiguë, toxicité après prises répétées, génotoxicité, cancérogénicité, toxicité pour les fonctions de reproduction et le développement, potentiel irritant/corrosif et potentiel sensibilisant.

¹ Apport maximal de substances présentes dans les aliments, tels que des nutriments ou des contaminants, pouvant être consommés quotidiennement pendant toute la durée d'une vie sans effet nocif pour la santé.

Sur la base de la revue actualisée des données toxicologiques disponibles à ce jour, il a été possible d'établir les conclusions suivantes :

- Un potentiel de toxicité aiguë par voie orale de l'acide nicotinique peut être exclu.
- Aucune toxicité de l'acide nicotinique à des doses inférieures à 50 mg/jour n'a été retrouvée dans les études de toxicité à doses répétées par voie orale.
- Un potentiel génotoxique de l'acide nicotinique peut être exclu.
- Un potentiel cancérigène de l'acide nicotinique semble exclu.
- Un potentiel toxique pour les fonctions de reproduction et le développement de l'acide nicotinique semble exclu.
- Un potentiel irritant cutané de l'acide nicotinique semble être exclu, et seul un potentiel irritant oculaire modéré peut éventuellement être observé.
- Un potentiel sensibilisant de l'acide nicotinique semble exclu.

Concernant les effets indésirables rapportés lors de la prise d'acide nicotinique, il apparaît que les effets indésirables gastrointestinaux, d'intolérance au glucose et de toxicité hépatique sont retrouvés chez les patients traités par des doses pharmacologiques élevées d'acide nicotinique (> 500 mg/jour et dans la plupart des cas à des doses de 3 g/jour ou plus) avec des périodes de traitement de plusieurs mois à plusieurs années. Ces effets indésirables sont particulièrement fréquents avec la prise de doses élevées d'acide nicotinique à libération prolongée.

Ces effets indésirables observés après la prise de médicaments sont peu pertinents pour l'évaluation des risques lors de la prise de compléments alimentaires apportant des doses très inférieures d'acide nicotinique.

L'EFSA a donc défini les niveaux d'apport maximal tolérable en acide nicotinique en se basant sur un autre effet indésirable (effet vasodilatateur : rougeur), lui-aussi fréquemment observé dans les études cliniques lors de la prise d'acide nicotinique, mais à des doses pharmacologiques inférieures (≥ 50 mg/jour).

Bien qu'il ne s'agisse pas « clairement » d'un effet toxique, l'utilisation des bouffées vasomotrices (flushing) comme effet indésirable pour calculer les niveaux d'apport maximal tolérable en acide nicotinique peut être considérée comme pertinente dans le cadre de l'évaluation du risque.

D'ailleurs, d'autres organismes/autorités réglementaires ont utilisé le même effet indésirable (bouffées vasomotrices (flushing)) pour établir les niveaux d'apport maximal tolérable en acide nicotinique et ils ont même sélectionné la même étude clinique (Sebrell et al., 1938²).

Dans cette étude, 18 femmes adultes en bonne santé (pas plus de détails) ont reçu un régime alimentaire identique contenant environ 2400 calories et faible en vitamine préventive contre la pellagre (pas plus de détails).

6 femmes ont reçu 50 mg/jour, 6 femmes 30 mg/jour et 6 femmes 10 mg/jour d'acide nicotinique en solution aqueuse ajoutée à du jus de tomate et pris avec le repas de midi pendant 92 jours.

² <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/283332?resultClick=1>

Les résultats suivants ont été retrouvés :

	50 mg/jour	30 mg/jour	10 mg/jour
Bouffées vasomotrices (Flushing)	N = 4/6 Délai d'apparition : Jours 12, 16 et 27 Dose cumulée d'acide nicotinique : 600, 800 et 1350 mg	N = 2/6 Délai d'apparition : Jours 32 et 92 Dose cumulée d'acide nicotinique : 660 et 2760 mg	N = 0/6

Toutefois, l'étude de Sebrell et al (Sebrell et al., 1938) est de mauvaise qualité méthodologique :

- Nombre limité de sujets (n = 6/dose).
- Uniquement des sujets féminins.
- Aucune information sur l'âge des sujets (ménopause ?).
- Le poids des sujets varie de 45 à 75 kg, et aucune information sur l'indice de masse corporelle n'est disponible.
- Le poids corporel des sujets n'a pas été pris en compte pour le calcul des doses d'acide nicotinique administrées. Or, il a été démontré dans les études cliniques que les bouffées vasomotrices sont associées à une augmentation rapide de la concentration sanguine d'acide nicotinique, par conséquent plus les doses d'acide nicotinique par kg de poids corporel sont importantes et plus le risque de bouffées vasomotrices est important.
- Aucune information sur les antécédents hépatiques ou d'hypersensibilité à l'acide nicotinique.
- Le statut en vitamine B3 des sujets au début de l'étude n'a pas été mesuré.

De plus, l'étude de Sebrell et al est la seule à avoir rapporté des bouffées vasomotrices à une dose orale d'acide nicotinique < 50 mg/jour (30 mg/jour, chez 2 sujets) (Sebrell et al., 1938).

Les bouffées vasomotrices du premier sujet au jour 32 de la prise d'acide nicotinique ont été bénignes et n'ont pas nécessité de modification du schéma posologique.

De plus, les bouffées vasomotrices du deuxième sujet ont été qualifiées de réaction inhabituelle par les auteurs de l'étude, et elles n'ont été observées que le dernier jour de l'étude (jour 92, après un apport total de 2,76 g d'acide nicotinique). Or, toutes les études cliniques rapportent qu'une tolérance aux bouffées vasomotrices induites par l'acide nicotinique se développe au fur et à mesure de la prise de doses constantes et répétées d'acide nicotinique. Aussi, la fiabilité de la réaction du deuxième sujet est discutable.

Malgré la mauvaise qualité méthodologique de l'étude de Sebrell et al, la dose de 50 mg/jour d'acide nicotinique a été considérée comme une DMENO³ (LOAEL) pour l'évaluation des risques par un groupe d'experts européens (EGVM : Expert Group on Vitamins and Minerals) et par les autorités de santé américaine (IOM : Institute of Medicine. Food and Nutrition Board) et australiennes.

En effet, d'autres études cliniques ont également rapporté des réactions de bouffées vasomotrices à des doses ≥ 50 mg/jour d'acide nicotinique.

³ La dose minimale avec effet nocif observé est la concentration la plus faible d'une substance à laquelle un effet nocif a été observé dans une population qui y a été exposée.

L'EFSA est le seul organisme réglementaire à avoir utilisé la dose de 30 mg/jour comme une DMENO (LOAEL) pour établir les niveaux d'apport maximal tolérable en acide nicotinique, qui par conséquent, sont inférieurs à ceux établis par l'EGVM et les autorités de santé américaine et australienne (Cf. Tableau comparatif des niveaux d'apport maximal tolérable en acide nicotinique).

Populations		Europe EFSA	Europe EGVM	USA	Australie Nouvelle Zelande
Bébé	0-12 mois	Impossible à établir			
Enfants et adolescents	1-3 ans	2 mg/jour		10 mg/jour	10 mg/jour
	4-8 ans	3 mg/jour (4-6)		15 mg/jour	15 mg/jour
	9-13 ans	4 mg/jour (7-10)		20 mg/jour	20 mg/jour
	14-18 ans	6 mg/jour (11-14) 8 mg/jour (15-17)		30 mg/jour	30 mg/jour
Adultes	19 ans et +	10 mg/jour	17 mg/jour (Guidance level)	35 mg/jour	35 mg/jour
Grossesse	14-18 ans	Données inadéquates		30 mg/jour	30 mg/jour
	19-50 ans			35 mg/jour	35 mg/jour
Allaitement	14-18 ans			30 mg/jour	30 mg/jour
	19-50 ans			35 mg/jour	35 mg/jour

Tableau comparatif des niveaux d'apport maximal tolérable en acide nicotinique

Sur la base des résultats de la revue actualisée des données toxicologiques disponibles à ce jour et l'analyse détaillée des résultats de l'étude Sebrell et al (Sebrell et al., 1938), ainsi que des méthodologies utilisées par les différents organismes réglementaires pour établir les niveaux d'apport maximal tolérable en acide nicotinique, il ressort que **l'apport maximal tolérable de 35 mg d'acide nicotinique/jour pour un adulte de 70 kg établi par l'IOM peut être utilisé pour l'évaluation des risques, soit 0,5 mg d'acide nicotinique/kg poids corporel (pc)/jour.**

Sur la base d'un point de départ⁴ différent (données expérimentales sur des animaux), l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques) (OECD, 1993⁵) a dérivé une dose estimée peu préoccupante (EDLC : estimated dose of low concern) de **0,5 mg d'acide nicotinique/kg pc/jour, ce qui confirme la fiabilité de cette valeur limite.**

⁴ Point sur une courbe dose-réponse établi à partir de données expérimentales et utilisé pour dériver un niveau de sécurité.

⁵ <https://hvpchemicals.oecd.org/ui/handler.axd?id=E57A1496-EE89-4187-8DB5-64EE998E4BE0>

Sur la base de la guideline de l'EFSA⁶ sur les valeurs par défaut à utiliser en l'absence de données mesurées, les niveaux d'apport maximal tolérable en acide nicotinique peuvent être dérivés pour l'évaluation des risques sur la base du poids corporel :

- Enfants (de 1 à 3 ans) : 6 mg/jour, sur la base d'un poids corporel par défaut de 12 kg.
- Enfants [3-10 ans] : 12 mg/jour, sur la base d'un poids corporel moyen de 23,1 kg.
- Adolescents [10-14 ans] : 22 mg/jour, sur la base d'un poids corporel moyen de 43,4 kg.
- Adolescents [14-18 ans] : 31 mg/jour, sur la base d'un poids corporel moyen de 61,3 kg.

- Adultes : 35 mg/jour.

Dr. Eric BLOUIN, Expert toxicologue, Docteur (PhD) en Physiopathologie Cellulaire et Moléculaire, Titulaire du Master TES (Toxicologie Ecotoxicologie Santé), Titulaire du DIU FIEC (Formation des Investigateurs aux Essais Cliniques des Médicaments), Membre de la Société Française de Toxicologie et de la Société Francophone d'Étude et de Recherche sur les Éléments Toxiques et Essentiels, Prix de Thèse GREMI (Groupe de Recherche et d'Étude sur les Médiateurs de l'Inflammation).

Dr. Eric BLOUIN

7 juin 2023



⁶ <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2012.2579>