



Maisons-Alfort, le 19 janvier 2009

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires : chrome

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 11 septembre 2007 d'une demande d'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires, dans le contexte du règlement (CE) n°1925/2006 concernant l'adjonction de vitamines, de minéraux et de certaines autres substances aux denrées alimentaires, par la direction générale de la santé, la direction générale de l'alimentation, et la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes.

L'analyse menée pour le chrome conduit l'Afssa à préciser les éléments scientifiques concernant les risques et bénéfices éventuels liés à la consommation de ce micronutriment.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » réuni le 24 octobre 2008, l'Afssa rend l'avis suivant :

Contexte

Cet avis n'envisage que le chrome trivalent, forme oxydée trouvée naturellement dans l'alimentation. Il se présente, entre autres, sous forme de chlorure de chrome, de sulfate de chrome et de picolinate de chrome.

Seul le chrome, sous forme de sulfate et de chlorure, figure dans les annexes 1 et 2 du règlement (CE) n°1925/2006 concernant l'adjonction de vitamines, de minéraux, et de certaines autres substances aux denrées alimentaires, et dans les annexes 1 et 2 de la directive n°2002/46/CE concernant les compléments alimentaires. En France, l'arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires autorise l'emploi du chrome à la dose journalière maximale de 25 µg. Le picolinate de chrome n'est pas mentionné dans ces textes.

Le SCF¹ fait état d'un nombre limité d'études évaluant la toxicité et estime que les données disponibles pour l'Homme relatives à la relation effet-dose sont peu claires. Par conséquent, il conclut qu'aucune limite de sécurité (UL) ne peut être fixée (SCF, 2003).

Considérant les propriétés biochimiques et physiologiques générales du chrome

Le chrome trivalent est considéré comme un oligo-élément essentiel, nécessaire au métabolisme glucidique et lipidique (Anderson, 1997a). Le mode d'action du chrome passerait par une augmentation du nombre de récepteurs à l'insuline, une modification de la liaison insuline/récepteur et une augmentation de l'internalisation de l'insuline (Anderson, 1997b). Une deuxième hypothèse (Vincent, 2004) repose sur la capacité du chrome à se lier à la chromoduline, en réponse à l'insuline, ce qui stimule l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'insuline, provoquant ainsi une amplification du signal insulinémique. Une troisième hypothèse (Horvath et al., 2008) a récemment été proposée : le cholestérol membranaire influencerait la structure cytosquelettique de l'actine F, régulée par le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2), structure qui a un rôle essentiel dans la translocation du transporteur 4 du glucose (GLUT 4), régulée par l'insuline. Les auteurs ont travaillé sur l'hypothèse selon laquelle une hyperinsulinémie augmenterait le cholestérol membranaire, induisant une dysrégulation de l'actine F par le PIP2 et l'insulino-résistance. Dans un modèle utilisant le picolinate de chrome, ils ont mis en évidence une moindre augmentation du cholestérol membranaire et une diminution du déficit en PIP2 induit par l'hyperinsulinémie jusqu'à des niveaux

¹ Scientific Committee on food

identiques à ceux des cellules témoins insulino-sensibles. Cette modulation du cholestérol membranaire s'accompagnerait d'une reconstruction de la structure de la F-actine et d'une restauration complète du transport du glucose. Ainsi, le picolinate de chrome, en diminuant le cholestérol membranaire, agirait pour restaurer une insulino-sensibilité.

La biodisponibilité du chrome dépend de plusieurs facteurs :

- le niveau d'apport : pour un apport en chrome de 10 µg, le taux d'absorption est approximativement de 2% ; en revanche, pour un apport plus élevé, de l'ordre de 40 µg, l'absorption diminue pour atteindre 0,5% (Anderson & Kozlovsky, 1985) ;
- la forme d'apport : le chrome ingéré sous forme de picolinate de chrome est mieux absorbé que sous forme de chlorure (0,4 % contre 2,8 %, (Anderson et al., 1983, Gargas et al., 1994) ;
- le vecteur alimentaire : compte tenu des interactions avec les autres composants alimentaires, le taux d'absorption peut varier significativement. La présence d'amidon (Seaborn & Stoecker, 1989), d'acides aminés (Dowling et al., 1989), ou encore d'oxalates chez le rat (Chen et al., 1973), augmente l'absorption du chrome. Au contraire, les phytates (Chen et al., 1973), le glucose, le fructose et le saccharose (Seaborn & Stoecker, 1989), le manganèse et le calcium (Mertz, 1970), diminuent l'absorption du chrome ;
- les spécialités médicamenteuses : l'acide ascorbique augmente l'absorption du chrome (Dowling et al., 1989, Offenbacher, 1994) alors que les anti-acides la diminuent (Davis et al., 1995).

Considérant le risque pour la population

Les études concernant la toxicité du chrome, rapportées dans la littérature scientifique, concernent essentiellement le picolinate de chrome.

Des études *in vitro* mettent en évidence un effet clastogénique du picolinate de chrome et certains auteurs le considèrent comme un agent mutagène (Stearns et al., 2002, Whittaker et al., 2005, Coryell & Stearns, 2006). En revanche, une autre étude mesurant les dommages oxydatifs de l'ADN de kératinocytes (Hininger et al., 2007) n'a pas mis en évidence de génotoxicité.

Les études *in vivo* disponibles à ce jour n'apportent pas d'arguments démontrant un risque associé à l'exposition au picolinate de chrome chez le rongeur. Concernant le risque de génotoxicité, une récente recherche d'aberration chromosomique chez des rats recevant du picolinate de chrome (à la dose de 33, 250 ou 2000 mg/kg de poids corporel), s'est avérée négative (Komorowski et al., 2008). Une autre étude récente chez la souris a montré qu'un apport alimentaire quotidien de picolinate de chrome à hauteur de 200 mg/kg d'aliments pendant la gestation et l'allaitement, n'a entraîné aucun effet délétère sur le développement neurologique de la portée (Bailey et al., 2008).

En ce qui concerne les études de toxicité chez l'Homme, aucune n'a montré d'effet toxique du picolinate de chrome à des doses variant de 500 µg/j à 1 mg/j pendant des durées comprises entre 4 et 10 mois (Anderson et al., 1997, Cheng et al., 1999, Cefalu et al., 1999).

Les nouvelles études disponibles à ce jour semblent écarter le risque de toxicité sur le génome et le développement neurologique, dans des conditions d'apport physiologique. Cependant, compte tenu des données citées précédemment et de l'étude de Preuss et al. (2008) qui montre des effets différents du chrome en fonction de la forme d'apport, l'Afssa estime que : (i) les données ne sont pas suffisantes pour établir une limite de sécurité ; (ii) la sécurité d'une supplémentation prolongée en picolinate de chrome n'est pas établie ; (iii) l'utilisation du chrome relève davantage de la thérapeutique que de l'alimentation.

Considérant le statut en chrome de la population

L'absence de biomarqueurs fiables rend difficile l'appréciation du statut en chrome. Seule la réponse à la supplémentation peut permettre de mettre en évidence un déficit en chrome (Mertz, 1998).

Toutefois, il a été mis en évidence que des apports insuffisants en chrome entraînaient une insuliniémie élevée, une augmentation des taux plasmatiques de glucose, de cholestérol, de cholestérol LDL, de triglycérides, une baisse du HDL cholestérol, et une altération des fonctions immunes. L'ensemble de ces modifications s'accompagne d'une augmentation du risque cardiovasculaire et du risque de diabète (Anderson, 1993).

En 2001, l'apport nutritionnel conseillé (ANC) a été évalué à environ 50 µg/j. L'apport moyen en chrome dans la population française, estimé dans le rapport « Etude de l'alimentation totale » (Leblanc et al., 2004), est de 77 µg/j et l'apport au 2,5^{ème} percentile est de 43 µg/j.

L'analyse des résultats des essais de supplémentation par le chrome trivalent fait clairement apparaître deux types de populations : (i) la population générale, où on n'observe pas de réponse à la supplémentation (Althuis et al., 2002) et (ii) les populations particulières (sujets âgés, obèses, personnes atteintes de syndrome métabolique et diabétiques de type 2) dont le statut en chrome peut être déficitaire et qui peuvent répondre en fonction de la forme, de la dose et de la durée de la supplémentation.

Considérant le niveau de preuve des bénéfices revendiqués dans des situations pathologiques de type insulino-résistance et diabète

Dans les dix dernières années, des études ont mis en évidence le rôle du chrome dans l'amélioration du contrôle glycémique et des paramètres biologiques liés, chez des sujets intolérants au glucose (Ravina et al., 1995), des diabétiques de type 1 et de type 2, et des sujets atteints de diabète gestationnel et de diabète induit par les corticostéroïdes (Anderson, 2000). Des essais d'intervention ont montré une diminution de l'insulino-résistance (Martin et al., 2006, Albarracin et al., 2008) pour des apports en picolinate de chrome de respectivement 1000 µg et 600 µg/j. Ces effets semblent être dose-dépendants et liés à la forme d'apport ; ainsi une autre étude pour laquelle le chrome était apporté sous forme de levure, à la dose de 400 µg/j et non sous forme de picolinate de chrome, n'a pas confirmé ces résultats (Kleefstra et al., 2007).

Ainsi, il semble que l'efficacité du chrome sur l'insulino-résistance ne soit montrée que pour le picolinate de chrome et pour des formes avancées d'obésité et d'insulino-résistance sévère (Wang et al., 2007).

En revanche dans la population générale, les études ont montré que l'utilisation du chrome sous forme de picolinate pour perdre du poids (Lukaski et al., 2007) ou pour augmenter la masse musculaire n'est pas pertinente (Lukaski, 2000 ; Pittler et al., 2003).

Conclusions et recommandations

Compte tenu du fait :

- que le statut en chrome de la population générale française par rapport aux références nutritionnelles n'indique pas de risque de déficit d'apport ;
- que les possibles effets bénéfiques revendiqués ne semblent montrés que sur des formes avancées d'obésité et d'insulino-résistance et relèveraient en conséquence du champ médical ;
- qu'il n'existe pas d'argument suggérant une possible diminution du risque d'obésité et d'insulino-résistance liée à la consommation de chrome dans la population générale ;
- que les effets métaboliques sont très largement dépendants de la forme d'apport, évoquant des effets pharmacologiques liés au picolinate de chrome plus que des effets nutritionnels liés à l'oligo-élément lui-même ;
- que les données sur la sécurité du picolinate n'ont pas permis de fixer une limite de sécurité ;
- que la toxicité potentielle d'une supplémentation à long terme, selon sa forme d'apport, ne peut pas être exclue,

l'Afssa ne recommande pas l'enrichissement en chrome des denrées alimentaires pour la population générale, quelles que soient les formes d'apport.

Mots clés : Vitamines, minéraux, compléments alimentaires, aliments enrichis.

Références bibliographiques

- Albarracin, C. A., Fuqua, B. C., Evans, J. L. and Goldfine, I. D. (2008) Chromium picolinate and biotin combination improves glucose metabolism in treated, uncontrolled overweight to obese patients with type 2 diabetes, *Diabetes Metab Res Rev*, 24, 41-51.
- Althuis, M. D., Jordan, N. E., Ludington, E. A. and Wittes, J. T. (2002) Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: a meta-analysis, *Am J Clin Nutr*, 76, 148-55.
- Anderson, R. A. (1993) Recent advances in the clinical and biochemical effects of chromium deficiency, *Prog Clin Biol Res*, 380, 221-34.
- Anderson, R. A. (1997a) Chromium as an essential nutrient for humans, *Regul Toxicol Pharmacol*, 26, S35-41.
- Anderson, R. A. (1997b) Nutritional factors influencing the glucose/insulin system: chromium, *J Am Coll Nutr*, 16, 404-10.

- Anderson, R. A. (2000) Chromium in the prevention and control of diabetes, *Diabetes Metab*, 26, 22-7.
- Anderson, R. A., Cheng, N., Bryden, N. A., Polansky, M. M., Chi, J. and Feng, J. (1997) Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes, *Diabetes*, 46, 1786-91.
- Anderson, R. A. and Kozlovsky, A. S. (1985) Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-selected diets, *Am J Clin Nutr*, 41, 1177-83.
- Anderson, R. A., Polansky, M. M., Bryden, N. A., Patterson, K. Y., Veillon, C. and Glinsmann, W. H. (1983) Effects of chromium supplementation on urinary Cr excretion of human subjects and correlation of Cr excretion with selected clinical parameters, *J Nutr*, 113, 276-81.
- Bailey, M. M., Boohaker, J. G., Jernigan, P. L., Townsend, M. B., Sturdivant, J., Rasco, J. F., Vincent, J. B. and Hood, R. D. (2008) Effects of pre- and postnatal exposure to chromium picolinate or picolinic acid on neurological development in CD-1 mice, *Biol Trace Elem Res*, 124, 70-82.
- Cefalu, W. T., Bell-Farrow, A. D., Stegner, J., Wang, Z. Q., King, T., Morgan, T. and Terry, J. G. (1999) Effect of chromium picolinate on insulin sensitivity in vivo, *J. Trace Elem. Exp. Med.*, 12, 71-83.
- Chen, N. S., Tsai, A. and Dyer, I. A. (1973) Effect of chelating agents on chromium absorption in rats, *J Nutr*, 103, 1182-6.
- Cheng, N., Zhu, X., Shi, H., Wu, W., Chi, J., Cheng, J. and Anderson, R. A. (1999) Follow-up survey of people in China with type 2 diabetes mellitus consuming supplemental chromium, *J. Trace Elem. Exp. Med.*, 12, 55-60.
- Coryell, V. H. and Stearns, D. M. (2006) Molecular analysis of hprt mutations induced by chromium picolinate in CHO AA8 cells, *Mutat Res*, 610, 114-23.
- Davis, M. L., Seaborn, C. D. and Stoecker, B. J. (1995) Effects of over-the-counter drugs on 51chromium retention and urinary excretion in rats, *Nutrition Res*, 15, 201-210.
- Dowling, H. J., Offenbacher, E. G. and Pi-Sunyer, F. X. (1989) Absorption of inorganic, trivalent chromium from the vascularly perfused rat small intestine, *J Nutr*, 119, 1138-45.
- Gargas, M. L., Norton, R. L., Paustenbach, D. J. and Finley, B. L. (1994) Urinary excretion of chromium by humans following ingestion of chromium picolinate. Implications for biomonitoring, *Drug Metab Dispos*, 22, 522-9.
- Hininger, I., Benaraba, R., Osman, M., Faure, H., Marie Roussel, A. and Anderson, R. A. (2007) Safety of trivalent chromium complexes: no evidence for DNA damage in human HaCaT keratinocytes, *Free Radic Biol Med*, 42, 1759-65.
- Horvath, E. M., Tackett, L., McCarthy, A. M., Raman, P., Brozinick, J. T. and Elmendorf, J. S. (2008) Antidiabetogenic effects of chromium mitigate hyperinsulinemia-induced cellular insulin resistance via correction of plasma membrane cholesterol imbalance, *Mol Endocrinol*, 22, 937-50.
- Kleefstra, N., Houweling, S. T., Bakker, S. J., Verhoeven, S., Gans, R. O., Meyboom-de Jong, B. and Bilo, H. J. (2007) Chromium treatment has no effect in patients with type 2 diabetes in a Western population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Diabetes Care*, 30, 1092-6.
- Komorowski, J. R., Greenberg, D. and Juturu, V. (2008) Chromium picolinate does not produce chromosome damage, *Toxicol In Vitro*, 22, 819-26.
- Leblanc, J. C., Guérin, T., Noel, L., Calarassi-Tran, G., Volatier, J. L. and Verger, P. (2004) « Étude de l'Alimentation Totale » en France les minéraux et oligoéléments. 1^{ère} partie: Calcium, chrome, cobalt, cuivre, lithium, magnésium, manganèse, molybdène, *Sciences des aliments*.
- Lukaski, H. C. (2000) Magnesium, zinc, and chromium nutrition and physical activity, *Am J Clin Nutr*, 72, 585S-93S.
- Lukaski, H. C., Siders, W. A. and Penland, J. G. (2007) Chromium picolinate supplementation in women: effects on body weight, composition, and iron status, *Nutrition*, 23, 187-95.
- Martin, J., Wang, Z. Q., Zhang, X. H., Wachtel, D., Volaufova, J., Matthews, D. E. and Cefalu, W. T. (2006) Chromium picolinate supplementation attenuates body weight gain and increases insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 29, 1826-32.
- Mertz, W. (1970) Some aspects of nutritional trace element research, *Fed Proc*, 29, 1482-8.
- Mertz, W. (1998) Chromium research from a distance: from 1959 to 1980, *J Am Coll Nutr*, 17, 544-7.
- Offenbacher, E. G. (1994) Promotion of chromium absorption by ascorbic acid, *Trace Elem Med*, 11, 178-181.

- Pittler, M. H., Stevinson, C. and Ernst, E. (2003) Chromium picolinate for reducing body weight: meta-analysis of randomized trials, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27, 522-9.
- Preuss, H. G., Echard, B., Perricone, N. V., Bagchi, D., Yasmin, T. and Stohs, S. J. (2008) Comparing metabolic effects of six different commercial trivalent chromium compounds, *J Inorg Biochem*, 102, 1986-90.
- Ravina, A., Slezak, L., Rubal, A. and Mirsky, N. (1995) Clinical use of the trace element chromium (III) in the treatment of diabetes mellitus, *J Trace Elem Exper Med*, 8, 183–190.
- SCF (2003) Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of trivalent chromium.
- Seaborn, C. D. and Stoecker, B. J. (1989) Effects of starch, sucrose, fructose and glucose on chromium absorption and tissue concentrations in obese and lean mice, *J Nutr*, 119, 1444-51.
- Stearns, D. M., Silveira, S. M., Wolf, K. K. and Luke, A. M. (2002) Chromium(III) tris(picolinate) is mutagenic at the hypoxanthine (guanine) phosphoribosyltransferase locus in Chinese hamster ovary cells, *Mutat Res*, 513, 135-42.
- Vincent, J. B. (2004) Recent advances in the nutritional biochemistry of trivalent chromium, *Proc Nutr Soc*, 63, 41-7.
- Wang, Z. Q., Qin, J., Martin, J., Zhang, X. H., Sereda, O., Anderson, R. A., Pinsonat, P. and Cefalu, W. T. (2007) Phenotype of subjects with type 2 diabetes mellitus may determine clinical response to chromium supplementation, *Metabolism*, 56, 1652-5.
- Whittaker, P., San, R. H., Clarke, J. J., Seifried, H. E. and Dunkel, V. C. (2005) Mutagenicity of chromium picolinate and its components in Salmonella typhimurium and L5178Y mouse lymphoma cells, *Food Chem Toxicol*, 43, 1619-25.

La Directrice Générale

Pascale BRIAND