

Maisons-Alfort, le 9 novembre 2006

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des risques liés à la consommation d'une boisson présentée comme « énergisante » additionnée de substances autres qu'additifs technologiques : taurine, D-glucuronolactone, inositol, vitamines B₂, B₃, B₅, B₆ et B₁₂.

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Par courrier reçu le 11 août 2006, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 10 août 2006 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation des risques liés à la consommation d'une boisson présentée comme « énergisante » additionnée de substances autres qu'additifs technologiques : taurine, D-glucuronolactone, inositol, vitamines B₂, B₃, B₅, B₆ et B₁₂.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » réuni le 28 septembre 2006, l'Afssa rend l'avis suivant :

Considérant le produit :

La demande concerne une boisson dite « énergisante » contenant notamment de la caféine (80 mg/250 mL), de la taurine (1000 mg/250 mL), de la D-glucuronolactone (600 mg/250 mL), de l'inositol (50 mg/250 mL) et cinq vitamines : B₂ (1,5 mg/250 mL), B₃ (20,5 mg/250 mL), B₅ (5 mg/250 mL), B₆ (5 mg/250 mL) et B₁₂ (5 µg/250 mL) ; la boisson est présentée comme « destinée particulièrement à soutenir une activité intense et à vivifier le corps et l'esprit ».

La consommation préconisée par le pétitionnaire est de deux canettes par jour, soit un apport maximal quotidien de 160 mg de caféine, 2 g de taurine, 1,2 g de D-glucuronolactone, 3 mg de vitamine B₂, 41 mg de vitamine B₃, 10 mg de vitamine B₅, 10 mg de vitamine B₆ et 10 µg de vitamine B₁₂. Il est à souligner que la consommation de deux canettes apporte des doses de taurine et de D-glucuronolactone environ 10 fois (2000 mg) et mille fois (1200 mg) plus élevées respectivement que les doses journalières apportées par l'alimentation (dépassant rarement 180 mg par jour pour la taurine (Laidlaw *et al.*, 1990) et 1 à 2 mg par jour pour la D-glucuronolactone).

La cible du produit est celle de sujets ayant une « activité intense » ; cette mention est ambiguë ; les étiquetages du produit dans d'autres pays de la communauté européenne allèguent dans la majorité des cas des effets sur la performance, dans certains cas sur la récupération et les capacités de concentration ; ces éléments portent à croire que cette mention se réfère à l'activité « physique » ; les mentions « vivifie le corps et l'esprit » et « boisson énergisante » de l'étiquetage français laissent en outre entendre que les sujets ayant une activité physique intense et/ou une activité mentale intense pourraient représenter une cible potentielle du produit.

Considérant l'historique de l'évaluation du dossier :

La commercialisation du produit n'est pas autorisée en France à la suite d'un avis défavorable rendu par le Conseil supérieur d'hygiène public de France (CSHPF) le 10 septembre 1996. Parallèlement, au niveau communautaire, l'évaluation menée par le Scientific Committee on Food (SCF) (SCF, 1999) a conclu en 1999 à l'impossibilité d'assurer avec certitude que les teneurs de taurine et de D-glucuronolactone relevées dans le produit ne présentent aucun risque pour la santé ; il avait donc été recommandé de procéder à des études plus approfondies.

Les données toxicologiques complémentaires (administration de la boisson chez la souris), évaluées le 27 mars 2001 par l'Afssa (Afssa, 2001) et le 5 mars 2003 par le SCF (SCF, 2003), souffraient d'une méthodologie d'étude rendant les effets observés difficilement interprétables.

Les données expérimentales toxicologiques chez le rat (toxicocinétique et toxicité subaiguë de la taurine et de la D-glucuronolactone) évaluées le 5 mars 2003 par le SCF (SCF, 2003) et le 5 mai

2003 par l'Afssa (Afssa, 2003) ne permettaient pas de se prononcer sur l'innocuité de la taurine et de la D-glucuronolactone aux doses préconisées; elles apportaient *a contrario* des éléments de suspicion de toxicité rénale pour la D-glucuronolactone et d'effets neuro-comportementaux indésirables de la taurine ; il était également indiqué dans l'avis de l'Afssa que l'effet de la taurine sur la glande thyroïde méritait d'être approfondi ; enfin, l'avis de l'Afssa en date du 5 mai 2003 (Afssa, 2003) indiquait que les enquêtes de consommation présentées montraient que la consommation de ce type de boisson peut être élevée et rappelait que l'intérêt nutritionnel de la boisson pour les populations ciblées n'était pas démontré.

Les instances d'expertise de l'agence danoise de l'alimentation et de la Norvège ont émis des conclusions similaires.

Enfin, une nouvelle analyse par le pétitionnaire, qui évoquait des biais de méthodologie dans les études toxicologiques qu'il avait précédemment produites, a donné lieu à un avis de l'Afssa en date du 30 janvier 2006 (Afssa, 2006) dans lequel elle estimait que :

« La nouvelle lecture du dossier, remettant en cause les études toxicologiques précédemment produites, en raison de biais méthodologiques non évoqués jusqu'alors, jette un doute sur les choix méthodologiques retenus et ainsi sur la démarche scientifique dans sa globalité ;

L'Afssa estime en conséquence que :

- sur le plan nutritionnel, la formulation du produit ne correspond pas aux besoins des sujets engagés dans une activité intense;
- la mention sur l'étiquette de ne pas dépasser la consommation de deux canettes par jour ne permet pas d'éviter le dépassement des limites de sécurité pour les vitamines B₃ et B₆;
- les commentaires fournis dans le dossier ne permettent pas de répondre aux questions posées relatives à l'innocuité du produit aux concentrations préconisées.

En conséquence, l'Afssa estime qu'aucun élément fourni ne l'amène à modifier les conclusions des avis antérieurs. »

Le groupe de travail du panel Additifs de l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (AESA) soulignait également le 17 février 2005 (AESA, 2005) que les biais évoqués par le pétitionnaire n'étaient pas suffisants en eux-mêmes pour lever l'ensemble des interrogations suscitées par les effets d'hyperactivité, neuromoteurs ainsi que rénaux observés.

Considérant la nouvelle saisine de l'Afssa

Au regard du principe de libre circulation des marchandises légalement fabriquées et/ou commercialisées dans d'autres états membres, la commercialisation de tels produits ne pouvant être entravée sans établir l'existence d'un risque pour la santé, l'Afssa est à nouveau saisie pour examiner notamment les questions suivantes :

- Quels sont les dangers que peut représenter pour le consommateur l'absorption des substances en cause ?
- Est-il possible de caractériser ces dangers, à partir notamment de l'examen des informations issues de modèles dose-réponse pertinents ?
- Le cas échéant, compte tenu des recommandations d'emploi proposées par le pétitionnaire et des études de consommation réalisées dans d'autres états, quel est le degré de probabilité de survenue des effets néfastes identifiés en cas de consommation de la boisson ?

Considérant les évaluations toxicologiques expérimentales :

En l'absence de toute donnée scientifique complémentaire apportée par le pétitionnaire, la caractérisation des dangers potentiels évoqués dans les avis précédemment cités ne peut être approfondie. Le choix des doses utilisées dans les études toxicologiques, non argumenté par le pétitionnaire, ne permet pas d'établir des doses sans effet et des limites de sécurité pour la taurine et la D-glucuronolactone. Il est impossible en conséquence, sur la base des données disponibles, d'établir de relation effet-dose permettant de caractériser le risque pour l'Homme

dans les conditions de consommation préconisées, ni *a fortiori* d'indiquer une probabilité de survenue d'effets néfastes.

D-Glucuronolactone

Les altérations histologiques rénales observées dans l'étude à 90 jours chez le rat ont été évoquées dans les avis précédents de l'Afssa.

Si cet effet ne permet pas d'affirmer l'existence d'un effet néphrotoxique avéré de la substance, les éléments produits ne permettent pas d'écarter de manière indiscutable la possibilité d'un tel effet. Ainsi, l'hypothèse initiale avancée par le pétitionnaire d'un effet irritant local dû à des calculs ou des dépôts minéraux, secondaires à une augmentation de la concentration urinaire en D-glucuronolactone et/ou de ses métabolites, n'est pas clairement établie au vu des arguments fournis. Un éventuel effet infectieux n'a fait l'objet d'aucune investigation lors de l'étude ; enfin l'argumentation du pétitionnaire selon laquelle la souche de rat n'est pas pertinente pour l'étude réalisée ne permet pas, sans étude complémentaire, de lever l'interrogation liée à l'observation expérimentale.

Taurine

Les anomalies du comportement observées, l'hyperactivité et l'effet locomoteur évoqués dans les avis précédents constituent des signaux d'alerte de neurotoxicité dont la portée nécessite d'être prise en considération. Les biais méthodologiques de l'expérimentation, avancés par le pétitionnaire n'ocultent pas pour autant les effets observés (automutilation notamment).

Considérant les effets délétères recueillis chez l'Homme :

Il est à noter que la boisson combine plusieurs agents susceptibles de générer des troubles neuropsychiques : caféine, taurine (qui a été associée aux crises psychotiques par Fekkes *et al.* (1994)), inositol (Atack, 1996).

En dépit de l'interdiction de commercialisation en France, des informations ont été recueillies par les Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) français, concernant des notifications documentées montrant une relation établie avec la consommation de la boisson chez 9 sujets. La symptomatologie présentée par ces sujets était : agitation, tachycardie et troubles digestifs. Ces observations sont à rapprocher des données expérimentales signalées plus haut. Ces signalements ne donnent que des informations sur les effets aigus du produit, les risques à long terme ne pouvant être évalués que par l'examen de données expérimentales.

L'observation d'un cas signale l'induction d'un état maniaque associé à la consommation de la boisson (Machado-Vieira *et al.*, 2001).

Considérant les apports nutritionnels :

✓ *apports en vitamines B₂, B₃, B₅, B₆ et B₁₂*

Il est sans intérêt nutritionnel de proposer des doses élevées de ces vitamines à des sujets en situation d'activité physique ou mentale intense (ANC 2001).

✓ *apports en caféine*

Les effets indésirables liés à une forte consommation de caféine ont été évoqués dans les avis précédents, avec notamment la publication d'Ogawa et Ueki (2003) montrant une aggravation des syndromes maniaco-dépressifs saisonniers suite à la forte consommation de caféine.

La recommandation du CSAH du 21 janvier 1999 ainsi que des analyses récentes (Bech *et al.*, 2005 ; Cnattingius *et al.*, 2000 ; Matijasevich *et al.*, 2006 ; Sata *et al.*, 2005) conduisant à préconiser une modération de la consommation de caféine par la femme enceinte, en dessous de 300 mg par jour, doivent inciter à prendre en compte la grande variabilité inter-individuelle du métabolisme de la caféine (Grosso et Bracken, 2005 ; Sata *et al.*, 2005). De plus, la consommation de cette boisson à forte teneur en caféine peut venir s'ajouter à la consommation spontanée de caféine estimée de l'ordre de 200 mg par jour aux Etats-unis et dans la communauté européenne (Frary *et al.*, 2005).

Considérant les effets cardiovasculaires :

A l'effort, une augmentation du volume d'éjection systolique (VES) a été observée après consommation du produit dans la période de récupération après exercice (Baum et Weiss, 2001). Cette augmentation du débit cardiaque par augmentation du VES - par simple stimulation, et indépendamment d'une réponse adaptative à l'entraînement - est préoccupante sur le risque en situation d'exercice. En outre, en l'absence de renseignements complémentaires, cet effet pourrait amplifier la situation bien décrite chez certains individus pour qui l'ingestion de caféine peut entraîner des pressions artérielles trop élevées aux charges maximales d'effort (Sung *et al.*, 1990).

Considérant l'interaction du produit avec l'alcool :

L'association du mélange caféine-aurine-D-glucuronolactone avec l'alcool est abordée par le CSAH dans son évaluation de 2003². La consommation d'alcool en conjonction avec le produit est en effet avérée comme importante dans les pays où le produit est déjà commercialisé (Ferreira *et al.*, 2004a).

Un effet potentialisateur des effets excitants de l'alcool et une inhibition de ses effets dépressifs est évoquée (Ferreira *et al.*, 2004a). Le produit, en potentialisant les effets excitants de l'alcool et en diminuant ses effets dépressifs, diminue la perception mais pas la réalité de l'intoxication alcoolique ; une moindre perception d'intoxication alcoolique peut favoriser à la fois la consommation d'alcool et la prise inconsidérée de risque. Certaines autorités nationales (Canada, Irlande, Suède) ont émis une mise en garde de la population en préconisant de ne pas consommer le produit en association avec la consommation d'alcool, et/ou proposent que soit apposé sur le produit un avertissement pour indiquer que la consommation ne doit pas être associée à celle d'alcool.

Conclusion du CES :

En conséquence, le CES estime qu'aucun élément ne l'amène à modifier les conclusions des avis antérieurs.

Il n'est pas possible, sur la base des données disponibles et des études expérimentales réalisées, de caractériser le risque présenté par ce produit, notamment au regard des fortes doses de taurine et D-glucuronolactone par rapport aux apports alimentaires.

Par ailleurs, comme pour tout produit alimentaire, le pétitionnaire doit assurer l'innocuité de son produit pour le consommateur. Il est indiscutable que les données produites, évaluées par le CES, ne permettent pas de garantir cette innocuité dans les conditions d'emploi préconisées. Des études complémentaires sont nécessaires pour :

- lever ou confirmer les suspicions de risque néphrotoxique et neurotoxique ;
- répondre à l'incertitude scientifique sur la sécurité d'emploi de ce produit, afin d'assurer l'innocuité de la boisson pour le consommateur.

Conclusion de l'Afssa :

Compte tenu de ces éléments, l'Afssa :

- 1- **Estime que, si les études transmises par le pétitionnaire ne permettent pas, en elles-mêmes, d'apporter la démonstration irréfutable d'un risque avéré lié à la consommation de cette boisson, ces études ne permettent pas de recommander que ce produit soit remis à la consommation en l'état actuel de son évaluation ;**
- 2- **Appuie en conséquence l'analyse des experts du CES sur la nécessité de pouvoir disposer d'études complémentaires indiscutables au plan méthodologique destinées, entre autres, à lever ou à confirmer les suspicions d'effets secondaires liés aux fortes doses de taurine et de D-glucuronolactone ;**
- 3- **Souligne par ailleurs que certaines situations d'emploi effectif de la boisson (activité sportive, prise concomitante d'alcool) sont associées, selon les données de la littérature, d'une part à un risque cardio-vasculaire à l'exercice, et d'autre part à un risque de perception amoindrie des effets, par ailleurs conservés, liés à l'alcool ;**

Mots clef : caféine, acide aminé, « energy drink », comportement, cardiovasculaire.

Références bibliographiques

- AESA (2005) (Opinion expressed on 17 février 2005). Statement of the Working Group on Additives of the Scientific Panel on Food Additives, Flavours, Processing Aids and Materials in Contact with Foods on studies designed to investigate the safety in use of taurine and D-glucuronolactone in "energy" drinks.
- Afssa (2001) Avis du 27 mars 2001 relatif à l'évaluation de l'emploi de diverses substances nutritives et de caféine dans une boisson présentée comme « énergisante ».
- Afssa (2003) Avis du 5 mai 2003 relatif à l'évaluation de l'emploi de taurine, D-glucuronolactone, de diverses vitamines et de caféine (à une dose supérieure à celle actuellement admise dans les boissons) dans une boisson dite « énergétique ».
- Afssa (2006) Avis du 30 janvier 2006 relatif à l'évaluation de l'adjonction de substances autres qu'additifs technologiques dans une boisson rafraîchissante sans alcool : taurine (2g par jour), glucuronolactone (1,2 g par jour), inositol, vitamines B2 (3 mg/j), B3 (41 mg/j), B5 (10 mg/j), B6 (10 mg/j), B12 (10 micro-g/j).
- Atack, J. R. (1996) Inositol monophosphatase, the putative therapeutic target for lithium. *Brain Res Brain Res Rev* 22: 183-190.
- Baum, M., & Weiss, M. (2001) The influence of a taurine containing drink on cardiac parameters before and after exercise measured by echocardiography. *Amino Acids* 20: 75-82.
- Bech, B. H., Nohr, E. A., Vaeth, M., Henriksen, T. B., & Olsen, J. (2005) Coffee and fetal death: a cohort study with prospective data. *Am J Epidemiol* 162: 983-990.
- Cnattingius, S., Signorello, L. B., Anneren, G., Clausson, B., Ekblom, A., Ljunger, E., Blot, W. J., McLaughlin, J. K., Petersson, G., Rane, A., & Granath, F. (2000) Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. *N Engl J Med* 343: 1839-1845.
- Fekkes, D., Peplinkhuizen, L., Verheij, R., & Bruinvels, J. (1994) Abnormal plasma levels of serine, methionine, and taurine in transient acute polymorphic psychosis. *Psychiatry Res* 51: 11-18.
- Ferreira, S. E., de Mello, M. T., & Formigoni, M. L. (2004a) Can energy drinks affect the effects of alcoholic beverages? A study with users. *Rev Assoc Med Bras* 50: 48-51.
- Ferreira, S. E., de Mello, M. T., Pompeia, S., & de Souza-Formigoni, M. L. (2006) Effects of energy drink ingestion on alcohol intoxication. *Alcohol Clin Exp Res* 30: 598-605.
- Ferreira, S. E., de Mello, M. T., Rossi, M. V., & Souza-Formigoni, M. L. (2004b) Does an energy drink modify the effects of alcohol in a maximal effort test? *Alcohol Clin Exp Res* 28: 1408-1412.
- Frary, C. D., Johnson, R. K., & Wang, M. Q. (2005) Food sources and intakes of caffeine in the diets of persons in the United States. *J Am Diet Assoc* 105: 110-113.
- Grosso, L. M., & Bracken, M. B. (2005) Caffeine metabolism, genetics, and perinatal outcomes: a review of exposure assessment considerations during pregnancy. *Ann Epidemiol* 15: 460-466.
- Laidlaw, S. A., Grosvenor, M., & Kopple, J. D. (1990) The taurine content of common foodstuffs. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 14: 183-188.
- Machado-Vieira, R., Viale, C. I., & Kapczinski, F. (2001) Mania associated with an energy drink: the possible role of caffeine, taurine, and inositol. *Can J Psychiatry* 46: 454-455.
- Matijasevich, A., Barros, F. C., Santos, I. S., & Yemini, A. (2006) Maternal caffeine consumption and fetal death: a case-control study in Uruguay. *Paediatr Perinat Epidemiol* 20: 100-109.
- Ogawa, N., & Ueki, H. (2003) Secondary mania caused by caffeine. *Gen Hosp Psychiatry* 25: 138-139.
- Riesenhuber, A., Boehm, M., Posch, M., & Aufricht, C. (2006) Diuretic potential of energy drinks. *Amino Acids* 31: 81-83.
- Sata, F., Yamada, H., Suzuki, K., Saijo, Y., Kato, E. H., Morikawa, M., Minakami, H., & Kishi, R. (2005) Caffeine intake, CYP1A2 polymorphism and the risk of recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod* 11: 357-360.
- Sung, B. H., Lovallo, W. R., Pincomb, G. A., & Wilson, M. F. (1990) Effects of caffeine on blood pressure response during exercise in normotensive healthy young men. *Am J Cardiol* 65: 909-913.
- SCF (1999) (Opinion expressed on 21 January 1999). Opinion on Caffeine, Taurine and D-Glucuronolactone as constituents of so-called "energy" drinks.
- SCF (2003) (Opinion expressed on 5 March 2003). Opinion on additional information on "energy" drinks ».

Pascale BRIAND

27-31, avenue
du Général Leclerc
BP 19, 94701
Maisons-Alfort cedex
Tel 01 49 77 13 50
Fax 01 49 77 26 13
www.afssa.fr

REPUBLIQUE
FRANÇAISE