



AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9274

Innocuité de l'acide alpha-lipoïque dans les compléments alimentaires

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides an expert opinion of the safety of placing dietary supplements with alpha-lipoic acid on the market for the general population.

The Superior Health Council recommends to consider alpha-lipoic acid as a drug and not as a dietary supplement (ingredient).

Version validée par le Collège de
4 juin 2015¹

I INTRODUCTION ET QUESTION

Le SPF (Service Public Fédéral) Santé Publique interpelle le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) en date du 23 février 2015 suite à la réception par ses services d'une déclaration d'effets secondaires qui pourraient être liés à la prise d'un complément alimentaire. Celui-ci contient comme constituant actif de l'acide lipoïque à une dose de 600 mg par comprimé. Suite à la constatation que plusieurs centaines de produits notifiés comme compléments alimentaires en Belgique contiennent cette substance, le SPF Santé publique demande au CSS de se prononcer sur la sécurité de l'utilisation d'acide lipoïque dans les compléments alimentaires.

II CONCLUSION et RECOMMANDATIONS

Etant donné le statut de médicament destiné au traitement des polyneuropathies diabétiques conféré dans certains pays à l'acide lipoïque et compte tenu de la présence de contre-indications et d'effets secondaires possibles pour un traitement à base de ce produit ainsi que de la non acceptation par les Autorités Européennes de très nombreuses allégations relatives aux compléments alimentaires à base de cet ingrédient, le CSS recommande le passage sous statut de médicament de toute préparation contenant de l'acide lipoïque (et dès lors son refus dans le cadre d'une notification comme complément alimentaire). Il devrait être utilisé sur avis médical et son administration devrait se faire sous suivi médical étant donné les risques liés à son utilisation, notamment chez des patients diabétiques.

Compétences de santé en Belgique

¹ Le Conseil se réserve le droit de pouvoir apporter, à tout moment, des corrections typographiques mineures à ce document. Par contre, les corrections de sens sont d'office reprises dans un erratum et donnent lieu à une nouvelle version de l'avis.

En cette période de transition des compétences de santé en Belgique, ces recommandations s'adressent principalement, à l'Autorité fédérale, au travers des réglementations nationales pour les normes des compléments alimentaires (SPF DG4) et pour les médicaments via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé.

Mots clés et MeSH *descriptor terms*²

MeSH terms*	Keywords	Steutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
« Food supplement »	Food supplement	Voedingssupplement	Complément alimentaire	Nahrungsergänzungsmittel
« Food safety »	Food safety	Voedselveiligheid	Innocuité alimentaire	Lebensmittelsicherheit
« Nutritional requirements »	Nutritional requirements	Voedingsbehoefte	Besoins nutritionnels	Ernährungsanforderungen
« Nutrition policy »	Nutrition policy	Voedingsbeleid	Politique nutritionnelle	Ernährungspolitik
« Legislation, Food »	Legislation, Food	Wetgeving, voedsel	Législation, nutrition	Gesetzgebung
"Alpha-lipoic acid"	Alpha-lipoic acid	Alfa-liponzuur	d'acide alpha-lipoïque	
"Diabetic neuropathies"	Diabetic neuropathies	Diabetische neuropathie	Neuropathie diabétique	

MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM (National Library of Medicine) controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

III METHODOLOGIE

Après analyse de la demande, le Collège et président du domaine NASSA (Nutrition, Alimentation et Santé y compris Sécurité Alimentaire) ont identifié les expertises nécessaires. Sur cette base, l'évaluation du dossier a été confiée au groupe de travail permanent NASSA, au sein duquel des expertises reprises dans le tableau du point VI étaient représentées. Les experts de ce groupe ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

L'avis est basé sur une revue de la littérature scientifique pertinente publiée à la fois dans des journaux scientifiques et des rapports d'organisations nationales et internationales (EFSA, 2011) compétentes en la matière (*peer-reviewed*), ainsi que sur l'opinion des experts.

Après approbation de l'avis par le groupe de travail permanent en charge du domaine NASSA, le Collège a validé l'avis en dernier ressort.

² Le Conseil tient à préciser que les termes MeSH et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition aisés du scope de l'avis. Pour de plus amples informations, voir le chapitre « méthodologie ».

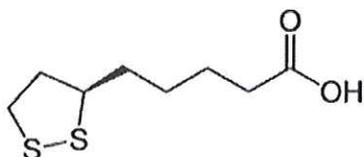
IV ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

CSS	Conseil Supérieur de la Santé
EFSA	European Food Safety Authority
NASSA	Nutrition, Alimentation et Santé y compris Sécurité Alimentaire
SPF	Service Public Fédéral

1 Une substance naturelle, à la fois aliment et médicament

L'acide lipoïque, aussi connu sous le nom d'acide alpha-lipoïque et d'acide thioctique, est un composé organo-soufré dérivé de l'acide octanoïque. Il contient deux atomes de soufre (en C6 et en C8) reliés sous forme de pont disulfure :



L'atome de carbone en 6 est chiral et la molécule est donc composée de deux isomères : R (+) et S (-). On peut le trouver sous forme d'isomère pur (R ou S) ou de mélange racémique (R/S). Il peut également exister sous forme réduite, appelée acide dihydrolipoïque (ses deux fonctions thiol étant dans ce cas, libres).

L'acide lipoïque se retrouve naturellement dans le corps humain, notamment dans les mitochondries où il agit comme co-enzyme de plusieurs enzymes dont la pyruvate deshydrogénase et de l'alpha-cétoglutarate deshydrogénase. Il peut également être synthétisé par le corps humain en petite quantité à partir d'acides gras et de cystéine mais ses sources principales sont d'origine alimentaire. Un grand nombre d'effets biologiques qu'on lui attribue sont dues aux propriétés de son couple rédox (thiols/disulfure) faisant notamment de lui un « antioxydant », après conversion en acide dihydrolipoïque.

L'acide lipoïque est fourni à l'organisme humain à partir d'aliments d'origine animale (viande rouge, foie, cœur et reins) ou végétale (épinards, brocoli, tomates, choux de Bruxelles, pommes de terre, pois et riz). Sa biodisponibilité est variable ; pour les formes chimiques pures en solution aqueuse, elle a été estimée inférieure à 40 %. Elle est fortement réduite en présence d'aliments, ce qui fait en sorte qu'on conseille de prendre la molécule en dehors des repas. La quantité d'acide lipoïque retrouvée dans les compléments alimentaires (de 200 à 600 mg) serait d'environ 1.000 fois plus élevée que la quantité habituellement fournie par l'alimentation (Goraca *et al.*, 2011).

Ses potentialités antioxydantes ont été largement mises en avant et sous-tendues par de multiples propriétés faisant partie de la panoplie classique des antioxydants. Par ailleurs, une série de propriétés potentiellement intéressantes pour la santé humaine ont été décrites pour cette substance (Petersen Shay *et al.*, 2009) dont certaines dépassent les simples potentialités d'un antioxydant. Sa relative innocuité a fait en sorte que l'acide lipoïque devienne un constituant répandu de préparations de style « compléments alimentaires » pour lesquelles diverses allégations santé ont été avancées dans le cadre de l'anti-âge, du diabète (traitement

des polyneuropathies diabétiques), des maladies cardiovasculaires (athérosclérose, dysfonction endothéliale), de l'hypertension ou de l'inflammation (anti-inflammatoire - Petersen Shay *et al.*, 2009). On évoque aussi des propriétés hépatotropes (alcoolisme, intoxications par champignons ou métaux lourds) ou certaines applications chez les sidéens.

2 Formes commerciales

L'acide lipoïque est vendu en capsules et en comprimés surtout dans les magasins d'aliments naturels et sur internet. La dose habituellement recommandée est de 300 à 600 mg/jour. En Belgique, 260 produits notifiés comme compléments alimentaires contiennent de l'acide lipoïque en quantité variable (selon le SPF Santé Publique).

Le produit est également enregistré comme médicament en Allemagne (Alpha-Liponsäure Sandoz 600 mg Filmtabletten) et indiqué à la dose de 600 mg/j dans le traitement de la neuropathie diabétique. Il s'agit là d'une indication qui a fait l'objet de plusieurs études cliniques qui, selon une méta-analyse publiée en 2004, seraient concluantes (Ziegler *et al.*, 2004), du moins lorsque le produit est administré en injection intraveineuse. Par voie orale, l'efficacité demande toujours à être confirmée. La notice du produit donné par voie orale (copie fournie par le SPF Santé Publique) contient la description des effets secondaires possibles et des contre-indications. Pour ce genre de traitement, il est recommandé de suivre attentivement la glycémie du sujet (notamment dans le cadre de l'administration d'hypoglycémifiants), de ne pas délivrer le médicament aux enfants, aux femmes enceintes et allaitantes ainsi qu'aux insuffisants hépatiques et rénaux, et de surveiller le fer sanguin. La reconnaissance de ce traitement par une instance européenne de santé en fait donc bien un médicament et place en conséquence tous les compléments alimentaires de même composition sous le statut de médicament par « fonction ».

3 Allégations de santé et effets secondaires

Les autorités de santé européennes (EFSA, *European Food Safety Authority*) se sont prononcées en 2011 sur certaines allégations santé des compléments alimentaires contenant de l'acide alpha-lipoïque. Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits ne peuvent **PAS** prétendre aux allégations suivantes :

- Protéger les lipides sanguins contre les dommages oxydatifs ;
- Maintenir des concentrations sanguines normales en cholestérol ;
- Augmenter la bêta-oxydation des acides gras ;
- Maintenir normales les concentrations sanguines en glucose ;
- Régénérer les gènes (etc.) ;
- Protéger le système nerveux ;
- Augmenter la sensibilité à l'insuline.

Ces revendications sont donc interdites pour les produits contenant de l'acide alpha-lipoïque <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1474.htm> ;
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2202.htm>.

Décrits dans la littérature scientifique, les effets secondaires de l'acide lipoïque ont été répertoriés par diverses autorités de santé et repris dans des répertoires comme

.be

« Micromedex » (<http://micromedex.com>). Celui-ci donne le profil de sécurité de l'acide lipoïque (*Drug details* MICROMEDEX® : consulté le 30/03/2015). Le Vidal en fait également une description plus sommaire (<http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/acide-alpha-lipoique-thioctique.html>).

Les effets secondaires tels que constatés en Belgique chez un patient atteint de neuropathie diabétique et rapportés au SPF Santé Publique (indigestion, sensibilité accrue et pincements douloureux dans les mains) pourraient correspondre à une aggravation temporaire de la neuropathie en début de traitement tels que signalée dans le Micromedex. Nausées et vomissements sont également des effets secondaires signalés.

4 Conclusions et recommandations

Etant donné le statut de médicament destiné au traitement des polyneuropathies diabétiques conféré dans certains pays à l'acide lipoïque et compte tenu de la présence de contre-indications et d'effets secondaires possibles pour un traitement à base de ce produit ainsi que de la non acceptation par les Autorités Européennes de très nombreuses allégations relatives aux compléments alimentaires à base de cet ingrédient, le CSS recommande le passage sous statut de médicament de toute préparation contenant de l'acide lipoïque (et dès lors son refus dans le cadre d'une notification comme complément alimentaire). Il devrait être utilisé sur avis médical et son administration devrait se faire sous suivi médical étant donné les risques liés à son utilisation, notamment chez des patients diabétiques.

5 Perspectives pour la recherche

Dans le cadre actuel des connaissances scientifiques, il n'est pas possible d'attribuer à ce composé des propriétés comparables à celles d'un nutriment essentiel. Il est produit par l'organisme en quantités suffisantes et aucune maladie de carence spécifique n'a été mise en évidence. Son utilisation comme antioxydant est possible mais son utilité n'est pas démontrée. Son effet sur la neuropathie diabétique est certes intéressant mais nécessite impérativement une approche de type « médicament ». Des essais cliniques semblent être en cours à cet égard mais les résultats ne sont pas encore disponibles.

V REFERENCES

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to alpha-lipoic acid and "protection of the nerve system" (ID 3157) and increase in insulin sensitivity (ID 3158) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2011;9(6):2202.

Goraca A, Huk-Kolega H, Piechota A, Kleniewska P, Ciejka E, Skibska B. Lipoic acid - biological activity and therapeutic potential. Pharmacol Rep 2011;63:849-58.

Petersen Shay K, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential. Biochim Biophys Acta 2009;1790:1149-60.

Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004;21:114-21.

VI COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La composition du Bureau et du Collège ainsi que la liste des experts nommés par arrêté royal se trouvent sur le site Internet du CSS (page : [composition et fonctionnement](#)).

Tous les experts ont participé à *titre personnel* au groupe de travail. Leurs déclarations générales d'intérêts ainsi que celles des membres du Bureau et du Collège sont consultables sur le site Internet du CSS (page : [conflits d'intérêts](#)).

Le groupe de travail permanent en charge du domaine NASSA a approuvé l'avis. Le groupe de travail permanent a été présidé par **Guy MAGHUIN-ROGISTER** et le secrétariat scientifique a été assuré par Anouck WITTERS.

DE HENAUW Stefaan	Public health nutrition	UGent
DELZENNE Nathalie	Toxicologie nutrition	UCL
FONDU Michel	Chimie, additifs, contaminants	ULB
GOYENS Philippe	Pédiatrie, métabolisme	ULB
KOLANOWSKI Jaroslaw	Physiologie et physiopathologie de l'alimentation ; physiopathologie de l'obésité, du syndrome métabolique et du diabète de type 2	UCL
MAGHUIN-ROGISTER Guy	Analyse des denrées alimentaires	ULg
MAINDIAUX Véronique	Nutrition et diététique	Institut Paul Lambin
NEVE Jean	Chimie thérapeutique et sciences nutritionnelles	ULB
PENNINCKX Michel	Endocrinologie, toxicologie, biotechnologie	ULB
RIGO Jacques	Nutrition pédiatrique	ULg
VAN DE WIELE Tom	Technologie microbiologique, contaminants	UGent
VAN LOCO Joris	Chimie, contaminants	ISP
VANHAUWAERT Erika	Diététique, alimentation et santé	UCLeuven-Limburg
NEVE Jean	chimie thérapeutique et sciences nutritionnelles	ULB

Les administrations et/ou les Cabinets ministériels suivants ont été entendus :

DOUGHAN Laurence	Normes politique nutritionnelle et de sécurité alimentaire	SPF SPSCAE, DG 4
-------------------------	--	------------------

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

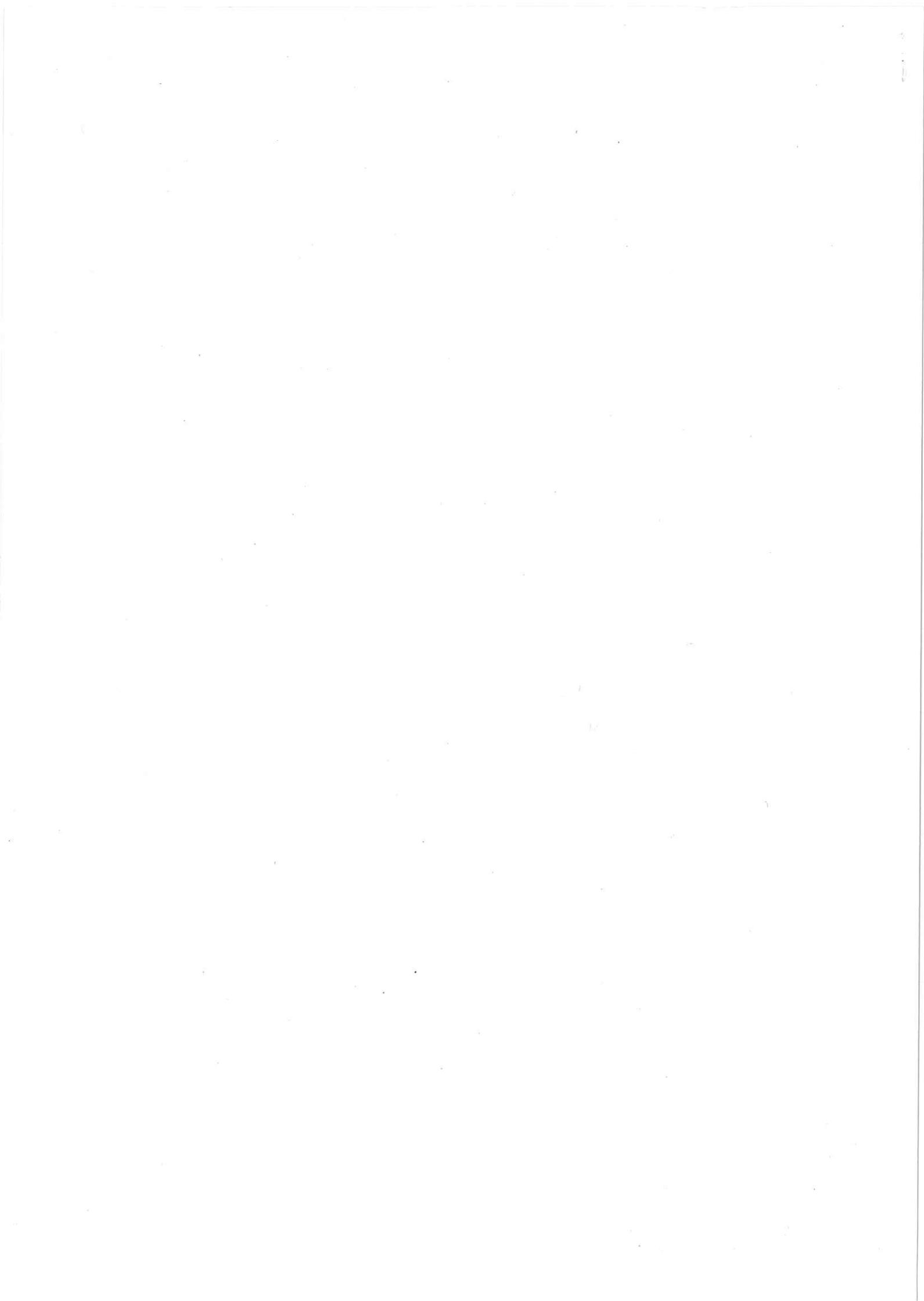
Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'Environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 40 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.belgium.be.





Conseil Supérieur de la Santé

VOTRE LETTRE DU 23-02-2015

VOS RÉF. 239298/L200/KDW

NOS RÉF. CSS 9274

DATE 05-06-2015

ANNEXE(S) 1 DOCUMENT

CONTACT Anouck Witters

TÉL. 02 524 91 81

FAX 02 524 91 55

E-MAIL anouck.witters@sante.belgique.be

SPF de la Santé Publique

À mr. Carl Berthot

DG 4

Eurostation – 07 D 325

OBJET AVIS N° 9274: Innocuité de l'acide alpha-lipoïque dans les compléments alimentaires.

Cher monsieur Berthot

En réponse à votre demande du 23 février 2015, j'ai l'honneur de vous transmettre l'avis N° 9274: « Innocuité de l'acide alpha-lipoïque dans les compléments alimentaires ».

Etant donné le statut de médicament destiné au traitement des polyneuropathies diabétiques conféré dans certains pays à l'acide lipoïque et compte tenu de la présence de contre-indications et d'effets secondaires possibles pour un traitement à base de ce produit ainsi que de la non acceptation par les Autorités Européennes de très nombreuses allégations relatives aux compléments alimentaires à base de cet ingrédient, le CSS recommande le passage sous statut de médicament de toute préparation contenant de l'acide lipoïque (et dès lors son refus dans le cadre d'une notification comme complément alimentaire). Il devrait être utilisé sur avis médical et son administration devrait se faire sous suivi médical étant donné les risques liés à son utilisation, notamment chez des patients diabétiques.

Cet avis est sous embargo. Il ne peut être transmis qu'à la firme concernée jusqu'à publication sur notre site internet.

Nous serions très intéressés de connaître le suivi donné à notre avis.

Veuillez agréer, cher monsieur Berthot, l'assurance de mes sentiments distingués.

Le coordinateur,

André PAUWELS
Conseiller général

