

[Advanced Search](#)**EFSA JOURNAL** 

+ PHOSPHORE (PHOSPHATE)

5A

Sels d'acide orotique comme sources d'acide orotique et de différents minéraux ajoutés à des fins nutritionnelles à des compléments alimentaires

doi:10.2903/j.efsa.2009.1187

EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS)**Panel Members****Acknowledgment****Type:** Opinion of the Scientific Committee/Scientific Panel**Question number:** EFSA-Q-2005-135 , EFSA-Q-2005-139 , EFSA-Q-2005-148 , EFSA-Q-2005-163 , EFSA-Q-2006-232 , EFSA-Q-2006-233 , EFSA-Q-2006-234 , EFSA-Q-2006-235 , EFSA-Q-2006-236 , EFSA-Q-2006-237 , EFSA-Q-2006-238 , EFSA-Q-2006-239 , EFSA-Q-2006-240 , EFSA-Q-2006-241 , EFSA-Q-2006-242 , EFSA-Q-2006-243 , EFSA-Q-2006-244 , EFSA-Q-2006-245 , EFSA-Q-2006-246 , EFSA-Q-2006-247 , EFSA-Q-2006-248 , EFSA-Q-2006-251**Adopted:** 07 July 2009**Published:** 28 July 2009**Abstract**

No abstract available

Summary**Résumé**

Suite à une demande de la Commission européenne à l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), le groupe scientifique sur les additifs alimentaires et les sources de nutriments ajoutés aux aliments (groupe ANS) a été invité à émettre un avis scientifique sur l'innocuité de l'orotate de magnésium, l'orotate de zinc, l'orotate de calcium, l'orotate de chrome, l'orotate de cuivre, l'orotate de fer, l'orotate de manganèse, l'orotate de potassium, l'orotate de sodium et l'orotate de choline ajoutés à des fins nutritionnelles comme sources de magnésium, zinc, calcium, chrome, cuivre, fer, manganèse, potassium, sodium et choline dans des compléments alimentaires, ainsi que sur la biodisponibilité de ces cations

provenant de ces sources.

Le présent avis porte sur l'innocuité de l'orotate comme source des dix cations mentionnés ci-dessus et sur la biodisponibilité des cations nutritifs provenant de ces sources destinés à être utilisés dans des compléments alimentaires. La sécurité des cations nutritifs eux-mêmes, en termes de quantités pouvant être ingérées, n'entre pas dans les attributions de ce groupe.

L'acide orotique est un intermédiaire dans la biosynthèse des pyrimidines, nécessaire à la synthèse de l'ADN et de l'ARN. Il a dans un premier temps été introduit comme vitamine, appelée vitamine B13, mais son caractère essentiel n'a pas été démontré.

L'acide orotique se trouve principalement dans le lait des ruminants, les plus grandes quantités de cet acide étant retrouvées chez les animaux présentant un déficit en arginine et un déficit de l'activité de l'uridine-5'-monophosphate. Dans le lait de vache, des quantités de l'ordre de 20-100 mg/L sont observées. Des quantités un peu plus élevées sont observées dans le lait de chèvre et le lait de brebis. L'acide orotique a également été détecté dans les laits maternisés destinés aux nourrissons, dans des proportions de l'ordre de 15-118 mg/L, proportions qui reflètent celles observées dans le lait de vache.

Aucun niveau d'utilisation n'est fourni pour l'orotate de sodium ou l'orotate de choline. En ce qui concerne les autres sources d'orotate, des différences importantes existent au niveau des doses journalières proposées par le demandeur : 1,8 à 6206 mg/jour. Des taux d'exposition plus élevés à l'orotate à partir d'une source d'orotate seraient le résultat des utilisations proposées pour l'orotate de calcium et l'orotate de magnésium, fournissant une quantité de 800 mg de calcium/jour (équivalents à 6,2 g d'orotate ou à environ 100 mg/kg de poids corporel/jour) et de 250 mg de magnésium/jour (équivalents à 3,2 g d'orotate/jour ou à 53 mg/kg de poids corporel/jour). Pour les consommateurs qui ingéreraient plusieurs nutriments ayant pour source des orotates, l'exposition combinée totale attendue s'élèverait à plus de 11 g/jour.

L'acide orotique est synthétisé *in situ* à partir du carbamoyl-phosphate et d'acide aspartique par voie de l'acide dihydro-orotique. L'acide orotique est ensuite transformé en orotidine-5'-phosphate, puis en uridine-5'-monophosphate. Lorsque la capacité à détoxifier la charge en ammoniac présente pour la synthèse de l'urée est insuffisante, le carbamoyl-phosphate quitte les mitochondries et entre dans la voie des pyrimidines, où la biosynthèse de l'acide orotique est stimulée.

L'excrétion de l'acide orotique augmente dans les urines. La synthèse de l'acide orotique est anormalement élevée en cas de déficits héréditaires en enzymes du cycle de l'urée ou en uridine monophosphate synthase.

Peu de documents concernant la biodisponibilité des sels minéraux d'acide orotique ont été soumis, mais une étude révèle que la biodisponibilité du zinc provenant de l'orotate de zinc est comparable à celle du zinc provenant d'une autre source organique, ou d'un sel inorganique. Le groupe conclut que cela sera probablement également le cas pour la biodisponibilité des cations provenant des autres sels d'orotate, pour lesquels aucune documentation n'a été fournie.

Les pétitionnaires n'ont soumis que peu de données relatives à la toxicité de l'acide orotique et aucune relative à celle des sels. L'acide orotique présente une faible toxicité aiguë. L'administration répétée de doses d'acide orotique provoque un foie gras chez le rat, mais pas chez les autres espèces étudiées. Aucune donnée relative à la toxicité sur la reproduction et le développement n'a été soumise, et seules des données non pertinentes ont été soumises pour la génotoxicité.

Plusieurs études ont montré que l'administration répétée de doses d'acide orotique au rat et à certaines autres espèces favorisait la formation de tumeurs amorcées par différentes substances cancérigènes connues. La concentration habituelle favorisant le développement de tumeurs était de 1 % dans l'alimentation, mais des concentrations de 0,5 et 0,2 % dans l'alimentation ont également montré qu'elles pouvaient favoriser le développement de tumeurs, alors qu'une concentration de 0,1 % dans l'alimentation n'a pas eu d'effet au cours de la période de l'étude (jusqu'à 20 semaines). Une dose sans effet indésirable observé (NOAEL - No Observed Adverse Effect Level) peut ainsi être fixée à 50 mg/kg de poids corporel/jour, tandis que la dose inférieure induisant un effet nocif observé (LOAEL - Lowest Observed Effect Level) est, elle, fixée à 100 mg/kg de poids corporel/jour.

Dans une étude à long terme, portant sur l'alimentation des rats, l'ingestion de 1 % d'acide orotique dans l'alimentation, sans aucune amorce préalable de tumeur, a augmenté la fréquence des tumeurs, probablement en raison d'un effet favorisant de l'acide orotique sur la modification des cellules survenant spontanément et/ou induite par l'alimentation.

Le groupe considère qu'il n'est pas pertinent de conclure que l'association du chrome et d'un élément favorisant les tumeurs est sans danger, car la génotoxicité du chrome n'est pas claire.

Le groupe conclut que compte tenu du fait que l'acide orotique favorise les

tumeurs, comme cela a été observé au cours des expérimentations animales, compte tenu de la faible marge de sécurité qui existe pour cet effet à partir d'une exposition prévisible, et compte tenu de l'absence d'études pertinentes sur la génotoxicité et sur le développement, l'utilisation de l'orotate comme source des huit autres minéraux et de la choline aux niveaux d'utilisation proposés est source d'inquiétude sur le plan de la sécurité.

Keywords

Orotic acid, orotate, magnesium orotate, zinc orotate, calcium orotate, chromium orotate, copper orotate, iron orotate, manganese orotate, potassium orotate, sodium orotate, choline orotate; CAS Registry Numbers: 65-86-1; 73-97-2; 22454-86-0; 94333-35-4; 61573-60-2; 85187-45-7; 34717-03-8; 94333-38-7; 24598-73-0; 154-85-8; 60388-02-5; 68399-76-8; 24381-49-5