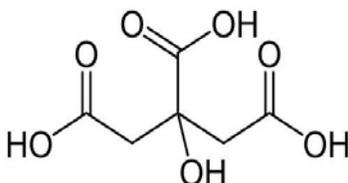


1. Acide citrique

1.1 Généralités

L'acide citrique (acide faible) est un acide tricarboxylique α -hydroxylé de formule brute $C_6H_8O_7$ et de poids moléculaire 192 g/mol.



Cet acide est aussi appelé :

- E330 (dénomination additif alimentaire)
- Acide 2-hydroxy propane-1,2,3-tri carboxylique
- acide 3-carboxy-3-hydroxypentanedioïque
- acide hydroxy-2-propane 1-2-3 tricarboxylique

Sous sa forme anhydre, l'acide citrique est composé de cristaux incolores alors que sous sa forme monohydratée, les cristaux sont blancs.

L'acide citrique joue un rôle important en biochimie comme métabolite du cycle de Krebs, une voie métabolique majeure chez tous les organismes aérobies. Il complète la dégradation du pyruvate formé à partir du glucose par la glycolyse, libérant ainsi le dioxyde de carbone et quatre autres atomes d'hydrogène qui sont pris en charge par des molécules de transport d'électrons. Ainsi, chez l'homme, environ 2 kg d'acide citrique sont formés et métabolisés tous les jours. Cette voie physiologique est très développée et capable de traiter des quantités très élevées d'acide citrique dans la mesure où elle se produit à de faibles concentrations.

1.2 Utilisation

L'acide citrique (anhydre ou monohydraté) est largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique et l'industrie agroalimentaire. Son utilisation principale est liée à sa capacité à ajuster le pH des solutions. L'acide citrique monohydraté est utilisé dans la préparation de granulés effervescents alors que l'acide citrique anhydre est communément utilisé dans la préparation de comprimés effervescents. Dans les produits alimentaires, l'acide citrique est utilisé comme exhausteur de goût et acidifiant dans les boissons gazeuses.

De façon plus générale et ce quel que soit le secteur industriel, l'acide citrique est donc un agent acidifiant, un antioxydant, un agent tampon, un agent chélatant et un exhausteur de goût. Les diverses utilisations possibles en font donc une substance à laquelle nous sommes quotidiennement exposés.

Après extraction des données de la base du médicament, l'acide citrique est présent en tant qu'excipient dans **plus de 200 spécialités pharmaceutiques commercialisées ayant obtenues une AMM** (Autorisation de Mise sur le Marché) nationale. Les teneurs en acide citrique par unité dans les spécialités pharmaceutiques indiquées s'échelonnent entre 0.015-4300 mg.

1.3 Quels sont les risques ?

L'irritation, en particulier des yeux, mais aussi des voies respiratoires et de la peau, est le principal effet toxicologique observé après exposition à des fumées d'acide citrique.

L'érosion des dents par la dissolution de l'émail due à l'effet acide citrique contenu dans les solutions aqueuses (ex soda) a été signalée comme une conséquence possible de la surexposition à long terme à l'acide citrique.

L'acide citrique est un agent chélatant puissant et il a été démontré que l'acide citrique peut réduire la biodisponibilité du fer et du calcium.

Sur la base de plusieurs études toxicologiques réalisées chez l'animal, l'acide citrique n'est pas suspecté d'être ni cancérigène (voie orale, dose testée 2 g/kg/j, rat) ni reprotoxique (espèces testées : rat, souris, lapin, hamster) ni tératogène (espèces testées : rat, lapin, hamster). Dans les études plus générales après administration répétées par voie orale (espèces testées : rat, souris, chien), les effets toxiques majeurs se limitent majoritairement à des changements dans la formulation sanguine et à une modification de la cinétique d'absorption / excrétion des métaux.

Les valeurs des NOAELs (No Observable Adverse Effect Levels) après administration orale, sont assez élevées comme par exemple : une NOAEL de 1200 mg / kg / j (étude de cancérogénèse chez le rat), une NOAEL de 2500 mg/kg/j (étude de toxicité reproduction chez le rat), une NOAEL de 7500 mg/kg/j (étude de toxicité reproduction chez la souris)...

De plus, l'acide citrique n'a pas montré de caractère génotoxique que ce soit après des études in vitro et in vivo (doses testées allant jusqu'à 3 g/kg).

Aucune DJA¹ (dose journalière acceptable) n'a été spécifiée pour l'acide citrique et ses sels communs par le Comité mixte FAO / OMS d'experts en additifs alimentaires ni par l'agence européenne EFSA (European Food Safety Authority).

Une « DJA non spécifiée » est l'expression employée quand **il n'est pas jugé nécessaire d'attribuer une DJA chiffrée à une substance. C'est le cas d'une substance dont les données des études toxicologiques, biochimiques et cliniques réalisées permettant de conclure que la consommation d'une substance, dans un aliment dans les proportions requises pour obtenir l'effet désiré, ne présentent pas de danger pour la santé.**

L'acide citrique est considéré comme un excipient «GRAS» (généralement reconnu comme sûr) par la FDA² sans restriction quant à la quantité d'utilisation dans les bonnes pratiques de fabrication.

Aussi, l'acide citrique est considéré comme un additif alimentaire sans restriction de la quantité utilisée dans les bonnes pratiques de fabrication.

Toutefois dans certains produits à destination des consommateurs européens, la teneur en E330 est limitée³ :

- 3000 mg/l pour les jus de fruits
- 5000 mg/l pour les nectars de fruits.

L'apport quotidien moyen d'acide citrique provenant de sources naturelles dans l'alimentation et les additifs alimentaires a été estimé à environ 40 mg / kg pour les femmes, 130 mg / kg pour les nourrissons

¹ La dose journalière admissible (DJA) (en anglais : Acceptable Daily Intake ou ADI) ou dose journalière tolérable (DJT) représente la quantité d'une substance qu'un individu moyen de 60 kg peut théoriquement ingérer quotidiennement (tous les jours), sans risque pour la santé. Elle est habituellement exprimée en mg de substance par kg de poids corporel. Le calcul de la dose journalière admissible pour l'homme est basé sur le seuil maximum de consommation au-delà duquel les premiers effets toxiques sont observables. Ce seuil est aussi appelé « dose sans effet » (DSE) (ou NOAEL). La DSE est déterminée par les expérimentations animales ou bien humaines. On obtient alors la DJA en divisant par un facteur 100 à 1 000 la DSE afin de prendre en compte les variations quand on extrapole de l'animal à l'homme. Ce coefficient de sécurité varie suivant la classification de la substance active, par exemple il est de 100 pour les composés non cancérigènes.

² <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=184.1033>

³ https://webgate.ec.europa.eu/foods_system/main/?event=substance.view&identifiant=119

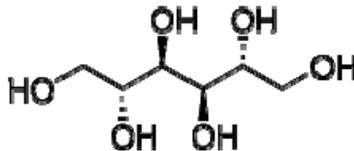
et 400 mg / kg pour les individus sur les régimes amaigrissants; l'apport quotidien maximal atteint un taux de 500 mg/kg⁴. Pour une femme de 50 kg, l'apport quotidien moyen est donc estimé à 2000 mg et à 25 000 mg (soit 2-25 g) pour un apport quotidien maximal.

S'agissant de la spécialité Levothyrox 150 microgrammes, comprimé sécable, la teneur en acide citrique anhydre est de 0.85 mg, cet apport est 2300 fois plus faible que l'apport quotidien moyen d'acide citrique provenant de sources naturelles dans l'alimentation et les additifs alimentaires (rapporté à une femme de 50 kg). De plus en comparant avec la teneur en acide citrique qui peut atteindre 4300 mg / unité dans certaines spécialités pharmaceutiques, on peut considérer que les quantités d'acide citrique présentes dans la spécialité Levothyrox 150 µg ne sont pas de nature à entraîner une toxicité pour le patient.

2. D-mannitol

2.1 Généralités

Le mannitol est un polyol (« sucre-alcool ») de formule brute C₆H₁₄O₆) et d'un poids moléculaire de 182 g/mol. C'est un produit similaire au xylitol ou au sorbitol.



Le mannitol est aussi appelé :

- E421 (dénomination additif alimentaire)
- 1, 2, 3, 4, 5,6-hexanehexol
- Hexane-1,2,3,4,5,6-hexol.

Le mannitol est un solide cristallin de couleur blanche, inodore et de goût sucré.

Le D-mannitol est largement répandu dans la nature dans les plantes, les champignons, les algues et chez certaines bactéries.

Au niveau de l'organisme, le mannitol est déshydrogéné en fructose puis métabolisé selon le cycle de la glycolyse.

2.2 Utilisation

Le mannitol est largement utilisé dans les formulations pharmaceutiques et les produits alimentaires.

Dans les préparations pharmaceutiques, il est principalement utilisé comme diluant (10 à 90% masse / masse) dans des formulations de comprimés, où il présente une valeur particulière car il n'est pas hygroscopique et peut donc être utilisé avec des ingrédients actifs sensibles à l'humidité. Il est également utilisé comme diluant dans des formes orales à dispersion rapide.

Le mannitol peut aussi être utilisé pour empêcher l'épaississement dans des suspensions aqueuses d'antiacide d'hydroxyde d'aluminium (<7% masse / volume). Il a également été utilisé comme plastifiant dans des capsules de gélatine molle, en tant que composant des formulations de comprimés à libération prolongée, en tant que support dans des inhalateurs de poudre sèche et en tant que diluant dans des formes posologiques orales rapidement dispersantes.

⁴ OECD SIDS Citric acid

Cette substance est utilisée comme édulcorant naturel, agent de cohésion et excipient. Le mannitol est un édulcorant naturel qui possède 0,7 fois le pouvoir sucrant du sucre ordinaire. Hormis son usage comme édulcorant, on l'utilise également souvent parce qu'il procure une meilleure structure à certains produits alimentaires et prévient leur dessèchement.

Après extraction des données de la base du médicament, le mannitol est présent en tant qu'excipient dans près de 500 spécialités pharmaceutiques commercialisées ayant obtenues une AMM nationale. Les teneurs en mannitol par unité dans les spécialités pharmaceutiques indiquées pouvant atteindre 3500 mg en tant qu'excipient.

Il est à noter que le mannitol est aussi utilisé en tant que substance active dans des spécialités pharmaceutiques comme par exemple Mannitol 10 % Maco Pharma, solution pour perfusion. Dans cet exemple 100 ml de solution contient 10 g de Mannitol, il est indiqué dans le RCP une posologie pour l'adulte de 500 ml/jour.

3.3 Quels sont les risques ?

Le D-mannitol a un taux d'absorption faible au niveau tractus intestinal ainsi son absorption après administration orale ne correspondrait qu'à 7% de la dose administrée.

Le mannitol peut être utilisé comme substance active chez l'Homme par voie parentérale pour son pouvoir osmotique mais peut avoir des effets indésirables⁵.

Sur la base de plusieurs études toxicologiques réalisées (voie orale) chez l'animal, cette substance n'est pas suspectée d'être ni cancérigène (voie orale, dose testée jusqu'à 7,5 g/kg/j chez la souris / dose testée jusqu'à 2,5 g/kg/j chez le rat) ni tératogène (espèces testées : rat, souris, hamster).

De plus, le mannitol n'a pas montré de caractère mutagène.

En tant qu'excipient, le mannitol est inscrit sur la liste des EEN (excipient à effet notoire) qui est répertoriée sur le site de l'ANSM⁶. Par voie orale une information sur la notice et l'étiquetage doit être apposée si la quantité de mannitol est supérieure à 1 g/prise ou 3 g/24 heures. A doses excessives (en moyenne plus de 10 grammes par jour), le mannitol peut avoir un effet laxatif.

Par ailleurs, le mannitol est considéré comme un excipient «GRAS» (généralement reconnu comme sûr) par la FDA⁷ avec certaines restrictions quant à la quantité d'utilisation dans certains produits⁸.

Jusqu'en 1986, le Comité mixte FAO / OMS a fixé une DJA de 50 mg/kg⁹ ce qui correspond pour un adulte de 70 kg à une consommation acceptable quotidienne de 3,5 g et respectivement 2,5g pour un adulte de 50 kg.

Depuis 1986, aucune DJA n'a été spécifiée¹⁰ par l'OMS, il est toutefois rappelé que le pouvoir laxatif du mannitol après administration de doses élevées doit être pris en compte¹¹.

⁵ Chez l'Homme, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés en tant que substance active par voie parentérale comprennent: congestion pulmonaire, déséquilibre hydro-électrolytique, une acidose, une perte d'électrolytes, sécheresse de la bouche, soif, diurèse marquée, la rétention urinaire, œdème, maux de tête, vision floue, convulsions, nausées, vomissements, rhinite, douleurs dans les bras, nécrose cutanée, thrombophlébite, des frissons, des vertiges, de l'urticaire, une déshydratation, hypotension, tachycardie, fièvre et l'angine de poitrine, comme des douleurs thoraciques.

⁶ http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf

⁷

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/?set=SCOGS&sort=Sortsubstance&order=ASC&startrow=1&type=basic&search=mannitol>

⁸ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=180.25>

⁹ <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v21je10.htm>

¹⁰ http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_1321.htm

¹¹ "The fact that high doses of mannitol exert a laxative effect in man, which is common feature of all polyols, should be taken into account when considering appropriate levels of use of polyols, alone and in combination."

S'agissant de la spécialité Levothyrox 150 microgrammes, comprimé sécable, la teneur en mannitol est de 100 mg, cet apport est 25 fois plus faible que la DJA utilisée par l'OMS jusqu'en 1986 (50 mg/kg soit 2,5 g rapporté à un individu de 50 kg). En comparant avec la quantité maximale de mannitol qui peut atteindre 3000 mg / unité dans certaines spécialités pharmaceutiques¹², on peut considérer que les quantités de mannitol présentes dans la spécialité Levothyrox 150 µg ne sont pas de nature à entraîner une toxicité pour le patient. Par ailleurs sachant que l'OMS ne spécifie plus depuis 1986 de DJA pour le mannitol, les doses journalières acceptables en mannitol sont supérieures au 50 mg/kg proposées initialement. De plus, il est à noter que la faible absorption (environ 7%) du mannitol par l'organisme engendrera un passage systémique faible de la dose ingérée et par conséquent une exposition plus faible en mannitol pour le patient.

3. Exemples de composition en mannitol/acide citrique de médicaments « grand public » vs Lévothyrox (fondée sur la posologie comparée à Levothyrox 150 µg)

- L'ASPRO 500 Effervescent, en exposition maximum journalière contient **4263 fois plus d'acide citrique et 4,6284 fois plus de mannitol** que le Lévothyrox.
- FERVEX ETAT GRIPPAL PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE ADULTES SANS SUCRE, granulé pour solution buvable en sachet édulcoré à l'aspartam, en exposition maximum journalière contient **176 fois plus d'acide citrique et 105 fois plus de mannitol** que le Lévothyrox.
- DAFALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable, en exposition maximum journalière contient **8098 fois plus d'acide citrique** que le Lévothyrox.

¹² FERVEX ETAT GRIPPAL PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE ADULTES SANS SUCRE, granulé pour solution buvable en sachet édulcoré à l'aspartam