

Maisons-Alfort, le 8 janvier 2007

## AVIS

### de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation du rapport initial établi par les autorités néerlandaises sur le dossier relatif à la demande d'autorisation de mise sur le marché de lycopène synthétique, en poudre et en suspension huileuse, comme ingrédient alimentaire

Par courrier reçu le 30 novembre 2006, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 28 novembre 2006 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgccrf) d'une demande d'évaluation du rapport établi par les autorités néerlandaises sur le dossier relatif à l'autorisation de mise sur le marché de lycopène synthétique, en poudre et suspension huileuse, comme ingrédient alimentaire.

La demande se situe dans le cadre du règlement relatif aux nouveaux aliments et nouveaux ingrédients alimentaires CE 258/ 97. Le lycopène, obtenu par synthèse, est un mélange de la forme *tout-trans*, (au minimum 65 % du composé total), et de la formes *cis* (n'excédant pas 26,5 % du composé total, parmi lesquelles la forme la plus représentée est le 5-*cis*-lycopène, 23 %). Les autres substances (pouvant atteindre jusqu'à 10,5 % du composé total) sont structurellement proches des caroténoïdes, comme la rhodopsine. Ces substances et les formes *cis* autres que le 5-*cis*-lycopène, nommées par le pétitionnaire composés associés, représentent jusqu'à 14% du total.

Le 25 juillet 2005 (saisine 2004-SA-0336), l'Afssa a publié un avis relatif à l'évaluation des risques éventuels liés à l'emploi de lycopène en tant qu'ingrédient alimentaire. Celui-ci indiquait dans sa conclusion :

- que les apports les plus élevés actuellement constatés dans la population française peuvent être estimés à 20 mg/j ;
- que l'absorption intestinale est saturable, la limite au delà de laquelle une dose additionnelle de lycopène n'augmente pas le lycopène disponible étant estimée actuellement à 20 mg ;
- que les données suggérant un effet protecteur sur le développement de pathologies telles que les cancers et les maladies cardiovasculaires ne sont pas concluantes ;
- qu'on manque d'informations sur les effets éventuellement pro-oxydants du lycopène chez l'homme (si l'on raisonne par analogie avec le bêta-carotène) ;
- que l'état actuel des connaissances, notamment en toxicologie et carcinogénicité chez l'animal, et dans le domaine de l'analyse, ne permet pas d'apprécier les risques liés à une consommation à long terme en tant qu'ingrédient alimentaire chez l'Homme et de fixer une valeur toxicologique de référence (dose journalière admissible...);
- que l'existence ou non d'une matrice lipidique et l'isomérisation géométrique en *cis* (réputée être plus abondante dans le lycopène de synthèse), affectent positivement la biodisponibilité du lycopène ;

En conséquence, l'Afssa estimait qu'il n'est pas nécessaire et utile de dépasser une consommation totale de lycopène de 20 mg/j sous la forme présente dans la matrice alimentaire naturelle et que, du fait de la biodisponibilité différente du lycopène de synthèse, celui-ci doit faire l'objet d'une évaluation spécifique prenant particulièrement en compte des données de biodisponibilité comparatives avec le lycopène des extraits de tomate.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » le 19 décembre 2006, l'Afssa rend l'avis suivant :

**Considérant la spécification du nouvel ingrédient alimentaire :**

Le lycopène est introduit dans 3 types de formulation :

- deux formulations sous forme de poudre, qui contient 10 à 12 % du lycopène de synthèse. Des antioxydants (alpha-tocophérol, ascorbyl palmitate et/ou sodium ascorbate) et un anticoagulant (le phosphate tricalcique) sont ajoutés comme additifs alimentaires.
- une formulation sous forme d'une suspension du lycopène de synthèse dans l'huile de tournesol à la teneur de 20-22%.

Des informations complémentaires produites par le pétitionnaire indiquent que le lycopène de synthèse introduit dans cette formulation contient environ 75% de *tout-trans*-lycopène et 20% de *5-cis*-lycopène.

Le lycopène de synthèse est destiné, selon le pétitionnaire, à être consommé sous forme de complément alimentaire, ou sous forme d'ingrédient incorporé dans des boissons sans alcool, des substituts de repas, des produits lactés, des céréales pour petit déjeuner, des sauces pour salade ainsi que dans des aliments destinés à des fins médicales spéciales.

*L'Afssa prend acte de cette présentation.*

**Considérant l'effet du procédé de production appliqué au nouvel ingrédient :**

Les étapes de fabrication sont décrites. Le produit subit une purification, une filtration et une dessiccation à l'azote. Cependant, il n'existe pas de données sur le déroulement des différentes étapes, sauf qu'il est indiqué que les normes GAP et HACCP sont appliquées. Les autorités néerlandaises s'en satisfont et rappellent qu'il ne doit pas persister plus de 10% de résidu de méthanol dans le produit final.

*L'Afssa n'a aucun commentaire particulier à apporter mais indique que l'élimination totale du méthanol, si elle est possible, n'est pas prouvée car le taux résiduel de méthanol n'est pas connu.*

**Considérant les teneurs en substances indésirables :**

Selon les autorités néerlandaises, les teneurs en métaux lourds (et les techniques de mesure utilisées) ne posent pas de problème particulier. Elles remarquent que l'apo-12'-lycopénil fait partie des composés mineurs (maximum : 0,19 % du total) et sont en accord avec les conclusions du pétitionnaire sur l'innocuité de ce composé sur la santé du consommateur, à condition qu'il ne se décompose pas lors du stockage, car les produits de décomposition peuvent être génotoxiques. Des compléments d'informations fournis par le pétitionnaire indiquent que l'apo-12'-lycopénil au taux de 0,19 % ne pose pas de problème de toxicité ni de mutagénicité ni de tératogénicité.

*L'Afssa évoque l'existence d'une production in vivo (chez le rat) d'apo-12'-lycopénil, résultant de la métabolisation hépatique du lycopène ingéré (Gajic et al, 2006). Une activité « oxygénase asymétrique » comparable à celle qui est à l'origine du bêta-apo-12'-caroténil serait impliquée.*

**Considérant la stabilité du nouvel ingrédient :**

La stabilité du lycopène dans les trois préparations est satisfaisante dans les conditions standard de stockage. Le rapport du *tout-trans*-lycopène sur le *cis*-lycopène en particulier reste inchangé pendant six mois, bien que la stabilité n'ait pas été testée séparément pour chaque isomère. La stabilité apparaît en revanche limitée à température et degré d'humidité élevés (deux mois). Une des formulations sous forme de poudre a été testée dans des aliments vecteurs (boisson concentrée et soda) et s'est montré stable pendant un an. Les autorités néerlandaises notent qu'il est de la responsabilité du pétitionnaire d'avertir le fabricant de l'aliment dans lequel est incorporé le NI que celui-ci présente une sensibilité à l'oxygène et à la lumière.

Les autorités néerlandaises, bien que globalement satisfaites, apportent les commentaires suivants : les coefficients de variation inter et intra-essais ne sont pas donnés ; le spectrophotomètre de masse n'est pas la meilleure technique pour estimer la quantité totale des caroténoïdes ; pour estimer la stabilité, l'isomère *trans* a un coefficient d'extinction plus élevé. Les autorités néerlandaises sont en accord avec le pétitionnaire qui assure que l'effet ne doit pas être très différent de ce qui est entraîné par la cuisson des tomates sur le lycopène naturel. Il est par ailleurs recommandé de ne pas dépasser une température de chauffage supérieure à 100 °C pour tous les aliments contenant du lycopène.

*L'Afssa partage les mêmes remarques que les autorités néerlandaises indiquant qu'aucune mention n'est faite par le pétitionnaire du devenir des sous-produits du lycopène de synthèse. Elle ajoute qu'il est préoccupant de ne pas disposer d'informations sur le devenir de l'un de ces sous-produits, l'apo-12'-lycopénil. L'Afssa estime donc qu'il serait légitime de proposer que toute élévation de température du NI au-dessus de la température ambiante soit évitée, et de veiller à*

toute élévation anormale de température du NI et des aliments dans lesquels le NI a été incorporé.

#### **Considérant l'histoire de l'organisme source**

*Ceci ne s'applique pas, le NI étant un produit de synthèse.*

#### **Considérant le niveau de consommation envisagée et l'utilisation**

Le pétitionnaire propose une incorporation limitée à 2,8-8 mg/ 100g d'aliment et des doses d'incorporation dans les compléments alimentaires limitées à 15 mg par unité (gélule). Le pétitionnaire se fonde sur l'étude de consommation réalisée aux Pays-Bas par le TNO (Organisation hollandaise Nutrition and food research) pour avancer que, avec la limite d'incorporation dans l'aliment proposée, la consommation maximale de lycopène de synthèse peut atteindre chez les jeunes enfants de 1 à 3 ans, la valeur de 2,2 mg/kg p.c./j, 15 mg/j pour les enfants âgés de 4 à 9 ans, 18 mg/j chez les adolescents et 9 mg chez les adultes (âgés de plus de 18 ans). La consommation du 95<sup>ème</sup> percentile serait de 37 mg/j chez les jeunes âgés de 10-18 ans, contre 24 mg/j chez les adultes.

Les autorités néerlandaises font remarquer que les données fournies par le pétitionnaire ne concernent que les Pays-Bas et que des informations plus larges, concernant d'autres pays de l'Union européenne, devraient être fournies. Par ailleurs, aucune donnée ne figure dans le dossier sur les apports réalisés par les aliments destinés à des fins médicales spéciales, alors que ces aliments font partie de la liste des aliments vecteurs.

Les autorités néerlandaises font également remarquer que la tendance actuelle de la consommation des boissons non alcoolisées est à la hausse chez les personnes âgées de 13-35 ans, comme l'ont souligné des informations du Health Council des Pays-Bas. En conséquence, elles recommandent d'exprimer les teneurs en lycopène par rapport à l'énergie (et non par rapport au poids de l'aliment).

Enfin, les autorités néerlandaises estiment que dans le cas d'une consommation simultanée d'aliments contenant le NI et de compléments alimentaires contenant 15 mg de lycopène de synthèse, la consommation moyenne pourrait s'élever à 41 mg chez l'adulte et 53 mg chez les 10-18 ans.

*L'Afssa estime qu'au regard des recommandations faites dans l'avis de l'Afssa du 25 juillet 2005, ces consommations potentielles s'avèrent largement trop élevées, même dans l'hypothèse de l'équivalence, en terme de biodisponibilité, des formes naturelle et synthétique de lycopène. Elle souligne que si la consommation maximale indiquée dans l'étude de simulation de consommation est celle des adolescents, elle est plus de 3 fois plus élevée pour les enfants de 1 à 3 ans si on considère l'apport par kg de poids corporel (0,7 mg contre 2,2 mg).*

#### **Considérant l'exposition antérieure au lycopène**

Le pétitionnaire fournit des informations qui concernent uniquement le lycopène naturel. Les autorités néerlandaises rappellent les sources naturelles de lycopène et les données de consommation en Europe et dans le monde. La consommation est d'environ 5mg/j dans différents pays d'Europe, bien que certaines études fassent état chez des femmes hollandaises et britanniques d'une consommation quotidienne de 1 mg environ. Dans les populations nord-américaines, l'apport moyen est d'environ 25 mg/ j, avec un apport situé à 47 mg/ j pour le 95<sup>ème</sup> percentile. Des compléments alimentaires apportant 15 à 20 mg de lycopène sont commercialisés en Europe.

Les autorités néerlandaises considèrent que le pétitionnaire a montré que le lycopène fait partie de notre alimentation habituelle, que l'apport est particulièrement élevé chez les personnes consommant beaucoup de tomates ou de produits dérivés, et que l'apport susceptible d'être réalisé par le NI (selon un scénario maximaliste) est du même ordre de grandeur que l'apport observé chez ces forts consommateurs.

Commentant les études expérimentales portant sur les effets chez l'homme du lycopène d'origine naturelle, les autorités néerlandaises font remarquer que celles-ci n'apportent aucune information détaillée permettant d'évaluer l'innocuité du lycopène naturel. Cette remarque concerne d'autant plus le lycopène de synthèse puisqu'il semble que le dossier du pétitionnaire ne rapporte aucune étude expérimentale se rapportant à cette forme de lycopène.

Les autorités néerlandaises concluent que, bien qu'il n'existe aucune preuve qu'un apport journalier de lycopène de synthèse pendant plusieurs années pourrait avoir un effet néfaste, il n'existe pas de données permettant de l'exclure. Cependant, les autorités néerlandaises

estiment que les résultats disponibles chez l'homme ne sont pas de nature à soulever un problème de santé publique.

*L'Afssa estime que la gamme des apports de lycopène envisagés et la forme synthétique sous laquelle se trouve le lycopène dans le NI et dans laquelle se retrouvent des sous-produits de la synthèse n'ont pas fait l'objet d'études systématiques. Ceci ne permet donc pas d'écartier totalement un quelconque effet secondaire. Elle rappelle son avis en date du 25 juillet 2005 rapportant quelques effets secondaires du lycopène naturel à des doses élevées dans une dizaine d'études cliniques, dont une altération du profil d'acides gras avec une diminution du rapport acides gras polyinsaturés sur acides gras saturés pour un apport de 15 mg/ j pendant 26 jours et une intolérance gastrique avec un apport de 30 mg/j pendant 3 semaines.*

#### **Considérant les informations nutritionnelles**

Malgré la vingtaine de publications rapportées par le pétitionnaire, la biodisponibilité du lycopène naturel est mal connue. Ceci est d'autant plus vrai pour le lycopène synthétique car seule une étude comparative non publiée (12 sujets) montre une biodisponibilité équivalente du NI sous forme de poudre et d'une préparation de lycopène naturel (oléorésine) présentée sous forme de complément alimentaire. Cependant, selon l'Afssa cette comparaison n'est pas valide dans la mesure où le lycopène naturel était issu d'un procédé de transformation produisant des quantités de cis-lycopène comparables à celles qui sont présentes dans le lycopène de synthèse. Les autorités néerlandaises ont considéré les récents travaux scientifiques montrant l'existence d'un phénomène de saturation : un apport de 10 mg ou de 120 mg a induit une absorption sensiblement comparable chez 5 sujets normaux. Une augmentation de consommation de lycopène au dessus de 10 mg n'entraîne pas d'augmentation correspondante dans le plasma. Un autre questionnement a porté sur l'effet inhibiteur d'un apport élevé de lycopène sur l'absorption d'autres caroténoïdes ou autres anti-oxydants liposolubles. Des réponses complémentaires apportées par le pétitionnaire n'ont pas mis en évidence un tel effet. Les autorités néerlandaises considèrent que les lycopènes de synthèse et d'origine naturel sont équivalents en termes d'applications.

*L'Afssa indique que la conclusion avancée par les autorités néerlandaises serait acceptable si les conditions suivantes s'avéraient vérifiées :*

- *une partie de la forme naturelle de lycopène ingérée par le consommateur provient de procédés de transformation de la tomate induisant une isomérisation en cis, comme le procédé de production par synthèse. Ces deux procédés aboutissent à un mélange cis/trans avec des taux comparables (25 à 30 %) en cis-lycopène ;*
- *les différents isomères de position des isomères mono-cis ont des propriétés biologiques comparables, car selon toute vraisemblance les procédés de transformation de la tomate et de synthèse du lycopène ne produisent pas les mêmes isomères cis de position ;*
- *les études actuellement disponibles sont réellement pertinentes pour les niveaux de consommation attendus les plus élevés (40 à 50 mg/j).*

*L'Afssa indique par ailleurs que étant donné le phénomène de saturation, il est justifié de s'interroger sur la pertinence d'une supplémentation. Elle rappelle que ceci est noté dans l'avis de l'Afssa du 25 juillet 2005 relatif à la saisine 2004-SA-0336 ;*

#### **Considérant les informations d'ordre microbiologique**

*L'Afssa est en accord avec les autorités néerlandaises concernant la qualité microbiologique du NI qui est satisfaisante ;*

#### **Considérant les informations d'ordre toxicologique**

Les données toxicologiques se fondent sur des études de toxicité, de tératogénicité et de toxicité embryonnaire avec le lycopène de synthèse fabriqué par le pétitionnaire, études qui semblent par ailleurs en partie publiées, et sur les réponses fournies par le pétitionnaire aux questions posées par les autorités néerlandaises dont les conclusions sont les suivantes :

- le NI n'est pas mutagène et n'altère pas les chromosomes ;
- la dose la plus élevée testée, qui correspond à 300 mg de lycopène de synthèse/ kg p.c./ j, est sans effet dans l'étude de toxicité chez le rat après 13 semaines ;
- à la même dose, aucun effet tératogène n'est observé chez le rat ;
- à la dose de 200 mg/kg p.c./ j, aucun effet toxique n'est observé sur l'embryon de lapin.

La marge de sécurité est calculée à partir de l'étude réalisée chez le rat, qui semble être la plus longue. Cette valeur est rapportée égale à 1200 fois la dose de 15 mg/ j chez l'homme, soit celle

qui correspond d'une part à la moyenne des apports *via* l'alimentation établie par l'étude de simulation de consommation et d'autre part à la dose de lycopène de synthèse apportée par le complément alimentaire. Or pour un individu de 60 kg, cette dose correspond à un apport de 0,25 mg/kg p.c./j, soit en effet un apport de 1200 fois plus faible que la dose la plus élevée sans effet chez le rat. Les autorités néerlandaises concluent que, même si on considère les consommations simulées les plus élevées, la marge de sécurité trouvée chez le rat est compatible avec les doses proposées par le pétitionnaire.

Les autorités néerlandaises font remarquer que sur un plan formel, en l'absence d'études de toxicité à long terme, aucune limite de sécurité ne peut être fixée. Mais les autorités néerlandaises rapportent les conclusions du Comité mixte FAO/OMS d'Experts des Additifs Alimentaires (JECFA) qui s'est réuni en juin 2006. Elles se fondent sur des résultats obtenus en conditions d'apport chronique pendant une période de 2 ans. Il en résulte que les valeurs d'apport journalier acceptable (ADI) retenues sont de 0-0,5 mg/kg p.c./j de lycopène de synthèse. Les autorités néerlandaises estiment qu'une exposition excédant cette valeur est acceptable si elle est temporaire. Or, l'Afssa remarque que, d'après les études de consommation envisagée, une telle exposition serait dépassée dans le cas du 95<sup>ème</sup> percentile des 10-18 ans (0,68 mg/Kg p.c./j), et surtout dans le cas des jeunes enfants de 1-3 ans (2,2 mg/kg p.c./j).

Finalement, les autorités néerlandaises rapprochent ces résultats de ceux obtenus dans des études cliniques et concluent que la consommation de « doses élevées » de lycopène est selon toute vraisemblance sans effet indésirable à long terme.

*L'Afssa indique que la conclusion n'est pas contestable sur la base de ces données. Cependant la marge de sécurité n'est pas la limite de sécurité.*

*L'Afssa souligne qu'il faut prendre acte de la non concordance de cette conclusion avec celle énoncée dans l'avis de l'Afssa du 25 juillet 2005. Ceci résulte notamment de l'existence de données nouvelles rapportées par le JECFA, parues après la publication de l'avis de l'Afssa. Mais ceci résulte également d'une interprétation particulière de ces données. Il semble difficile d'admettre, comme le font implicitement les autorités néerlandaises, que la population consommatrice ne puisse être exposée que temporairement à l'apport du NI. De ce point de vue, le cas des enfants de 1-3 ans est particulièrement préoccupant et ceci d'autant plus que dans le résumé de son dossier, le pétitionnaire indique que la consommation des enfants de 1 à 3 ans peut atteindre les limites de sécurité estimées indiquant que la consommation d'aliments enrichis doit être déconseillée pour cette tranche d'âge. L'Afssa rappelle que, concernant le lycopène biosynthétisé par *Blakeslea trispora*, les autorités britanniques ainsi que l'Afssa (dans son avis du 30 septembre 2005) avaient déjà demandé que soient écartés de la consommation alimentaire des enfants de 1 à 3 ans les aliments enrichis en lycopène.*

Les autorités néerlandaises ne souhaitent pas se prononcer sur les relations entre l'apport de lycopène alimentaire et les pathologies humaines, car cela ne concerne pas l'évaluation de la sécurité. Elles constatent qu'on a peu de données sur la sécurité pour l'homme de l'exposition au lycopène de synthèse sous une forme concentrée. Bien qu'elles n'aient pas de preuves que l'apport quotidien de lycopène synthétique pendant plusieurs années puisse entraîner des effets indésirables, elles notent qu'il n'y a pas d'études permettant d'exclure formellement cette hypothèse. Cependant, les résultats des études humaines disponibles n'induisent pas, selon les autorités néerlandaises, de préoccupation de santé publique.

*L'Afssa rappelle que dans ses précédents avis, elle a une appréciation plus nuancée :*

*- avis du 25 juillet 2005 sur la saisine 2004-SA-0336 : des cas de lycopénodermie ont été observés chez des sujets consommant de grande quantité d'aliments riches en lycopène (exemple : 2 litres de jus de tomate/j, soit 200 mg de lycopène). Cette pathologie est caractérisée par des dépôts de pigment dans le foie, une coloration jaune-orange de la peau et des douleurs abdominales.*

*- dans son avis du 30 septembre 2005 sur la saisine 2005-SA-0269 : si la consommation de compléments n'a sans doute pas entraîné d'effets immédiatement visibles et réparables, une vigilance sur sa participation à des pathologies multifactorielles reste une nécessité eu égard aux niveaux de consommation avancés.*

Les autorités néerlandaises ont constaté qu'il n'y avait pas d'étude de carcinogénicité à long terme dans des modèles animaux, d'où l'impossibilité de définir une limite de sécurité. Les autorités néerlandaises n'anticipent pas de problème de santé publique avec la dose proposée

de 15 mg. Pour les sujets consommant de fortes doses de lycopène, elles estiment qu'il est peu probable qu'apparaissent des effets à long terme.

Le pétitionnaire et les autorités néerlandaises n'ont pas retenu l'étude de Guttenplan et al. de 2001 : l'apport alimentaire de lycopène (47,5 mg à 90 mg/kg. pc/jour pendant 9 mois) chez des rats présentant des mutations induites par le benzopyrène dans le côlon et le poumon a augmenté ces mutations, suggérant que l'ingestion de quantités assez élevées de lycopène, peut être un risque chez les personnes exposées à des carcinogènes environnementaux.

*L'Afssa souligne que cette étude évoque l'effet du promoteur pro-oxydant du bêta-carotène dans un contexte d'exposition à des carcinogènes environnementaux et demande à être précisée et répétée (selon les études ATBC, CARET, Touvier et al, 2005, Avis de l'Afssa du 25 juillet 2005 sur la saisine 2004-SA- 0336).*

#### **En conclusion, l'Afssa estime que :**

*Les conclusions des autorités néerlandaises sur les aspects suivants sont recevables :*

- *la synthèse du lycopène, la nature et la quantité des produits mineurs l'accompagnant ne posent pas de problème particulier ;*
- *les données relatives au niveau de consommation envisagé manquent pour les pays européens autres que les Pays-Bas, ainsi que pour les aliments destinés à des fins médicales spéciales ;*
- *la consommation cumulée d'aliments et de compléments alimentaires contenant le NI aboutit à des consommations moyennes élevées, particulièrement chez les enfants de 1 à 3 ans et chez les 10-18 ans ;*
- *la consommation de lycopène de synthèse double la consommation totale de lycopène, toute forme confondue (naturelle via les aliments conventionnels et synthétique via le NI) ;*

*En revanche, l'Afssa est en désaccord sur :*

- *l'interprétation des données toxicologiques ;*
- *les données relatives aux effets des niveaux d'apport les plus élevés qui sont insuffisantes ;*
- *le niveau de vigilance concernant les conditions thermiques, qui ne devraient pas excéder la température ambiante pour le NI et les aliments dans lesquels le NI est incorporé ;*
- *l'utilisation des boissons du type soda comme aliments vecteurs car toute allégation qui pourrait favoriser la consommation de ces boissons favorise indirectement le développement de l'obésité ;*
- *l'utilisation de tout aliment vecteur susceptible d'être consommé par des enfants de 1-3 ans*

*L'Afssa souligne qu'il convient de mentionner, en faisant référence à l'avis de l'Afssa du 25 juillet 2006, que les études toxicologiques et de mutagénicité/térogénicité n'ont pas envisagé, la possibilité d'un effet promoteur du lycopène à niveaux d'apports élevés dans un contexte d'exposition à des carcinogènes environnementaux.*

*L'Afssa note que le rapport d'évaluation initial établi par les autorités néerlandaises n'évoque pas d'allégation. Elle réitère la conclusion de son avis du 30 septembre 2005 sur la saisine 2005-SA-0269 : « l'Afssa souhaite qu'une réflexion globale sur la finalité des ingrédients/aliments nouveaux soit initiée en même temps que l'évaluation de leur sécurité d'emploi et que cet aspect soit systématiquement pris en compte dans la décision finale des autorités européennes ».*

#### **Références bibliographiques :**

Avis de l'Afssa du 25 juillet 2005 sur la saisine 2004-SA-0336 relative à la demande d'évaluation des risques éventuels liés à l'emploi de lycopène en tant qu'ingrédient alimentaire .

Guttenplan J. B., Chen M., Kosinska W., Thompson S., *et al.* (2001). Effects of a lycopene-rich diet on spontaneous and benzo[a]pyrene-induced mutagenesis in prostate, colon and lungs of the lacZ mouse. *Cancer Lett*, 164, 1-6.

Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, *et al.* (1996). Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the beta-carotene and retinol efficacy trial. *J Natl Cancer Inst* ; 88: 1550-9.

The alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study group (ATBC) (1994) (No author listed). The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* ; 330: 1029-35.

Touvier M, Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Rouault M-C (2005). Dual association of beta-carotene with risk of tobacco-related cancers in a cohort of French women. *JNCI*, Vol 97, N° 18, 1338-1344.

*Mots-clés* : lycopène, nouvel ingrédient, compléments alimentaires, boissons, évaluation secondaire

**Pascale Briand**