

Maisons-Alfort, le 26 février 2007

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation du rapport initial établi par les autorités britanniques concernant l'extension d'emploi d'une oléorésine de tomates riche en lycopène, comme ingrédient alimentaire (Règlement 258/97/CE).

Par courrier reçu le 29 janvier 2007, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 26 janvier 2007 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgcrf) d'une demande d'évaluation du rapport initial établi par les autorités britanniques concernant l'extension d'emploi d'une oléorésine de tomates riche en lycopène, comme ingrédient alimentaire (Règlement 258/97/CE).

La demande concerne l'introduction dans divers aliments d'une oléorésine de pulpe de tomate, en tant qu'ingrédient alimentaire. Dans le dossier initial, les catégories d'aliments susceptibles de contenir le nouvel ingrédient (NI) sont très variées (produits laitiers, pain, biscuits, produits à base de viande, jus, boissons aromatisées sans alcool, soupes, céréales de petit déjeuner, matières grasses à tartiner, etc.). Les niveaux d'incorporation prévus sont compris entre 0,5 et 5 mg (jusqu'à 10 mg pour les jus et soupes de tomates) de lycopène par portion d'aliments.

L'autorisation d'utilisation de cet extrait comme ingrédient dans les compléments alimentaires est antérieure à 1997 dans l'Union européenne. Cet extrait est également utilisé comme colorant alimentaire (E 160d) dans une série de produits explicitement identifiés, à la dose maximale de 500 mg de lycopène/kg de produit considéré (Directive 94/36/EC). Cependant, ces autorisations ne s'étendent pas à l'utilisation de cette oléorésine de tomate en tant qu'ingrédient dans la fabrication des aliments, raison pour laquelle cette procédure d'extension « Nouveaux aliments, nouveaux ingrédients » est aujourd'hui requise.

L'oléorésine de tomate faisant l'objet de cette demande a été classée comme « nouvel ingrédient complexe, non génétiquement modifié ayant une histoire de consommation dans l'UE (classe 2.1) ».

Une première évaluation de la demande a été faite par l'Afssa, qui formulait les conclusions suivantes dans son avis du 30 septembre 2005 :

« Le comité d'évaluation britannique considère que les caractéristiques du NI ainsi que ses conditions d'utilisation proposées sont acceptables. Il souhaite que l'ajout du NI aux denrées alimentaires ne s'accompagne pas d'utilisation d'allégations susceptibles d'induire le consommateur en erreur. L'étiquetage devra indiquer que les aliments contenant le NI ne conviennent pas aux enfants de moins de 3 ans.

L'Afssa n'est pas favorable à l'emploi du NI dans les conditions proposées.

Elle estime en particulier :

- que l'équivalence nutritionnelle du NI avec des tomates ou des produits à base de tomate n'est pas clairement établie ; le NI est d'origine naturelle, mais sa matrice lipidique lui confère une biodisponibilité accrue ;
- que les apports en lycopène, auxquels conduirait l'incorporation du NI dans les aliments, sont substantiellement plus élevés, comparés à ceux provenant de la consommation de produits traditionnels (tomates ou dérivés de tomates) et au regard du niveau de consommation maximal de 20 mg/j préconisé (Avis de l'Afssa du 25 juillet 2005 et avis de l'EFSA du 24 avril 2005) ;
- que l'augmentation des niveaux d'apport de lycopène dans l'alimentation ne présente aucun bénéfice démontré pour le consommateur ;
- que des données toxicologiques supplémentaires sont nécessaires pour une appréciation des risques éventuels associés à une consommation à long terme de lycopène, notamment aux niveaux de consommation susceptibles d'être atteints avec les doses d'incorporation proposées par le pétitionnaire ;

- qu'il est nécessaire de surseoir à toute nouvelle incorporation de lycopène dans les aliments qui conduirait à l'augmentation de la consommation globale (tomates et dérivés-colorant-ingrédient) ; et que ce dossier illustre clairement le problème général posé par les aliments susceptibles d'incorporer le même constituant, à la fois comme colorant et ingrédient alimentaires ;

De plus, 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. »

En réponse aux interrogations des différents Etats membres, le pétitionnaire a fait parvenir un dossier contenant des informations complémentaires.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « nutrition humaine » le 15 février 2007, l'Afssa rend l'avis suivant :

En ce qui concerne l'utilisation antérieure du NI

La variété de tomates utilisée pour produire l'ingrédient n'est pas consommée *per se*. Le pétitionnaire explique que cette variété de tomates est obtenue par des méthodes traditionnelles de sélection et d'hybridation pour sa richesse en lycopène, ce qui explique son absence des marchés de consommation directe. Le pétitionnaire ajoute qu'elle est utilisée par ailleurs pour préparer du concentré de tomates et que depuis 1997, le lycopène issu de cette variété de tomate est utilisé dans les compléments alimentaires. Par conséquent, compte tenu de cette antériorité de consommation, le pétitionnaire indique que le NI peut être classé comme ayant une antériorité de consommation en Europe, même si la biodisponibilité du lycopène se rapproche plus de celle de la sauce tomate (du fait de la présence de lipides) ;

Le pétitionnaire a apporté des éléments de réponse quant au choix de la variété et à l'utilisation antérieure du NI. L'Afssa estime cependant qu'il conviendrait de démontrer que c'est cette variété de tomates qui est utilisée dans les compléments alimentaires à base de lycopène consommés en Europe. L'Afssa maintient donc sa réserve.

En ce qui concerne l'utilisation et la consommation prévues du NI

Le pétitionnaire informe de son initiative de réduction du nombre d'aliments enrichis (par exclusion des produits à base de viande, des soupes, des sauces contenant de la tomate, des produits de type « snack », des pâtes et des pizzas) et de diminuer la quantité de NI apportée par portion : 2 mg au lieu de 5 mg.

Selon le pétitionnaire, l'apport maximal de lycopène sous forme de colorant est de 10 mg/j et l'apport estimé susceptible d'être réalisé par le NI est de 12 mg/j en tenant compte des modifications introduites (c'est-à-dire diminution de la quantité de NI par portion et exclusion de certains produits à enrichir).

Dans son avis du 25 juillet 2005, l'Afssa a indiqué que « Les données de l'étude SU.VI.MAX (Supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants) permettent d'estimer que la consommation de tomate-légume est en moyenne de 19 g/j dans l'ensemble de la population masculine, de 29 g/j chez les forts consommateurs de légumes et de fruits avec, dans ce dernier cas, un 95^{ème} percentile à 75 g/j et une consommation maximale d'environ 300 g/j. Cette valeur équivaut à un apport de 10 mg/j de lycopène sous cette forme d'apport (pour une teneur minimale de l'ordre de 3 mg/100 g de tomate). Les produits à base de tomate n'ont pas été pris en compte à ce jour, mais on peut estimer que l'apport de lycopène, quelle que soit sa forme de consommation, serait dans ce cas au moins de 20 mg/j ».

Par conséquent, si on considère que l'apport de lycopène dans la population française lié à la consommation de tomate-légume et de produits à base de tomate est en moyenne de 20 mg/j, l'apport de lycopène tenant compte de cet apport moyen (20 mg/j), de l'apport sous forme de colorant (10 mg/j) et de l'apport réalisé par le NI (12 mg/j) serait donc au total de 42 mg/j.

Ce niveau d'apport dépasse le seuil de 20 mg/j fixé par l'Afssa dans son avis du 25 juillet 2005 et par l'EFSA dans son avis du 24 avril 2005. De plus, le JEFCA a proposé, en juillet 2006, que l'ADI (Acceptable daily intake) soit fixé à 0-0,5mg/kg de poids, soit 30 mg/j pour un individu de 60 kg.

L'Afssa indique qu'au regard des nouvelles données apportées par le pétitionnaire, un risque de surconsommation subsiste, sans que cela semble apporter de bénéfice supplémentaire au consommateur. Elle réitère la nécessité de déconseiller la consommation de ces aliments par les enfants de moins de 3 ans. De ce fait, l'Afssa estime que sa réserve doit être maintenue.

En ce qui concerne les aspects relatifs à l'exposition antérieure au NI

Le pétitionnaire cite la référence de Clark *et al*, 2006, et indique qu'il s'agit d'une étude d'intervention sur 36 patients en rémission de cancer de la prostate, recevant par groupe de six patients 15, 30, 45, 60, 90 et 120 mg/jour de NI pendant 1 an : les doses de 15 à 90 mg ont induit la même concentration sérique de lycopène, et la dose de 120 mg a entraîné une concentration 2 fois supérieure ; toutes les courbes ont atteint un plateau à 6 mois, qui s'est maintenu tout au long de l'intervention. Le pétitionnaire indique que vis à vis de la tolérance au traitement, une diarrhée aiguë est constatée chez un sujet (toxicité grade II), 7 anomalies transitoires de grade II (5 portaient sur la glycémie et 2 sur la créatinine) sont survenues, et un sujet est mort d'un carcinome hépatocellulaire non diagnostiqué précédemment, sans que les niveaux de doses auxquelles sont observés ces effets soient mentionnés.

L'Afssa estime que les résultats de cette étude sont limités par le faible effectif (6 sujets par dose) et, dans leur applicabilité, par le fait que l'analyse bénéfico-risque n'est pas convaincante. Ces données confirment la pertinence de la demande formulée par l'Afssa, quant à la nécessité d'études permettant d'apprécier les conséquences d'une exposition à long terme d'apports élevés en lycopène. L'Afssa estime donc que sa réserve mérite d'être retenue.

En ce qui concerne les aspects relatifs aux informations nutritionnelles

L'Afssa note que, du fait de son contenu lipidique, le NI doit apporter une forme de lycopène ayant une biodisponibilité supérieure à celle du lycopène retrouvé dans la matrice alimentaire, ceci impliquant que les deux formes ne sont pas nutritionnellement équivalentes.

Le pétitionnaire n'apporte pas d'élément de réponse sur ce point.

Le pétitionnaire fait part de données qui confirment que la biodisponibilité du lycopène est augmentée par la présence de corps gras, soit dans le procédé technologique, soit par la co-ingestion. Il précise que les fibres diminuent cette biodisponibilité et que la consommation modérée de boissons alcoolisées ne la modifie pas.

De plus, le pétitionnaire ajoute qu'il semble exister une interaction au niveau de l'incorporation dans les chylomicrons entre le lycopène, le β -carotène et la lutéine issus de produits végétaux, mais qu'il est difficile de savoir si l'absorption est augmentée ou diminuée par l'apport de complément alimentaire à base de lycopène.

Plusieurs états membres (Allemagne, Danemark, Pays-Bas) soulignent l'absence de certitude sur les effets préventifs du lycopène vis à vis des maladies cardio-vasculaires ou des cancers. Pour une étude critique des données épidémiologiques, l'Afssa renvoie à son avis du 25 juillet 2005.

A ces observations, le pétitionnaire argumente que dans le cadre du règlement 258/97, il est demandé d'assurer la sécurité d'emploi du NI, la démonstration de l'effet bénéfique sur la santé n'étant pas requise.

L'Afssa indique que le pétitionnaire ne fournit pas d'études comparant la biodisponibilité de l'ingrédient et celle du lycopène dans sa matrice naturelle. De plus, l'Afssa conforte sa position sur le fait que les effets bénéfiques invoqués pour le lycopène ne sont pas avérés. L'Afssa estime que sa réserve doit être maintenue.

En ce qui concerne les aspects relatifs aux informations toxicologiques sur le NI

L'Afssa rappelle l'insuffisance des études de mutagénicité et l'augmentation du poids des poumons chez la souris femelle, dont la raison n'est pas éclaircie et qu'il conviendrait de compléter le dossier avec des données issues d'études à long terme avec le NI.

Dans sa réponse, le pétitionnaire indique que ce qui est observé n'est pas un critère de toxicité mais reflète une augmentation de poids observée chez les femelles traitées, ce qui est contradictoire avec l'affirmation selon laquelle il n'y avait pas de différence de poids entre les animaux traités et non traités. Le problème soulevé par un cas d'hépatocarcinome (Clark *et al*, 2006) n'est pas évoqué.

Selon le pétitionnaire, le lycopène est supposé protéger contre le cancer de la prostate, et le mécanisme se rapporte aux propriétés « neutralisantes » du lycopène vis-à-vis des espèces actives de l'oxygène. Il estime donc que les données humaines *in vivo* sont cohérentes avec une absence d'effet génotoxique.

L'Afssa estime qu'aucun éclaircissement n'est apporté sur l'éventuelle toxicité pulmonaire chez la souris. Aucune réponse sur l'effet pro-mutagène possible du lycopène (Guttenplan, 2001) n'est apportée. Les effets protecteurs du lycopène vis à vis du cancer de la prostate ne peuvent être invoqués pour suggérer l'absence d'effet génotoxique, cette protection n'étant pas avérée. La réserve de l'Afssa relative à ce considérant doit donc être maintenue.

En conclusion, l'Afssa indique que si le pétitionnaire apporte des réponses partielles sur l'exposition antérieure au NI et son utilisation, il n'apporte pas de réponse satisfaisante aux réserves concernant le risque de surconsommation, la biodisponibilité et les aspects toxicologiques. De plus, comme les comités d'experts d'autres pays membres, l'Afssa réitère la question de la pertinence d'un enrichissement dont le bénéfice pour la santé du consommateur n'est pas avéré.

Références bibliographiques :

Afssa (2005) Avis du 25 juillet 2005 relatif à l'évaluation des risques éventuels liés à l'emploi de lycopène en tant qu'ingrédient alimentaire ;

Clark PE, Hall C, Borden LS, et al, (2006). Phase I-II prospective dose-escalating trial of lycopene in patients with biochemical relapse of prostate cancer after definitive local radiotherapy. *Urology*, 67,1257-1261 ;

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.

Mots-clés : lycopène, nouvel ingrédient, aliments, évaluation secondaire

Pascale BRIAND