

Maisons-Alfort, le 22 septembre 2008

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la demande d'autorisation d'emploi d'une oléorésine de tomates riche en lycopène, comme ingrédient alimentaire dans des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 13 août 2008 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'avis relatif à la demande d'autorisation d'emploi d'une oléorésine de tomates riche en lycopène, comme ingrédient alimentaire dans des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (ADDFMS). Le rapport d'évaluation initial a été rédigé et transmis aux services de la commission européenne par l'autorité compétente des Pays-Bas.

Contexte réglementaire :

Cet avis s'inscrit dans le cadre du règlement 258/97/CE relatif aux nouveaux aliments et nouveaux ingrédients alimentaires. Ce nouvel ingrédient se classe sous la catégorie E, soit les composés de végétaux ou isolés à partir de ceux-ci, sous l'article 1, paragraphe 2. Plus précisément, cet extrait de tomate appartient à la sous-classe 2.1, soit un ingrédient non génétiquement modifié dont la source a déjà été utilisée comme aliment dans la communauté. En Europe, le lycopène n'était pas utilisé comme un ingrédient alimentaire avant le règlement 258/97/CE, bien que des compléments alimentaires aient été présents sur le marché et accessibles aux consommateurs avant que le règlement 258/97/CE ne s'applique. Une demande identique par la même société avait été faite pour cet ingrédient mais destiné à la population générale. Le comité britannique avait été le premier saisi et avait émis un avis favorable, avec une réserve pour les enfants de moins de 3 ans. L'Afssa avait donné un avis défavorable (2005-SA-0269), étant donné la présence d'une matrice lipidique augmentant la biodisponibilité, d'un apport total en lycopène supérieur à l'apport maximal de 20 mg recommandé par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Aesa 24/4/05) et l'Afssa (25/7/05), et l'absence de bénéfices démontrés. L'Afssa soulignait le problème posé par les aliments pouvant être utilisés comme ingrédients, et comme colorants. Enfin l'Afssa souhaitait qu'une réflexion globale sur la finalité des aliments/ingrédients nouveaux soit entreprise en même temps que l'évaluation de leur sécurité. Cette première demande a donc été réévaluée par l'Aesa le 24/4/08 qui conclut ainsi: « l'augmentation de l'apport total (naturel et additif) qui résulterait d'un apport supplémentaire de 12 mg de lycopène provenant d'aliments enrichis avec l'extrait de tomate comme le propose le pétitionnaire sera en-dessous de la limite de sécurité d'apport maximal acceptable » (Aesa 2008). En France, l'Afssa a rendu de nombreux avis relatifs à l'emploi de lycopène en tant qu'ingrédient alimentaire (Afssa 2004; Afssa 2004; Afssa 2007; Afssa 2007a; Afssa 2007b) dont l'avis de portée générale du 25 juillet 2005 (Afssa 2005) et l'avis du 23 janvier 2004 (Afssa 2004).

Précision concernant le rapport d'évaluation initial fourni par le premier évaluateur :

La « Novel Food Unit of the Medicine Evaluation Board » des Pays-Bas a partiellement suivi les recommandations de la CE pour l'examen des NF et NI :

- i) vérifier que le dossier soit complet et précis ;
- ii) évaluer la pertinence des résultats présentés et leur interprétation en accord avec les recommandations.

Précision concernant le nouvel ingrédient :

Le nouvel ingrédient est un extrait de tomate riche en lycopène. Le lycopène (C₄₀ H₅₆) est un hydrocarbure aliphatique de structure chimique ramifiée de poids moléculaire 536,9 Daltons. Il appartient à la famille des caroténoïdes, mais n'a pas d'activité pro-vitaminique A, et, contrairement au β-carotène, les deux extrémités de la chaîne isoprénique ne sont pas cyclisées. Il est sensible à la lumière et à la température. Il existe dans la nature de façon prédominante sous la forme tout-trans, configuration thermodynamique la plus stable. Les traitements thermiques liés aux transformations technologiques influent peu sur le passage de la configuration trans à la configuration cis.

Le lycopène est issu principalement de la tomate, mais aussi présent dans d'autres fruits, notamment la pastèque rouge, la papaye, et le pamplemousse rose. Il peut également être sous forme synthétique ou produit à partir de certains champignons (*Blakeslea trispora*). Il est utilisé comme colorant dans plusieurs produits alimentaires transformés.

Le Comité néerlandais pour l'analyse de ce dossier explique que l'extrait est composé d'huile de tomate, qui, en plus du lycopène naturel, contient également de l'oléorésine de tomate. Le pétitionnaire envisage une utilisation de l'ingrédient dans les aliments destinés à des fins médicales spéciales, comme source de lycopène, ceci dans le but d'augmenter l'apport journalier de lycopène.

Après validation par correspondance auprès du comité d'experts spécialisé « Nutrition Humaine », l'Afssa rend l'avis suivant :

Concernant la spécification du nouvel ingrédient :

Le nouvel ingrédient est un extrait de pulpe de tomate mûre de la variété Tomates riches en lycopène (LRT). La composition de l'ingrédient telle que présentée par le pétitionnaire est la suivante :

- 60-75 % d'acides gras, en majorité sous forme de mono-, di- et triglycérides, et des phospholipides. Cinq à 10 % des acides gras sont sous forme libre ;
- 13-20 % de composés non saponifiables : 6,5-15,5 % de caroténoïdes, dont 5-15 % de lycopène et 1-2,5 % d'autres caroténoïdes ; 1,2-3,2 % de tocophérols ; < 2,5 % de phytostérols ; et d'autres substances liposolubles ;
- Les autres constituants comprennent des composés hydrosolubles (2,7-4,8 %), des petites quantités d'eau (< 1 %), du phosphore organique, et des cendres d'azote de sulfates.

Quatre-vingt dix à 95 % du lycopène sont sous la forme *trans* et le pétitionnaire considère que le reste est sous la forme *cis*. Le comité néerlandais explique que le pétitionnaire a analysé la variabilité de la teneur en lycopène, qui varie entre 5,8 et 11 %, pour des échantillons produits entre les années 1995 et 2006. Le comité néerlandais note que la teneur la plus élevée n'a été atteinte que dans un échantillon, (année 2003). D'après l'analyse des composés indésirables, le pétitionnaire a montré que les concentrations en métaux lourds ne dépassaient pas les valeurs maximales définies par le pétitionnaire entre 1998 et 2006, soit 2 mg/kg pour l'arsenic et le plomb et moins de 1 mg/kg pour le mercure, le cadmium, le nickel et le molybdène. Il en est de même pour le contenu en pesticides (< 3 mg/kg). Le comité néerlandais explique que les normes pour les contaminants sont encore en discussion et que le pétitionnaire doit adhérer aux limites maximales les plus récentes. Le comité néerlandais considère que les limites maximales utilisées par le pétitionnaire sont suffisamment basses.

Le comité néerlandais conclut que les informations sur le produit sont de nature à assurer une caractérisation de la composition de l'ingrédient qui sera commercialisé.

Par ailleurs, il estime que le nouvel ingrédient ne contient pas de contaminants nuisibles à la santé publique.

L'Afssa accepte ces conclusions.

Concernant les effets du procédé de production appliqué au nouvel ingrédient :

Le procédé de fabrication se déroule en deux étapes : les tomates sont lavées, coupées et cuites (90 °C). Cette purée de tomate est centrifugée puis congelée (-18°C). Elle n'est conservée que si le contenu en lycopène est supérieur à 1200 mg/kg. Dans la seconde étape, la pulpe de tomate est extraite à plusieurs reprises avec de l'acétate d'éthyle (autorisé par la directive 88/334/EEC). L'extrait de tomate est filtré deux fois et évaporé sous pression réduite à 40-60 °C pour supprimer le solvant qui a servi à l'extraction. L'extrait de tomate sera conservé dans une atmosphère sous azote à 4°C sans additif.

Le comité néerlandais note que le pétitionnaire parle d'une procédure de contrôle qualité «Bonnes pratiques de fabrication», mais aucune information n'a été trouvée dans le dossier sur cette procédure. Cependant, le comité néerlandais suppose que les différentes étapes critiques du procédé sont suffisamment surveillées pour assurer la qualité des produits intermédiaires. Le comité néerlandais explique que le pétitionnaire présente des analyses de presque 200 lots, montrant que la quantité d'acétate d'éthyle restant dans l'extrait de tomate est inférieure à 50 mg par kg. De plus, la stabilité du produit est garantie sur une longue période. Selon les analyses du pétitionnaire, après une conservation à 4°C ou 37°C, la teneur en caroténoïde et plus particulièrement en lycopène ne varie pas significativement durant une période de 18 à 37 mois. A 4°C, le lycopène reste stable pendant une période de 5 ans. Le pétitionnaire n'a pas donné d'information sur la stabilité de l'ingrédient lorsqu'il est utilisé dans la fabrication d'ADDFMS. Le comité néerlandais rappelle qu'il en va de la responsabilité du pétitionnaire de fournir aux fabricants des produits dans lesquels l'ingrédient sera utilisé des informations sur sa stabilité dans les produits finis.

En définitive, le comité néerlandais considère que les techniques de fabrication utilisées ne sont pas préoccupantes en ce qui concerne la santé publique.

L'Afssa considère que le pétitionnaire doit prévoir des études de stabilité sur les produits enrichis.

Concernant l'utilisation antérieure de l'organisme utilisé comme nouvel ingrédient :

Le pétitionnaire utilise des tomates contenant une forte concentration de lycopène (150-250 mg/kg) provenant d'une hybridation. Cette tomate riche en lycopène (LRT), variété du plant de tomate, *Lycopersicon lycopersicum* L. Karst. Ex Farw, a été obtenue par des méthodes traditionnelles de reproduction. Le Comité néerlandais indique que la concentration en lycopène est au moins le double de celle retrouvée dans les variétés de ce fruit actuellement commercialisées. L'absence d'information concernant cette variété particulière ne pose pas de problème, l'extrait de tomate qui sera commercialisé ayant été décrit explicitement. Par ailleurs, les tomates LRT ne sont pas utilisées dans les produits communs comme la purée de tomate. Le comité néerlandais conclut également que les tomates LRT ne sont pas utilisées dans les produits communs comme la purée de tomate.

L'Afssa estime qu'il est nécessaire de vérifier la biodisponibilité de cet extrait comparé à celui de tomates d'autres variétés.

Concernant la consommation/niveau d'utilisation prévu du nouvel ingrédient :

Le pétitionnaire souhaite ajouter cet extrait comme source de lycopène, et d'autres caroténoïdes, à des ADDFMS. Le but est d'augmenter la concentration plasmatique en lycopène de patients, par exemple ceux sous alimentation entérale, afin qu'elle soit équivalente à celle d'individus en bonne santé. Le Comité néerlandais explique que le pétitionnaire appuie son argumentation sur des études menées par des tiers montrant que des patients, sous alimentation entérale sans ajout de caroténoïdes, présentent des concentrations plasmatiques en lycopène inférieures à celles d'individus en bonne santé. De plus, le pétitionnaire suppose que les besoins en lycopène sont augmentés durant les périodes d'inflammation ou de traumatisme. Le pétitionnaire affirme qu'un aliment nutritionnellement complet doit apporter 5 mg de lycopène par jour pour un patient adulte. Il ajoute que l'apport alimentaire en lycopène doit être compris entre 0,6 et 5 mg par jour, ce qui correspond à 83 mg d'extrait de tomate en considérant le produit commercial ayant la plus faible concentration de lycopène (6%). Selon le pétitionnaire, il est très improbable que la consommation de lycopène dépasse cette quantité, étant donné que la consommation d'ADDFMS doit se faire sous surveillance médicale.

Le Comité néerlandais considère que l'analyse des quantités de lycopène nécessaire aux besoins humains ne relève pas de ses compétences. A ce jour, le lycopène n'est pas considéré comme un nutriment essentiel. Le Comité néerlandais précise que la façon dont le pétitionnaire va s'assurer que la limite de consommation de 5 mg par jour n'est pas dépassée est peu claire.

Le Comité néerlandais rappelle qu'il est de la responsabilité du pétitionnaire de transmettre au fabricant d'aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales les bonnes méthodes d'utilisation de l'ingrédient.

Dans la mesure où la cible n'est pas spécifiée, le Comité néerlandais signale que les concentrations maximales de contaminants sont plus rigoureuses pour des cibles vulnérables telles que les nourrissons et les enfants.

L'Afssa estime que les questions posées par le Comité néerlandais nécessitent des réponses claires. Il est indispensable que le pétitionnaire précise la quantité de lycopène en fonction de la population cible et du produit.

Concernant les informations fournies par une exposition humaine antérieure au nouvel ingrédient ou à sa source :

- Exposition actuelle

Le pétitionnaire explique que les tomates et leurs dérivés sont les plus importantes sources de lycopène dans une alimentation normale. La consommation varie fortement en Europe, allant de 16 g/jour aux Pays-Bas à 164 g/jour en Grèce. Selon une étude de cohorte aux Pays-Bas incluant des personnes âgées, l'apport en lycopène, était de 1,05 mg/personne/jour chez les hommes et de 1,33 mg/personne/jour chez les femmes. Le Comité néerlandais considère que le pétitionnaire démontre clairement que le lycopène fait partie de notre alimentation journalière et que le niveau d'exposition varie en fonction des pays européens. Le Comité néerlandais pense que, outre les différences d'habitudes alimentaires et d'âges des populations étudiées, ces résultats pourraient s'expliquer par les diverses méthodes d'estimation de la consommation alimentaire et les teneurs de caroténoïdes dans les tables de composition des aliments. Les données issues d'une étude de consommation néerlandaise récente, auprès de jeunes adultes, montrent que la consommation moyenne de tomates, de purée de tomate, de ketchup, et de sauces prêtes à l'emploi à la tomate était respectivement de 32, 15, 13 et 31 g/jour. Le 90^{ème} percentile de ces consommations était environ deux fois plus élevés. Selon le pétitionnaire, ces résultats, traduits en terme de lycopène, signifient qu'un apport de 15 mg par jour ne constitue pas une situation exceptionnelle pour les forts consommateurs de purée de tomate. En Europe, les consommateurs ont accès à des compléments alimentaires contenant des doses journalières de 20 mg de lycopène. Les compléments alimentaires contenant l'ingrédient fait par le pétitionnaire étaient déjà disponibles sur le marché avant la réglementation (258/97/CE). Le Comité néerlandais explique que la vente de cet extrait de tomate a fortement augmenté entre 1995 et 2007 sans survenue d'alertes. Cependant, il ne sait pas si le pétitionnaire possède un registre répertoriant ces alertes éventuelles.

- Etudes chez l'Homme

Le pétitionnaire expose les résultats de plusieurs études menées chez l'Homme. A la demande du Comité néerlandais, le pétitionnaire a mieux organisé les données concernant l'extrait de tomate. Le Comité néerlandais est d'accord avec le pétitionnaire quant au fait qu'aucune de ces études ne fournit d'informations d'intérêt pour l'analyse de risque. Le Comité néerlandais conclut qu'aucun symptôme clairement défini n'apparaît après une consommation journalière de l'extrait de tomate sur du long terme, en quantité au moins 10 fois supérieure à celle proposée par le pétitionnaire. En ce qui concerne le lycopène, le Comité néerlandais a précédemment conclu que la dose journalière de 15-20 mg représente une marge de sécurité suffisante comparée à la dose la plus élevée n'ayant pas d'effet néfaste sur la santé chez l'animal. Les résultats des nombreuses études chez l'Homme ne suscitent pas d'inquiétudes quant à l'utilisation d'extrait de tomate dans les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales sources de lycopène, aux quantités consommées par les individus bien portants ayant une alimentation variée riche en fruits et légumes.

L'Afssa considère que le Comité néerlandais pointe les insuffisances du dossier, mais n'en tire pas les conclusions adéquates. Les études dans les pays méditerranéens, supposés avoir un apport plus élevé, (ex : Italie, cohorte EPIC) (Al-Delaimy, van Kappel et al. 2004) n'ont pas été intégrées dans l'analyse. De plus, en France, la cohorte SU.VI.MAX constitué de personnes âgées d'au moins 50 ans a montré des apports de lycopène de 19 mg en moyenne (Hercberg 2005). Une simulation des apports totaux devrait être réalisée dans des pays forts consommateurs. Ceci est d'autant plus nécessaire que l'étude de la biodisponibilité du lycopène montre un effet plateau pour les apports élevés (Afssa 2005).

Le Comité néerlandais indique donc qu'un apport de 15 à 20 mg de lycopène ne présente pas de risque mais omet de préciser qu'il s'agit de l'apport total de lycopène, obtenu en ajoutant l'apport représenté par le nouvel ingrédient à celui de l'alimentation courante.

Concernant les informations d'ordre nutritionnel sur le nouvel ingrédient :

Selon le pétitionnaire, l'extrait de tomate contenant le lycopène est nutritionnellement équivalent aux tomates et à leurs dérivées. Le lycopène est absorbé par le corps humain de la même façon que les autres caroténoïdes et les vitamines liposolubles. Le pétitionnaire ajoute que la biodisponibilité du lycopène est plus importante dans les produits à base de tomates transformées que dans la tomate fraîche. De même, la consommation concomitante de matières grasses améliore l'absorption du lycopène. Le lycopène serait capable de protéger les membranes et l'ADN dans le corps humain des effets néfastes du stress oxydant. Cependant, l'effet protecteur du lycopène sur différents types de cancer n'est pas démontré (Kavanaugh, Trumbo et al. 2007).

Le Comité néerlandais a considéré les récentes études chez l'Homme concernant la digestion, l'absorption et le rôle biologique du lycopène. Biologiquement, le lycopène n'est pas considéré à l'heure actuelle comme un nutriment essentiel. Le Comité néerlandais est d'accord avec le pétitionnaire sur le fait qu'une dose journalière de la quantité proposée de lycopène n'a pas d'effets indésirables sur l'absorption des autres caroténoïdes, tels que la zéaxanthine, le bêta-carotène et la lutéine.

L'Afssa accepte ces conclusions mais souligne que l'effet du lycopène sur les sujets malades n'est pas démontré. En effet, en dehors de l'implication du lycopène dans la réduction du risque de brûlures solaires, il n'existe pas d'effets prouvés sur la santé liés à l'administration du lycopène seul. Ainsi, l'Afssa réitère la question de la pertinence d'un enrichissement dont le bénéfice pour la santé du consommateur n'est pas avéré (Afssa 2007b).

Concernant les informations d'ordre microbiologique sur le nouvel ingrédient :

Selon le pétitionnaire, la production du nouvel ingrédient prévient toute contamination par des micro-organismes. En se basant sur une liste de valeurs limites de différents micro-organismes et sur les méthodes d'analyse associées, le Comité néerlandais conclut que le contrôle de la qualité microbiologique de l'extrait de tomate par le pétitionnaire est adéquat. Cependant, le Comité néerlandais précise l'absence de résultats de tests périodiques recherchant la présence de contaminants biologiques.

L'Afssa est d'accord avec les commentaires du Comité néerlandais.

Concernant les informations d'ordre toxicologique sur le nouvel ingrédient :

En ce qui concerne l'information toxicologique, le Comité néerlandais indique que la batterie habituelle de tests sur la mutagénicité (Ames) et sur la toxicité aiguë et sub-chronique a été réalisée et ne révèle aucun fait notable. Le Comité néerlandais avait demandé un complément d'information sur les mycotoxines, notamment celles du genre *Alternaria*. En l'absence de limites réglementaires, le Comité néerlandais accepte les résultats du pétitionnaire documentant l'absence de mycotoxines mais souligne la nécessité de recherches plus larges sur les produits dérivés des tomates, en général. Sur la base d'études réalisées chez le rat, la marge de sécurité est > 3 g pour un individu de 60 kg, comparée à un maximum de 83 mg d'apport quotidien d'extrait de tomate.

Le Comité néerlandais rapporte que le Joint FAO/OMS Expert Committee on Food additives (JEFCA) a retenu un ADI (acceptable daily intake) de 0,05 mg/kg de poids corporel en 2005 (FAO-07), pour des préparations de lycopène pur obtenu d'autres sources.

Le Comité néerlandais rappelle l'opinion du Comité britannique ayant évalué le produit en 2005, (cf. avis Afssa 2005-SA-0269) sur l'absence d'effets délétères, et soutient cette opinion. Néanmoins, il souligne qu'on ne peut être sûr que des nouvelles variétés de plantes obtenues par des méthodes conventionnelles ne présentent pas des composés génotoxiques en quantité plus élevée que les plantes traditionnelles. Cependant, il n'existe pas de réglementations spécifiant les tests génotoxiques à réaliser. Les tests bactériens ne montrent pas de mutagénicité et le pétitionnaire rapporte des études faites par d'autres équipes avec le produit sans effets délétères sur l'ADN de cellules animales et humaines. Le Comité néerlandais estime que ces études ne sont pas satisfaisantes pour estimer la génotoxicité *in vivo*. Mais comme il n'a aucune raison de penser que l'extrait de tomate est génotoxique, il est par principe d'accord avec le pétitionnaire sur le fait que des études de génotoxicité plus larges ne sont pas nécessaires et conclut que les résultats des études toxicologiques, combinées aux données de composition, ne permettent pas de mettre en question la sécurité du nouveau produit.

Des interrogations sur l'alcaloïde tomatine sont également évoquées par le Comité néerlandais, mais le pétitionnaire montre des références et des mesures de 2 lots de production indiquant que

celui-ci n'existe pas dans la tomate mûre. Le Comité néerlandais estime que ces alcaloïdes étant hydrosolubles, il est raisonnable de penser qu'ils restent dans la phase aqueuse lors de l'extraction.

Le Comité néerlandais conclut donc que l'extrait de tomates ne contient pas de substances qui pourraient représenter un danger pour la santé publique.

L'Afssa estime qu'il est effectivement probable que l'extrait de tomates ne contienne pas de substances qui pourraient représenter un danger pour la santé publique. Elle est d'accord avec les conclusions du comité néerlandais et celles de l'avis de l'Aesa (Aesa 2008), quant au fait qu'il n'y a aucune raison que l'extrait de tomate soit génotoxique.

Conclusions :

Le Comité néerlandais conclut que l'ingrédient contenant du lycopène peut être utilisé sans risque comme source de lycopène dans les Aliments Diététiques Destinés à des Fins Médicales Spéciales (ADDFMS), en quantité équivalente à celle normalement apportée par une alimentation quotidienne diversifiée.

L'Afssa souligne les points suivants :

- des études de stabilité sur les produits finaux sont nécessaires ;
- la nécessité de compléter les études sur la biodisponibilité par des études chez l'Homme en alimentation entérale utilisant les produits contenant l'ingrédient ;
- la nécessité de préciser la quantité de lycopène en fonction de la population cible, du type de produit et de la place du produit dans l'alimentation du patient ;
- le risque que l'utilisation du nouvel ingrédient dans ces populations induise un dépassement de l'apport acceptable de 0,5 mg/kg de poids corporel/jour défini par le JEFCA, compte tenu de l'existence de groupes de population ayant des apports quotidiens spontanés ≥ 20 mg ;

Par ailleurs l'Afssa souhaite attirer l'attention sur le fait qu'il n'existe pas d'éléments scientifiques permettant de définir des besoins nutritionnels en lycopène dans la population générale et *a fortiori* chez des sujets malades. En outre, il n'existe pas de données montrant un bénéfice lié à l'apport de lycopène dans des situations pathologiques.

Ainsi, l'Afssa réitère la question de la pertinence d'un enrichissement dont le bénéfice pour la santé du consommateur n'est pas avéré (Afssa 2007b).

Mots clés : Novel food, lycopène, ADDFMS, Ingrédient.

Références bibliographiques

Aesa (2008). "Sécurité de l'oléorésine de lycopène extrait de la tomate-Avis du groupe scientifique sur les produits diététiques, la nutrition et les allergies."

Afssa (2004). "Saisine 2003-SA-0197: Avis du 23 janvier 2004 relatif à l'évaluation de la sécurité d'emploi d'un complément alimentaire associant trois composés actifs : un extrait de tomate riche en lycopène associé à des lacto-protéines dénommé « lactolycopène », un extrait de soja riche en isoflavones et de la vitamine C." <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2003sa0197.pdf>.

Afssa (2004). "Saisine 2004-SA-0198: Avis du 28 juin 2004 relatif à l'emploi de lycopène dérivé de *Blakeslea trispora*, comme ingrédient alimentaire." <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2004sa0198.pdf>.

Afssa (2004). "Saisine 2004-SA-0354: Avis du 18 octobre 2004 relatif aux compléments d'information fournis après la publication de l'avis relatif à l'emploi de lycopène dérivé de *Blakeslea trispora*, comme ingrédient alimentaire." <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2004sa0354.pdf>.

Afssa (2005). "Saisine 2004-SA-0336: Avis du 25 juillet 2005 relatif à l'évaluation des risques éventuels liés à l'emploi de lycopène en tant qu'ingrédient alimentaire." <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2004sa0336.pdf>.

Afssa (2005). "Saisine 2005-SA-0269: Avis du 30 septembre 2005 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)."

Afssa (2007). "Saisine 2006-SA-0335: Avis du 8 janvier 2007 relatif à l'évaluation du rapport initial établi par les autorités néerlandaises sur le dossier relatif à la demande l'autorisation de mise sur le marché de lycopène synthétique, en poudre et en suspension huileuse, comme ingrédient alimentaire." <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2006sa0335.pdf>.

Afssa (2007a). "Saisine 2007-SA-0306: Avis du 30 avril 2008 relatif à l'évaluation de l'équivalence en substance du lycopène dérivé de *Blakeslea trispora* autorisé au titre du règlement 258/97 avec le lycopène obtenu à partir de tomates."

Afssa (2007b). "Saisine 2007-Sa-0034 (liée 2005-SA-0269): Avis du 26 février 2007 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)."

Al-Delaimy, W. K., A. L. van Kappel, et al. (2004). "Plasma levels of six carotenoids in nine European countries: report from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)." *Public Health Nutr* 7(6): 713-22.

Hercberg, S. (2005). Communication personnelle.

Kavanaugh, C. J., P. R. Trumbo, et al. (2007). "The U.S. Food and Drug Administration's evidence-based review for qualified health claims: tomatoes, lycopene, and cancer." *J Natl Cancer Inst* 99(14): 1074-85.

La Directrice Générale

Pascale BRIAND