

Maisons-Alfort, le 25 juillet 2005

## AVIS

### de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des risques éventuels liés à l'emploi de lycopène en tant qu'ingrédient alimentaire

A DIRECTRICE GENERALE

Par courrier reçu le 21 septembre 2004, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 21 juillet 2004 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation concernant les risques éventuels liés à l'emploi de lycopène en tant qu'ingrédient alimentaire.

La demande concerne plus précisément l'évaluation du risque sanitaire que peut présenter pour le consommateur la consommation répétée, et/ou à long terme, de denrées alimentaires, notamment de compléments alimentaires, contenant du lycopène. Il s'agit donc de formuler un avis de portée générale, dans un contexte d'émergence de formes synthétiques de lycopène.

Le lycopène, en tant que colorant alimentaire, a été évalué au niveau européen par le Scientific Committee on Food (SCF) pour la dernière fois en 1987 (SCF, 1989) et au niveau international par le Joint FAO/WHO expert committee on food additives (JECFA) en 1978 (WHO, 1978). Aucun de ces deux comités n'a pu établir de dose journalière admissible (DJA) pour le lycopène obtenu de sources naturelles. Toutefois ces deux comités ont accepté l'emploi de lycopène en tant que colorant alimentaire (E 160 d), à condition que les taux d'exposition provenant de cet emploi ne diffèrent pas significativement de ceux apportés par la consommation des aliments contenant naturellement du lycopène.

Le SCF a rejeté en 1999 une demande d'extension des spécifications du lycopène utilisé en tant que colorant alimentaire visant à inclure le lycopène produit par synthèse chimique, qui contient une teneur accrue en isomères *cis* (WHO, 1978). Les raisons invoquées par ce comité étaient, qu'à cette forte concentration (supérieure ou égal à 96 % de lycopène), le lycopène produit par synthèse chimique est très sensible à l'action de l'oxygène, forme des produits de dégradation et présente une composition chimique différente de celle du lycopène de source naturelle. En outre, l'insuffisance des données toxicologiques n'a pas permis d'établir une DJA pour cette forme de lycopène.

L'Autorité européenne de sécurité des aliments (AESA) a émis, en 2005, un avis sur l'emploi de lycopène synthétisé à partir de *Blakeslea trispora* (reconnu comme nouvel ingrédient), sous forme de suspension huileuse contenant de l' $\alpha$ -tocophérol (AESA, 2005). Dans ses conclusions, l'AESA indique que l'apport de 2 mg/jour, en plus de l'apport habituel moyen, qui serait lié à l'utilisation de cette forme de lycopène dans les denrées alimentaires, ne semble pas présenter de risque pour le consommateur. Toutefois, cette conclusion ne s'applique pas aux niveaux d'incorporation de lycopène dans les compléments alimentaires, qui conduiraient à des apports additionnels de 20 mg/jour.

En France, l'emploi de lycopène extrait de tomates rouges en tant que colorant est autorisé conformément à l'arrêté du 2 octobre 1997 relatif aux additifs pouvant être employés dans la fabrication des denrées alimentaires destinées à l'alimentation humaine. De même, l'emploi d'extraits de tomates en tant qu'ingrédient est admis, sous réserve que les caroténoïdes (dont le lycopène) contenus dans ces extraits soient apportés dans des proportions comparables à celles présentes dans la tomate et que les teneurs de lycopène ne conduisent à un niveau de consommation supérieur à celui qui serait atteint par la consommation de tomate crue.

La Food and Drug Administration (US FDA) a accepté l'inscription du lycopène cristallisé, obtenu par synthèse chimique, sur la liste des substances « GRAS » (Generally Recognised As Safe) pour une utilisation en tant qu'ingrédient alimentaire dans la fabrication de céréales pour le petit déjeuner et de boissons non alcoolisées, à des concentrations comprises entre 0,5 et 7,0 % (Gras notice).

L'Afssa a rendu trois avis relatifs à l'emploi de lycopène en tant qu'ingrédient alimentaire.

Le premier avis, publié en janvier 2004, concerne l'utilisation d'un extrait de tomate riche en lycopène dans la formulation d'un complément alimentaire à visée cosmétique (Afssa, 2004a). Si l'apport de 6 mg/jour de lycopène préconisé par le pétitionnaire est supérieur au niveau d'apport communément observé dans l'Union Européenne, la sécurité d'emploi du complément alimentaire a été jugée comme démontrée.

Le second avis a été rendu en juin 2004 dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché de lycopène obtenu par fermentation à partir de *Blakeslea trispora*, au titre du règlement CE 258/97 relatif aux nouveaux aliments et nouveaux ingrédients (Afssa, 2004b). Dans cet avis l'Afssa évoque un éventuel effet promoteur du lycopène, utilisé sous forme concentrée dans des compléments alimentaires à la dose de 20 mg/jour, dans un contexte d'exposition à des carcinogènes environnementaux mutagènes (fumée de tabac, pollution atmosphérique). Cette réserve a été émise à la lumière des données des études d'intervention Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group (1994) et CARET (Omenn et al., 1996, Smigel, 1996) utilisant des doses de 20-30 mg de  $\beta$ -carotène/jour.

Le troisième avis a été émis en octobre 2004 suite aux compléments d'information fournis par le pétitionnaire, après la publication de l'avis précédent relatif à l'emploi de lycopène dérivé de *Blakeslea trispora* (Afssa 2004c). Dans cet avis l'Afssa maintient sa première position et estime que « l'éventuelle analogie entre le lycopène et le  $\beta$ -carotène (hypothèse d'un mécanisme d'action similaire) impose que le maximum de précaution soit pris et qu'il n'était pas envisageable de prendre le risque d'aboutir avec des niveaux de lycopène proche de 20 mg/jour/personne à un effet identique à celui décrit pour le  $\beta$ -carotène chez les sujets exposés à des carcinogènes environnementaux ou professionnels. D'autant plus que le lycopène incorporé au complément alimentaire proposé était sous une forme hautement biodisponible ».

Après consultation des Comités d'experts spécialisés « Nutrition humaine » réuni le 28 avril 2005 et « Arômes, additifs et auxiliaires technologiques » réuni le 5 avril 2005, l'Afssa rend l'avis suivant :

### **Considérant les caractéristiques et propriétés générales du lycopène**

Le lycopène (C<sub>40</sub> H<sub>56</sub>) est un hydrocarbure aliphatique de structure chimique branchée de poids moléculaire 536,9 Daltons. Il appartient à la famille des caroténoïdes et, contrairement au  $\beta$ -carotène, les deux extrémités de la chaîne isoprénique ne sont pas cyclisées.

Chez les organismes caroténogènes du règne végétal (champignons compris), ainsi que chez les bactéries et les archéobactéries, le lycopène est un produit intermédiaire de la voie métabolique qui mène à la synthèse du  $\beta$ -carotène. Chez ces organismes, le lycopène peut être considéré comme un précurseur du  $\beta$ -carotène. Toutefois, aucune des enzymes responsables de la conversion du lycopène en  $\beta$ -carotène (carotène  $\beta$ -cyclases) n'est présente ni chez l'homme, ni dans la microflore humaine.

Le lycopène est moins lipophile que le  $\beta$ -carotène. Il est sensible à la lumière et à la température. Il existe dans la nature de façon prédominante sous la forme *tout-trans*, conformation 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 une molécule antioxydante qui réagit avec l'oxygène singulet <sup>1</sup>O<sub>2</sub>, généré en particulier par l'exposition photonique de la peau, et des espèces radicalaires (IARC, 1998; European Commission, 2001). Contrairement au  $\beta$ -carotène, le lycopène n'a pas une activité pro-vitaminique A, il n'est donc pas précurseur de l'acide rétinolique impliqué dans de nombreux processus de prolifération et de différenciation cellulaires.

### Considérant les niveaux de consommation du lycopène

Le lycopène est un pigment rouge issu principalement de la tomate, mais aussi présent dans d'autres fruits, notamment la pastèque rouge, la papaye, le pamplemousse rose. Il est également synthétisé par certains champignons (*Blakeslea trispora*). Il est utilisé comme colorant dans plusieurs produits alimentaires transformés.

Le principal apport de lycopène est réalisé par la consommation de tomate et de ses produits dérivés. On peut considérer que la consommation régulière cumulée de tomates et d'aliments à base de tomate (sous formes de sauces et de concentrés) par rapport à celle de tomates seules est susceptible d'augmenter d'un facteur 10 l'apport journalier en lycopène. La teneur en lycopène de préparations concentrées est de l'ordre de 20 mg/100 g de produit frais et peut dépasser 40 mg/100 g dans certains cas (Reboul et al., 2005).

D'après une étude réalisée à l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) (Combris et al., 1998), la consommation moyenne de lycopène a été estimée en France à environ 5 mg/j, le 97,5<sup>ème</sup> percentile atteignant 18 mg/j. Des données antérieures, fondées sur la consommation au Royaume-Uni et en Finlande, évoquaient des valeurs proches de 1 mg/j. D'autres, issues d'enquêtes effectuées en Allemagne, rapportent un apport moyen de 0,6 mg/j, avec des valeurs extrêmes de 7 mg/j.

Les données issues de l'enquête INCA (Enquête individuelle nationale de consommation alimentaire) (1998-1999) montrent que la consommation moyenne de lycopène en France est de  $2,1 \pm 2,2$  mg/j chez le sujet adulte et que l'apport du 97,5<sup>ème</sup> percentile atteint 7,7 mg/j. Cependant ce niveau d'apport de 7,7 mg/j est largement dépassé dans d'autres études, confirmant les résultats de Combris et al., 1998. 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<sup>ème</sup> 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 (Hercberg, 2005). L'étude sur la cohorte Nurses' Health Study (Michaud et al., 2000) montre que le quintile supérieur de la consommation de lycopène est proche de cette valeur.

### Considérant les aspects liés à la biodisponibilité du lycopène

La biodisponibilité du lycopène dépend de son niveau de consommation mais aussi de son efficacité d'absorption. Celle-ci est encore mal connue et des études sont en cours (INSERM, INRA) pour préciser l'impact des interactions entre le lycopène et les autres constituants des aliments, notamment d'autres antioxydants, sur la biodisponibilité de ce microconstituant. En revanche, l'influence de la forme, physique ou chimique, d'apport du lycopène sur son efficacité d'apport est mieux connue. Les données animales et humaines suggèrent que le taux maximum d'absorption serait de l'ordre de 25 à 50 % de la dose administrée.

La biodisponibilité du lycopène est supérieure à partir de sauce tomate cuisinée en présence d'un corps gras que dans du jus de tomate ou dans des tomates crues (Stahl and Sies, 1992, Gartner et al., 1997, European Commission, 2001), ce qui explique, en partie, la faible corrélation existant entre l'apport de lycopène et les concentrations plasmatiques ou du tissu adipeux (Gomez-Aracena et al., 2003). Une forme synthétique de lycopène mélangée à de l'huile de maïs et administrée sous forme de capsules a montré une biodisponibilité 3 fois plus élevée qu'une forme extraite de purée de tomate (Tang et al., 2005), l'estimation ayant été réalisée dans le sérum après consommation par 4 volontaires de lycopène deutérée à des doses comprises entre 6 et 9 mg.

Le lycopène est moins efficacement transféré que le  $\beta$ -carotène de la matrice alimentaire dans laquelle il est ingéré vers la phase lipidique présente dans l'estomac (Tyssandier et al., 2003), ce qui peut être considéré comme la conséquence de la lipophilicité plus faible du lycopène par rapport à celle du  $\beta$ -carotène. Ceci explique également, au moins en partie, le faible pourcentage de lycopène retrouvé dans la phase micellaire duodénale (Tyssandier et al., 2003 ; Tyssandier et al., 2001). Ces résultats sont cohérents avec les observations effectuées sur les lipoprotéines sécrétées par l'entérocyte (les chylomicrons), montrant, en effet, un passage plus faible du lycopène rapporté au  $\beta$ -carotène (O'Neill and Thurnham, 1998). Toutefois, des données cliniques indiquent que l'absorption du lycopène est saturable, l'efficacité d'absorption étant diminuée lorsque la quantité ingérée augmente (Diwadkar-Navsariwala et al., 2003). *In vivo*, des résultats semblent confirmer cette notion de saturabilité. En effet, avec des apports de 6 à 9 mg, au moins 1,2 % de la dose apparaît dans le sérum (Tang et al., 2005) et une fraction plus faible de l'ingéré, 0,1 à 0,5 %, passe dans le sérum lorsque les apports sont supérieurs, soit entre 25 et 94 mg (Stahl and Sies, 1992 ; Richelle et al., 2002). Cependant, une étude avait précédemment montré que la fraction absorbée était de l'ordre de 2,6 % pour un apport de 38 mg de lycopène (O'Neill and Thurnham, 1998).

Au final, on peut indiquer que pour les niveaux d'apport liés à l'alimentation courante, la fraction retrouvée dans la circulation sanguine est de l'ordre de 1 %, cette fraction est supérieure pour la forme synthétique en solution huileuse, et inférieure, probablement proche de 0,1 %, pour les apports supra-nutritionnels.

Lors d'administrations répétées, la concentration sanguine de lycopène atteint un plateau au bout de 4 jours, niveau maintenu tout au long de l'apport (28 jours). Après son absorption, le lycopène *tout-trans*, qui représente 70 % du lycopène naturellement présent dans l'aliment, est rapidement isomérisé en formes *cis-trans*. Le pourcentage plasmatique de forme *tout-trans* rapporté au lycopène total se stabilise autour d'une valeur de 35 %. Ces données sont en accord avec celles de l'étude longitudinale réalisée dans la « Health Professionals Follow-up Study », qui montre en outre que la valeur de 35 % est peu changée dans le temps, d'un individu à l'autre, et ne dépend pas de la teneur plasmatique en lycopène (toutes formes isomériques confondues) (Wu et al., 2003). Le taux plasmatique d'isomère *cis-trans* ne peut donc pas être considéré comme un meilleur indicateur de consommation que le lycopène total. Les isomères *cis*, en proportions plus grandes dans le lycopène d'origine synthétique, auraient une biodisponibilité accrue par rapport à l'isomère *tout-trans*, ce qui s'expliquerait notamment par une meilleure solubilisation micellaire (Boileau, T.W.M 1999 ; Boileau T.W.M et al., 2002 ; Boileau A.C. et al., 1999).

Le lycopène est le caroténoïde dont la concentration plasmatique est la plus élevée en Europe (étude EPIC : European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) (Al-Delaimy et al., 2004). Elle est de l'ordre de 0,5  $\mu\text{mol/L}$  et ne dépasse pas la valeur de 1  $\mu\text{mol/L}$ , hors un contexte de consommation régulière d'ingrédients enrichis en lycopène. Cette étude a également montré que le déterminant principal des concentrations de caroténoïdes plasmatiques (dont le lycopène) est la localisation géographique de la population étudiée, ce critère devant être considéré comme une co-variable des habitudes de consommation.

### Considérant les concentrations tissulaires de lycopène

Les teneurs en lycopène varient selon les tissus. Le tissu hépatique peut contenir jusqu'à 10 mg/g (soit 18  $\mu\text{mol/g}$ ) de lycopène. C'est la localisation tissulaire la plus importante après le tissu adipeux. La prostate en contient de faibles quantités : 400 fois moins que le foie chez le chien beagle (Korytko et al., 2003), et moins de 1  $\mu\text{g/g}$  (soit environ 2 nmol/g) chez l'homme (Chen et al., 2001). Toutefois, les données chez l'homme ne peuvent être obtenues, pour des raisons éthiques, que lors d'un développement néoplasique du tissu prostatique.

Par ailleurs, la proportion de forme *cis-trans* dans les tissus, notamment prostatique, est généralement plus élevée que celle du plasma (Korytko et al., 2003), (Clinton et al., 1996), mais des résultats contradictoires ont été obtenus (Boileau A.C. et al., 1999 ; Boileau, T.W.M. 1999). La présence de formes *cis-trans* dans les tissus pose la question de l'existence de propriétés propres à ces structures, à l'image des propriétés de biodisponibilité évoquées précédemment.

**Considérant les éventuels risques liés à la consommation de lycopène***Considérant les études de toxicité chez l'animal :*

Plusieurs études de toxicité (aiguë, sub-chronique ou chronique) ont été réalisées chez l'animal.

Le lycopène ne présente pas de toxicité aiguë dans les études chez l'animal.

Les études de toxicité sub-chronique par voie orale chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables, ces études n'ont pas révélé l'existence d'organes cibles bien que le foie ait été l'objet d'une coloration jaune orangée probablement due à une accumulation intracellulaire de lycopène, accumulation réversible à l'arrêt de l'administration sans altération structurelle ou fonctionnelle de l'organe. Cet effet n'est pas retenu comme effet indésirable.

Dans une étude de toxicité sub-chronique (90 jours) chez le rat, la dose sans effets observée (DSEO) est la plus forte dose testée, soit 586 mg/kg p.c./jour.

Le lycopène n'a pas montré d'effets mutagènes sur la base des données disponibles (test d'Ames, recherche d'aberrations chromosomiques, de micronoyaux ou de synthèse d'ADN non programmée).

Les effets *in vivo* d'une oléorésine de lycopène sur la mutagenèse spontanée à long terme et sur la mutagenèse, induite à court terme par le benzo(a)pyrène sur la prostate, le colon et le poumon de souris *lacZ*, a été rapportée (Guttenplan et al, 2001). Une inhibition non significative de la mutagenèse spontanée a été notée au niveau de la prostate, du poumon et du colon à la plus forte dose de lycopène administrée. La mutagenèse induite par le benzo(a)pyrène a été légèrement inhibée au niveau de la prostate par l'oléorésine riche en lycopène. Les auteurs signalent une augmentation de cette mutagenèse induite au niveau du colon et du poumon et concluent que ces résultats semblent indiquer que les effets antimutagéniques du lycopène sous forme d'oléorésine pourraient être spécifiques à certains organes. Ces résultats impliqueraient qu'à très fortes doses, le lycopène pourrait exercer un effet pro-mutagène, c'est-à-dire qu'il pourrait augmenter la mutagénicité potentielle d'un carcinogène. Cependant les conclusions de cette étude sont critiquables : l'implication réelle du lycopène dans ces effets reste ambiguë dans la mesure où l'étude a mis en œuvre une combinaison lycopène/ $\beta$ -carotène/autres substances ; les études ont été conduites sur une souche de souris transgénique ; enfin, ces résultats n'ont pas été confirmés à ce jour par d'autres travaux.

Aucune étude de cancérogénicité sur le lycopène n'a pu être identifiée.

*Considérant les études chez l'homme :*

L'étude de Guttenplan et al (2001), bien que présentant plusieurs anomalies, soulève une incertitude sur une éventuelle implication du lycopène dans l'induction à court terme de mutagénicité par le benzo(a)pyrène au niveau de la prostate, du colon et du poumon chez la souris *lacZ*. Cette étude évoque l'effet promoteur pro-oxydant du  $\beta$ -carotène dans un contexte d'exposition à des carcinogènes environnementaux (IARC, 1998 ; Liebler, 1993 ; Omaye et al., 1997 ; Everett et al., 1996 ; Mayne et al., 1996 ; Palozza et al., 1995). Il s'avère donc nécessaire que de nouvelles études soient réalisées pour compléter les données existantes.

Des cas de lycopénodermie (dépôts de pigment dans le foie, apparition d'une coloration jaune-orange de la peau et douleurs abdominales) ont été observés chez des sujets consommant d'importantes quantités d'aliments riches en lycopène, par exemple 2 litres de jus de tomate par jour (La Placa et al., 2000), soit environ 200 mg de lycopène (d'après United States Department of Agriculture cité dans <http://www.nutritiondata.com/facts-001-02s02a6.html>) de lycopène (USDA Nutrient Data Laboratory and Agricultural Research Service, 2004).

Une dizaine d'études cliniques n'a pas globalement montré d'effets néfastes du lycopène (0,5 mg/j pendant 4 semaines à 75 mg/jour pendant 1 semaine) sur les paramètres lipidiques sanguins, hormis les phénomènes ponctuels suivants : une altération du profil des acides gras (AG) avec diminution du rapport AG polyinsaturés/AG saturés (15 mg/j pendant 26 j) (Carughi &

Hopper 1994 ; Agarwal & Rao 1998 ; Olmedilla et al. 2002 ; Wright et al. 1999) et une intolérance gastrique (30 mg/jour pendant 3 semaines (Chen et al. 2001).

### **Considérant les études évoquant des effets bénéfiques du lycopène**

Les capacités anti-oxydantes du lycopène ont conduit à la recherche de bénéfices potentiels dans les domaines de la dermatologie, des maladies chroniques dégénératives, notamment cardiovasculaires et de la cancérologie.

#### *Considérant le rôle du lycopène dans la prévention de l'érythème solaire :*

Stahl and Sies (1992) ont réalisé une étude pour évaluer les effets d'une consommation d'un concentré de tomate sur la prévention d'érythème cutané induit par irradiation ultra-violet (UV). Dans cette étude, 22 sujets adultes (26-67 ans) en bonne santé ont été répartis en deux groupes : l'un consommant quotidiennement pendant 10 semaines 40 g d'un concentré de tomate apportant 16 mg de lycopène, en combinaison avec 10 g d'huile d'olive et l'autre recevant (groupe témoin) la même quantité d'huile d'olive, seule. En début d'étude et après 4 et 10 semaines de consommation, les sujets ont reçu des séances de rayonnement UV au niveau de la région scapulaire. L'intensité de l'érythème induit a été mesurée par chromatométrie. Les résultats montrent que le niveau sérique initial en caroténoïdes était similaire entre les deux groupes. Au cours de la période d'intervention, seule la concentration sérique en lycopène augmente de manière significative dans le groupe recevant le concentré de tomate. Dans le groupe témoin, aucune modification des concentrations sériques en caroténoïdes n'a été observée. A 10 semaines, l'intensité de l'érythème est diminuée de 40 % dans le groupe recevant le concentré de tomate par rapport au groupe témoin ( $p=0,02$ ). Toutefois, aucun élément ne permet d'attribuer de manière exclusive cet effet au lycopène dans la mesure où si la teneur de la vitamine C contenue dans le concentré de tomates a probablement été très largement réduite au cours de la cuisson, il n'en est pas de même pour les autres caroténoïdes, les folates et les acides phénoliques dont il aurait été nécessaire de mesurer également la concentration sérique.

#### *Considérant le rôle du lycopène dans la prévention des maladies cardiovasculaires :*

Un effet inhibiteur du lycopène sur la synthèse du cholestérol et une augmentation de la captation des LDL, probablement secondaire à cette inhibition, ont été rapportés *in vitro* sur une lignée cellulaire macrophagique (Fuhrman et al., 1997). Ce double effet serait en faveur de propriétés hypocholestérolémiantes. Les auteurs confirment ces résultats en montrant que des sujets recevant 60 mg/j de lycopène pendant 3 mois présentent un cholestérol-LDL abaissé. En revanche Collins et al (Collins et al., 2004) montrent que chez des sujets recevant pendant 3 semaines 20 mg/j de lycopène, apportés soit par la tomate, soit par la pastèque, le cholestérol total et le cholestérol-HDL ne sont pas modifiés, ce qui semblerait indiquer que le cholestérol-LDL n'est pas abaissé.

Les études cas-témoins, peu nombreuses, portent sur un indicateur primaire, le risque d'infarctus du myocarde, et un indicateur intermédiaire de risque athéromateux, l'épaisseur intima-média. Elles n'aboutissent pas à des résultats convergents (Arab and Steck, 2000).

Toutefois, des études plus récentes semblent confirmer la relation inverse entre le taux de lycopène plasmatique et l'épaisseur intima-média (Gianetti et al., 2002, Rissanen et al., 2003). Il faut noter, cependant, que ces études utilisent des marqueurs de consommation (teneur du plasma ou du tissu adipeux), alors que la question de la validité de ces marqueurs reste posée. En effet, dans une étude d'intervention sur des volontaires différenciant par leur consommation de fruits et légumes (1,4 contre 1), John et al (2002) montrent que la teneur en lycopène n'est pas augmentée chez les sujets ayant une consommation élevée de fruits et légumes, ce qui n'est pas le cas pour les teneurs plasmatiques en  $\beta$ -carotène,  $\alpha$ -carotène, lutéine et  $\beta$ -cryptoxanthine. Une étude épidémiologique prospective récente (Sesso et al., 2003) a été réalisée sur une cohorte de près de 40 000 femmes et à l'aide d'un questionnaire de fréquence de consommation alimentaire. La consommation moyenne de lycopène était élevée (9,2 mg/j). L'étude ne montre aucune tendance à une réduction des risques cardiovasculaires et cérébro-vasculaires chez les plus fortes consommatrices de lycopène (l'apport du 95<sup>ème</sup> percentile est supérieur ou égal à 20 mg/j) par rapport aux faibles consommatrices (3,3 mg/j). Par contre, les femmes consommant le plus

grand nombre de portions à base de tomates (plus de 10) ont un risque d'accidents cérébro-vasculaires considérablement diminué et une tendance à la diminution du risque vasculaire, quelle que soit sa nature, clairement liée à l'augmentation du nombre de portions à base de tomates consommées.

S'il ne ressort pas de ces études un effet clairement établi du lycopène sur l'abaissement du risque cardiovasculaire, la plausibilité biologique du rôle protecteur du lycopène vis-à-vis du risque cardiovasculaire n'est pas non plus établie. De plus, les résultats des études d'intervention sont contradictoires quant aux effets antioxydants protecteurs du lycopène au niveau plasmatique ou des LDL (Kohlmeier et al., 1997, European Commission, 2001, Sesso et al., 2003). En tout état de cause, la validité de ces paramètres en tant qu'indicateurs intermédiaires de risque cardiovasculaire n'est pas établie.

Il faut, enfin, rappeler que les études d'intervention sont généralement réalisées à l'aide d'aliments naturellement riches en lycopène et non avec le lycopène seul.

*Considérant le rôle du lycopène dans la prévention des cancers :*

Les études épidémiologiques (Giovannucci, 1999) ont porté pour une grande part sur la relation entre la consommation de produits riches en lycopène (tomates) et le risque de différents cancers. Soixante douze études ont étudié la relation avec la consommation de tomates, le plus souvent fraîches, ou de produits dérivés, 15 seulement ont étudié spécifiquement la relation avec la consommation de lycopène (6 sur questionnaire et 9 comme marqueurs nutritionnels). Cinquante sept des 72 études montrent une association inverse avec le risque de cancers mais seulement 35 sont significatives et 3 sur 15 concernent le lycopène. La conclusion prudente de l'auteur « Le lycopène peut rendre compte ou contribuer à un effet bénéfique, mais cette possibilité n'est pas encore prouvée et nécessite de nouvelles études » est tout à fait justifiée et ne permet en aucun cas d'affirmer qu'il existe un effet protecteur du lycopène vis à vis des cancers. Notons que l'expertise collective de l'International Agency for research on Cancer (IARC, 1998) avait conclu à l'absence d'effet démontré du lycopène et que les études postérieures (European Commission, 2001, Huang et al., 2003, Sanderson et al., 2004, Bosetti et al., 2004) ne permettent pas de modifier cette conclusion.

Depuis la publication de Giovanucci et al. (1995), montrant une réduction significative du risque de cancer de la prostate via la consommation de sauce tomate, de nombreuses études ont recherché cette protection potentielle. La revue de Giovanucci (Giovannucci, 1999) englobait le cancer de la prostate et ne concluait pas à un effet bénéfique. Dans un suivi de 12 ans de cette même étude (Giovannucci et al., 2002), les auteurs concluent que « une consommation fréquente de produits à base de tomates est associée à un risque plus faible du cancer de la prostate ». Bien que les auteurs confirment la tendance précédemment rapportée, ils insistent sur la faible amplitude de la diminution du risque. Un effet de confusion n'est pas à écarter avec un autre (ou d'autres) composé(s) également présent(s) dans la tomate. Une méta-analyse récente met en évidence une diminution de risque, modeste, uniquement associée à la consommation de tomates et de ses dérivés (Etminan et al., 2004).

Deux études cliniques ont été rapportées chez des patients présentant un cancer de la prostate localisé. Les patients recevaient 30 mg de lycopène par jour pendant 3 semaines, dans l'une sous forme d'oléorésine de tomate (Kucuk et al., 2002) et dans l'autre sous forme de sauce tomate (Chen et al., 2001). Dans la première les sujets traités avaient des concentrations de PSA (prostate specific antigen : marqueur de risque de cancer de la prostate utilisé en routine) plus faibles, ainsi que des tumeurs moins étendues, que chez les sujets témoins (Kucuk et al., 2002). Cependant, les résultats concernant la taille et l'extension des tumeurs sont sans valeur étant donné qu'il n'y a pas eu de mesures avant l'apport de lycopène. Dans la seconde étude, les teneurs plasmatiques du lycopène ont doublé voire triplé dans le tissu prostatique pendant le traitement. Aux niveaux des leucocytes et de la prostate, l'indicateur d'oxydation des bases nucléotidiques (la 8-OH-deoxyguanosine) a baissé significativement. Les concentrations plasmatiques de PSA étaient abaissées de 17,5 % ( $p < 0,002$ ). Par ailleurs, l'index apoptotique était plus élevé. Des études de survie, avec et sans rémission, devraient compléter ces études.

Les autres formes de cancer n'ont pas fait l'objet d'un aussi grand nombre d'études.

Les études revues dans The White Book (European Commission, 2001) ne montrent pas d'association ou une faible réduction de risque non significative entre la consommation de lycopène et le développement de cancers du sein. L'étude récente de Toniolo et al. (2001) montre également des résultats non significatifs. L'examen de 3 cohortes (MONItoring trends and determinants in Cardiovascular disease, Vårebotten intervention project et Mammary screening project) montre une réduction de risque associée au lycopène (Hulten et al., 2001), mais ces résultats ne peuvent être qualifiés de concluants.

Enfin, aucune étude portant sur des marqueurs intermédiaires de risque ne permet de suggérer un effet du lycopène ou de produits à base de tomates sur le cancer du sein. Les marqueurs positif de risque (IGF-I) et négatifs de risque (s'opposant au processus de cancérisation : BRCA1 et BRCA2) ne sont pas modifiés (Vrieling et al., 2004, Chalabi et al., 2004).

Une étude canadienne cas-témoins (402 cas dont 200 hommes et 202 femmes, 688 témoins) (Nkondjock and Ghadirian, 2004) a montré une association inverse entre la consommation de lycopène et le cancer colo-rectal seulement chez les femmes fumeuses (OR : 0,63 , 0,40-0,98).

En Allemagne (Muhlhofer et al., 2003) des biopsies ont été prélevées, chez 7 patients, sur des adénomes recto-coliques et sur la muqueuse adjacente non atteinte. La concentration de tous les caroténoïdes était significativement plus faible dans les prélèvements d'adénome comparés à ceux de la muqueuse non atteinte. Pour le lycopène, cependant, la différence était la plus faible et non significative (0,21 contre 0,34 pmol/ $\mu$ g d'ADN ;  $p=0,06$ ).

Pour le cancer de l'estomac, les études cas-témoins et les études écologiques suggèrent une relation positive entre l'apport de lycopène ou la teneur plasmatique en lycopène et l'abaissement du risque. Une seule étude prospective a été rapportée. Aucun effet protecteur du lycopène n'a été observé au cours d'un suivi d'un peu plus de 6 ans (Botterweck et al., 2000). Colditz et al (Colditz et al., 1985) avaient montré dans une étude prospective que le risque évalué simultanément dans 42 types de cancer, dont le cancer de l'estomac, était significativement diminué chez les sujets consommateurs de tomates. Mais la même observation avait été faite chez les consommateurs de légumes verts et de fruits.

Pour les autres formes de cancers, (leucoplasie orale, cancers de la peau autres que mélanomes, cancers du poumons, cancers de la vessie), les études rapportées ne sont pas concluantes quant à un effet protecteur de la consommation de lycopène (Dorgan et al., 2004, Ito et al., 2003, Arab et al., 2002, Michaud et al., 2000).

#### *En conclusion,*

Il est très probable que le lycopène participe à la prévention des maladies chroniques dégénératives en complémentarité ou en synergie avec d'autres micronutriments apportés par les fruits et légumes au sein d'une alimentation équilibrée et diversifiée.

Mais l'action préventive spécifique du lycopène sur les maladies chroniques dégénératives, et plus particulièrement les maladies cardiovasculaires et les cancers, n'est pas suffisamment documentée dans l'état actuel des connaissances apportées par les études épidémiologiques, et ce malgré l'existence de mécanismes d'action mis en évidence sur des modèles expérimentaux *in vivo* ou *in vitro*, pouvant rendre parfois plausibles des effets protecteurs (notamment dans le cas des cancers).

De plus, il reste à démontrer que le lycopène est responsable des effets protecteurs lorsque ceux-ci sont observés. En effet, son administration sous la forme de tomates ou de produits riches en lycopène provenant de la tomate ne permet pas d'exclure l'action possible d'autres substances, notamment les vitamines C et E, les folates et les acides phénoliques. Des travaux suggèrent également que la consommation d'aliments riches en lycopène (tomate et produits dérivés) est souvent accompagnée d'une consommation élevée de légumes et de fruits riches en ces substances. Il n'est pas non plus exclu que ce soit l'association du lycopène avec la matrice du produit qui, par des interactions physiques ou chimiques, soit, au moins en partie, responsable de l'action du lycopène, voire de la potentialisation de son action.

Compte tenu du fait que :

- les apports alimentaires de lycopène les plus élevés actuellement constatés dans la population française peuvent être estimés à environ 20 mg/jour,
- les données suggérant un effet protecteur du lycopène sur le risque de développement de pathologies chroniques (cancers, maladies cardiovasculaires) ne sont pas concluantes,
- l'absorption intestinale du lycopène présente une cinétique saturable en fonction de la dose,
- la biodisponibilité du lycopène est plus faible que celle du  $\beta$ -carotène, le lycopène ne se transforme pas en  $\beta$ -carotène chez l'homme et il n'est pas précurseur de métabolites actifs de la vitamine A,
- il n'existe pas de modèles ayant testé un effet éventuellement pro-oxydant du lycopène dans les conditions observées pour le  $\beta$ -carotène,
- l'état actuel des connaissances ne permet pas d'apprécier les risques éventuels associés à une consommation à long terme de lycopène en tant qu'ingrédient alimentaire : l'absence d'études toxicologiques à long terme et de cancérogénicité chez l'animal et la carence des données analytiques sur la composition isomérique, notamment le rapport *cis/trans*, et sur les formes de lycopène autres que naturelles ne permet pas de fixer une valeur toxicologique de référence (DJA,...) et d'apprécier les conséquences sanitaires chez l'homme d'une exposition à long terme à différentes formes de lycopène,

l'Afssa estime qu'il ne semble pas nécessaire et utile de dépasser une consommation totale, y compris *via* les compléments alimentaires, de lycopène de 20 mg/jour, en considérant celui-ci sous sa forme présente dans la matrice alimentaire naturelle. La priorité actuelle n'est pas d'augmenter considérablement les apports de lycopène. Elle est plutôt d'une part, d'examiner les conditions pouvant contribuer à une amélioration de la biodisponibilité des apports usuels de lycopène et, d'autre part, de préciser le seuil (actuellement estimé à 20 mg) à partir duquel un apport additionnel de lycopène n'augmente pas sensiblement le lycopène disponible. Ces données pourraient aboutir dans le futur à une révision de la limite supérieure d'apport alimentaire proposée.

La forme d'apport du lycopène influence considérablement sa biodisponibilité et il a été montré que celle-ci est plus élevée pour les formes synthétiques dans un complexe huileux que pour les formes naturelles présentes dans des extraits de purée de tomates. Un facteur 3 a été avancé mais devra être confirmé.

Ainsi, l'Afssa estime que l'utilisation des formes synthétiques de lycopène devra faire l'objet d'une évaluation spécifique au cas par cas sur la base de données de biodisponibilité comparatives avec le lycopène apporté par les extraits de tomate.

## Références bibliographiques

- Afssa (2004a) *Avis 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*
- Afssa (2004b) *Avis relatif à l'emploi de lycopène dérivé de Blakeslea trispora, comme ingrédient alimentaire*
- Afssa (2004c) *Avis 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*
- Agarwal, S. & Rao, A.V. (1998) *Tomato lycopene and low density lipoprotein oxidation : A human dietary intervention study. Lipids* **33**, 981-984.
- (1994) *The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group, N Engl J Med*, **330**, 1029-35.
- Al-Delaimy, W. K., van Kappel, A. L., Ferrari, P., Slimani, N., 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**, 713-22.
- Arab, L. and Steck, S. (2000) *Lycopene and cardiovascular disease, Am J Clin Nutr*, **71**, 1691S-5S; discussion 1696S-7S.
- Arab, L., Steck-Scott, S. and Fleishauer, A. T. (2002) *Lycopene and the lung, Exp Biol Med (Maywood)*, **227**, 894-9.
- Boileau, A. C., Merchen, N. R., Wasson, K., Atkinson, C. A., et al. (1999) *Cis-lycopene is more bioavailable than trans-lycopene in vitro and in vivo in lymph-cannulated ferrets, J Nutr*, **129**, 1176-81.
- Boileau, T. W., Boileau, A. C. and Erdman, J. W., Jr. (2002) *Bioavailability of all-trans and cis-isomers of lycopene, Exp Biol Med (Maywood)*, **227**, 914-9.
- Boileau, T. W. M. (1999) In *Antioxydant status, diet, nutrition, and health* (Ed, Papas, A. M.) CRC Press, London.
- Bosetti, C., Talamini, R., Montella, M., Negri, E., et al. (2004) *Retinol, carotenoids and the risk of prostate cancer: a case-control study from Italy, Int J Cancer*, **112**, 689-92.

- Botterweck, A. A., van den Brandt, P. A. and Goldbohm, R. A. (2000) *Vitamins, carotenoids, dietary fiber, and the risk of gastric carcinoma: results from a prospective study after 6.3 years of follow-up*, *Cancer*, **88**, 737-48.
- Carughi, A. & Hopper, F.G. (1994) plasma carotenoid concentrations before and after supplementation with a carotenoid mixture. *Am J Clin Nutr* **59**, 896-899.
- Chalabi, N., Le Corre, L., Maurizis, J. C., Bignon, Y. J., et al. (2004) *The effects of lycopene on the proliferation of human breast cells and BRCA1 and BRCA2 gene expression*, *Eur J Cancer*, **40**, 1768-75.
- Chen, L., Stacewicz-Sapuntzakis, M., Duncan, C., Sharifi, R., et al. (2001) *Oxidative DNA damage in prostate cancer patients consuming tomato sauce-based entrees as a whole-food intervention*, *J Natl Cancer Inst*, **93**, 1872-9.
- Clinton, S. K., Emehiser, C., Schwartz, S. J., Bostwick, D. G., et al. (1996) *cis-trans lycopene isomers, carotenoids, and retinol in the human prostate*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **5**, 823-33.
- Colditz, G. A., Branch, L. G., Lipnick, R. J., Willett, W. C., et al. (1985) *Increased green and yellow vegetable intake and lowered cancer deaths in an elderly population*, *Am J Clin Nutr*, **41**, 32-6.
- Collins, J., Arjmandi, B., Claypool, P., Perkins-Veazie, P., et al. (2004) *Lycopene from two food sources does not affect antioxidant or cholesterol status of middle-aged adults*, *Nutr J*, **3**, 15.
- Combris, P., Bertail, P. and Boizot, C. (1998) *La consommation alimentaire en 1995 : distribution des quantités consommées à domicile*.
- Diwadkar-Navsariwala, V., Novotny, J. A., Gustin, D. M., Sosman, J. A., et al. (2003) *A physiological pharmacokinetic model describing the disposition of lycopene in healthy men*, *J Lipid Res*, **44**, 1927-39.
- Dorgan, J. F., Boakye, N. A., Fears, T. R., Schleicher, R. L., et al. (2004) *Serum carotenoids and alpha-tocopherol and risk of nonmelanoma skin cancer*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **13**, 1276-82.
- AESA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to an application on the use of  $\alpha$ -tocopherol-containing oil suspension of lycopene from *Blakeslea trispora* as a novel food ingredient – 21 April 2005
- Etminan, M., Takkouche, B. and Caamano-Isorna, F. (2004) *The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **13**, 340-5.
- European Commission (2001) *The White Book FAIR CT 97-3233. TomatoNews*. Avignon France.
- Everett, S. A., Dennis, M. F., Patel, K. B., Maddix, S., et al. (1996) *Scavenging of nitrogen dioxide, thiyl, and sulfonyl free radicals by the nutritional antioxidant beta-carotene*, *J Biol Chem*, **271**, 3988-94.
- Fuhrman, B., Elis, A. and Aviram, M. (1997) *Hypocholesterolemic effect of lycopene and beta-carotene is related to suppression of cholesterol synthesis and augmentation of LDL receptor activity in macrophages*, *Biochem Biophys Res Commun*, **233**, 658-62.
- Gartner, C., Stahl, W. and Sies, H. (1997) *Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes*, *Am J Clin Nutr*, **66**, 116-22.
- Gianetti, J., Pedrinelli, R., Petrucci, R., Lazzerini, G., et al. (2002) *Inverse association between carotid intima-media thickness and the antioxidant lycopene in atherosclerosis*, *Am Heart J*, **143**, 467-74.
- Giovannucci, E. (1999) *Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature*, *J Natl Cancer Inst*, **91**, 317-31.
- Giovannucci, E., Ascherio, A., Rimm, E. B., Stampfer, M. J., et al. (1995) *Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer*, *J Natl Cancer Inst*, **87**, 1767-76.
- Giovannucci, E., Rimm, E. B., Liu, Y., Stampfer, M. J., et al. (2002) *A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk*, *J Natl Cancer Inst*, **94**, 391-8.
- Gomez-Aracena, J., Bogers, R., Van't Veer, P., Gomez-Gracia, E., et al. (2003) *Vegetable consumption and carotenoids in plasma and adipose tissue in Malaga, Spain*, *Int J Vitam Nutr Res*, **73**, 24-31.
- GRAS notice n° GRN 000119
- 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.
- Hercberg, S. (2005) Communication personnelle
- Huang, H. Y., Alberg, A. J., Norkus, E. P., Hoffman, S. C., et al. (2003) *Prospective study of antioxidant micronutrients in the blood and the risk of developing prostate cancer*, *Am J Epidemiol*, **157**, 335-44.
- Hulten, K., Van Kappel, A. L., Winkvist, A., Kaaks, R., et al. (2001) *Carotenoids, alpha-tocopherols, and retinol in plasma and breast cancer risk in northern Sweden*, *Cancer Causes Control*, **12**, 529-37.
- IARC (1998) *Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Agents. Carotenoids*, IARC, Lyon.
- Ito, Y., Wakai, K., Suzuki, K., Tamakoshi, A., et al. (2003) *Serum carotenoids and mortality from lung cancer: a case-control study nested in the Japan Collaborative Cohort (JACC) study*, *Cancer Sci*, **94**, 57-63.
- John, J. H., Ziebland, S., Yudkin, P., Roe, L. S., et al. (2002) *Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial*, *Lancet*, **359**, 1969-74.
- Kohlmeier, L., Kark, J. D., Gomez-Gracia, E., Martin, B. C., et al. (1997) *Lycopene and myocardial infarction risk in the EURAMIC Study*, *Am J Epidemiol*, **146**, 618-26.
- Korytko, P. J., Rodvold, K. A., Crowell, J. A., Stacewicz-Sapuntzakis, M., et al. (2003) *Pharmacokinetics and tissue distribution of orally administered lycopene in male dogs*, *J Nutr*, **133**, 2788-92.
- Kucuk, O., Sarkar, F. H., Djuric, Z., Sakr, W., et al. (2002) *Effects of lycopene supplementation in patients with localized prostate cancer*, *Exp Biol Med (Maywood)*, **227**, 881-5.
- La Placa, M., Pazzaglia, M., and Tosti, A. (2000). *Lycopenaemia*, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **14**, 311-2.
- Liebler, D. C. (1993) *Antioxidant reactions of carotenoids*, *Ann N Y Acad Sci*, **691**, 20-31.
- Mayne, S. T., Handelman, G. J. and Beecher, G. (1996) *Beta-Carotene and lung cancer promotion in heavy smokers--a plausible relationship?*, *J Natl Cancer Inst*, **88**, 1513-5.
- Michaud, D. S., Feskanich, D., Rimm, E. B., Colditz, G. A., et al. (2000) *Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in 2 prospective US cohorts*, *Am J Clin Nutr*, **72**, 990-7.
- Muhlhofer, A., Buhler-Ritter, B., Frank, J., Zoller, W. G., et al. (2003) *Carotenoids are decreased in biopsies from colorectal adenomas*, *Clin Nutr*, **22**, 65-70.

- Nkondjock, A. and Ghadirian, P. (2004) *Dietary carotenoids and risk of colon cancer: case-control study*, *Int J Cancer*, **110**, 110-6.
- Olmedilla, B., Granado, F., Southon, S., Wright, A.J.A., Blanco, I., Gil-Martinez, E., van Den Berg, H., Thurnham, D., Corridan, B., Chopra, M., Hininger, I. (2002) An European multicentre, placebo-controlled supplementation study with alpha-tocopherol, carotene-rich palm oil, lutein or lycopene: Analysis of serum responses. *Clin Sci* **102**, 447-456
- Omaye, S. T., Krinsky, N. I., Kagan, V. E., Mayne, S. T., et al. (1997) *beta-carotene: friend or foe?*, *Fundam Appl Toxicol*, **40**, 163-74.
- Omenn, G. S., Goodman, G., Thornquist, M., Barnhart, S., et al. (1996) *Chemoprevention of lung cancer: the beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) in high-risk smokers and asbestos-exposed workers*, *IARC Sci Publ*, 67-85.
- O'Neill, M. E. and Thurnham, D. I. (1998) *Intestinal absorption of beta-carotene, lycopene and lutein in men and women following a standard meal: response curves in the triacylglycerol-rich lipoprotein fraction*, *Br J Nutr*, **79**, 149-59.
- Palozza, P., Calviello, G. and Bartoli, G. M. (1995) *Prooxidant activity of beta-carotene under 100% oxygen pressure in rat liver microsomes*, *Free Radic Biol Med*, **19**, 887-92.
- Reboul, E., Borel, P., Mikail, C., Abou, L., et al. (2005) *Enrichment of tomato paste with 6% tomato peel increases lycopene and beta-carotene bioavailability in men*, *J Nutr*, **135**, 790-4.
- Richelle, M., Bortlik, K., Liardet, S., Hager, C., et al. (2002) *A food-based formulation provides lycopene with the same bioavailability to humans as that from tomato paste*, *J Nutr*, **132**, 404-8.
- Rissanen, T. H., Voutilainen, S., Nyyssonen, K., Salonen, R., et al. (2003) *Serum lycopene concentrations and carotid atherosclerosis: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study*, *Am J Clin Nutr*, **77**, 133-8.
- Sanderson, M., Coker, A. L., Logan, P., Zheng, W., et al. (2004) *Lifestyle and prostate cancer among older African-American and Caucasian men in South Carolina*, *Cancer Causes Control*, **15**, 647-55.
- SCF (1989), Reports - 21st series
- Sesso, H. D., Liu, S., Gaziano, J. M. and Buring, J. E. (2003) *Dietary lycopene, tomato-based food products and cardiovascular disease in women*, *J Nutr*, **133**, 2336-41.
- Smigel, K. (1996) *Beta carotene fails to prevent cancer in two major studies; CARET intervention stopped*, *J Natl Cancer Inst*, **88**, 145.
- Stahl, W. and Sies, H. (1992) *Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans*, *J Nutr*, **122**, 2161-6.
- Tang, G., Ferreira, A. L., Grusak, M. A., Qin, J., et al. (2005) *Bioavailability of synthetic and biosynthetic deuterated lycopene in humans*, *J Nutr Biochem*, **16**, 229-35.
- Toniolo, P., Van Kappel, A. L., Akhmedkhanov, A., Ferrari, P., et al. (2001) *Serum carotenoids and breast cancer*, *Am J Epidemiol*, **153**, 1142-7.
- Tyssandier, V., Lyan, B. and Borel, P. (2001) *Main factors governing the transfer of carotenoids from emulsion lipid droplets to micelles*, *Biochim Biophys Acta*, **1533**, 285-92.
- Tyssandier, V., Reboul, E., Dumas, J. F., Bouteloup-Demange, C., et al. (2003) *Processing of vegetable-borne carotenoids in the human stomach and duodenum*, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, **284**, G913-23.
- USDA Nutrient Data Laboratory and Agricultural Research Service (2004) *USDA National Nutrient Database for Standard Reference Release 17*  
<http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/SR17/sr17.html>.
- Vrieling, A., Voskuil, D. W., Bueno de Mesquita, H. B., Kaaks, R., et al. (2004) *Dietary determinants of circulating insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins 1, -2 and -3 in women in the Netherlands*, *Cancer Causes Control*, **15**, 787-96.
- WHO (1978) Technical report series 617
- Wu, K., Schwartz, S. J., Platz, E. A., Clinton, S. K., et al. (2003) *Variations in plasma lycopene and specific isomers over time in a cohort of U.S. men*, *J Nutr*, **133**, 1930-6.
- Wright, A.J., Hughes, D.A., Bailey, A.L., Southon, S. (1999) *Beta-carotene and lycopene, but not lutein, supplementation changes the plasma fatty acid profile of healthy male non smokers*. *J Lab Clin Med* **134**, 592-598.

Pascale BRIAND