

Maisons-Alfort, le 30 septembre 2005

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

## 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 26 août 2005, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 24 août 2005 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes 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. 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 aromatisés 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.

Dans l'Union européenne, et avant 1997, cet extrait est autorisé comme ingrédient dans les compléments alimentaires. Il 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).

L'Afssa a exprimé, le 25 juillet 2005 un avis de portée générale sur l'utilisation du lycopène en tant qu'ingrédient alimentaire, dans les aliments et les compléments alimentaires et ce quelle que soit son origine<sup>1</sup>. Dans ses conclusions, 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. »

L'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a émis, le 21 avril 2005, un avis sur l'utilisation de suspension huileuse de lycopène issu de *Blakeslea trispora* contenant de l' $\alpha$ -tocophérol en tant que nouvel ingrédient alimentaire<sup>2</sup>. Dans ses conclusions, l'EFSA indique que « ...la suspension huileuse de lycopène obtenu à partir de *B. trispora* contenant de l' $\alpha$ -tocophérol, destiné à une utilisation en tant que nouvel ingrédient alimentaire dans les aliments conduisant à une ingestion supplémentaire de 2 mg/jour ne donne lieu à aucune préoccupation du point de vue de la sécurité. Cependant, il n'en va pas de même pour les niveaux proposés d'utilisation de lycopène dans les aliments entraînant une ingestion supplémentaire de 20 mg/jour ».

<sup>1</sup> Avis relatif à l'évaluation des risques éventuels liés à l'emploi de lycopène en tant qu'ingrédient alimentaire (Afssa, Avis du 25 juillet 2005)

<sup>2</sup> 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 (Efsa, Opinion adopted on 21 april 2005)

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » réuni le 29 septembre 2005, l'Afssa rend l'avis suivant :

**Considérant les aspects relatifs aux spécifications du NI :**

- le NI contient 5 à 15 % de lycopène sous une forme majoritairement tout-trans et un certain nombre de composés naturellement présents dans les tomates ;
- les niveaux de résidus de solvants et de pesticides, la présence de métaux lourds et la contamination microbiologique sont évalués et les préparations ne respectant pas les critères requis sont éliminés ;
- le NI est stable dans les conditions de stockage prévues ;

Le comité d'évaluation britannique estime que les analyses réalisées attestent de la sécurité chimique et de la stabilité du NI.

⇒ L'Afssa adhère à ces conclusions.

**Considérant les aspects relatifs au procédé de fabrication mis en œuvre**

- pour l'essentiel, il est similaire à celui utilisé pour la production du lycopène comme colorant alimentaire ; seule l'étape finale de concentration du lycopène est omise ;
- des contaminations éventuelles sont vérifiées à chaque étape ;

Le comité d'évaluation britannique est satisfait de la description du procédé et des contrôles effectués pour assurer la sécurité du produit final.

⇒ L'Afssa partage ce point de vue.

**Considérant les aspects relatifs à l'utilisation antérieure du produit source du NI**

- la variété de tomates utilisée n'est pas consommée *per se* mais pour la production de sauce tomate ;

Le comité d'évaluation britannique est satisfait par ces informations.

⇒ L'Afssa s'interroge sur l'antériorité de la consommation en Europe de la source et sur les raisons de sa non-consommation *per se*. L'Afssa s'interroge également sur l'antériorité de la consommation en Europe du NI. Relevant que le pétitionnaire mentionne explicitement l'absence d'information sur une exposition humaine antérieure au NI, l'Afssa estime que le classement en « nouvel ingrédient...ayant une histoire de consommation dans l'UE » n'est pas fondée.

**Considérant les aspects relatifs à l'utilisation et la consommation prévues du NI**

- les catégories d'aliments susceptibles de contenir le NI sont très variées (produits laitiers, pain, biscuits, produits à base de viande, jus, boissons aromatisés sans alcool, soupes, céréales de petit déjeuner, matières grasses à tartiner, etc.) ;
- les niveaux d'incorporation proposés pour le NI (de 20 à 300 mg/kg selon l'aliment) sont plus faibles que ceux autorisés pour le lycopène en tant que colorant et calculés de telle façon qu'une portion apporte 5 mg de lycopène du NI ;
- dans ces conditions, l'apport total maximal de lycopène, tenant compte de la consommation d'aliments et de compléments alimentaires contenant le NI (estimée à 15 mg/j), de la consommation de tomates et de produits dérivés de la tomate (estimée à 20 mg/j), ainsi que de la consommation de lycopène en tant que colorant (estimée à 10 mg/j), serait de 45 mg/jour ;

Le comité d'évaluation britannique rappelle que :

- les précédentes évaluations du Scientific Committee on Food (SCF) portant sur le lycopène n'avaient pas permis d'établir un Adequate daily intake pour le lycopène utilisé en tant que colorant.
- dans son avis de 1987, le SCF avait indiqué que « l'acceptation de [l'ajout d'un colorant] est limitée aux situations dans lesquelles l'utilisation de matières colorantes extraites d'aliments n'a pas pour résultat attendu l'ingestion de quantités différant substantiellement de celles qui sont attendues d'une consommation normale d'aliments dans lesquels ces substances sont présentes ».

Il évoque l'éventualité d'une consommation excessive de lycopène chez les enfants de moins de 3 ans. Si le pétitionnaire indique que la population des très jeunes enfants n'est pas ciblée pour les produits susceptibles de contenir le NI, une recommandation en termes de restriction de consommation à cette population est formulée.

Enfin, une interrogation a été exprimée sur un éventuel effet indésirable du lycopène chez les adolescents mâles. Toutefois, le comité d'évaluation britannique a estimé qu'elle était sans objet. Le rapport britannique n'apporte aucun élément d'information sur cette discussion.

⇒ L'Afssa estime que l'augmentation des apports de lycopène liée à l'utilisation du NI est substantielle et n'est pas admissible. En effet :

- l'addition de toutes les sources de lycopène conduirait à un apport maximal de 45 mg/jour ; de plus, si le niveau d'incorporation envisagé de NI dans les aliments est indiqué, le niveau d'incorporation actuelle du NI dans les compléments alimentaires n'est pas clairement explicité, rendant difficile l'estimation de leur contribution réelle à l'apport journalier de lycopène,
- dans son avis du 25 juillet 2005, 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. »,
- l'avis de l'Efsa du 24 avril 2005 conforte cette opinion formulée par l'Afssa,
- même si le niveau d'incorporation du NI est parfois plus faible que celui autorisé pour le lycopène en tant que colorant, l'utilisation du NI est étendue à certains aliments qui étaient exclus du champ d'utilisation du lycopène en tant que colorant ; de plus, l'introduction du NI conduit notamment à augmenter de 50 % la teneur en lycopène (par rapport à celle tolérée pour le lycopène en tant que colorant) dans les substituts de viande, de 125 % dans les fromages (flavoured processed cheese) et de 75 % dans les biscuits ;

L'Afssa considère que la mention « déconseillé aux enfants de moins de 3 ans » devrait être indiquée sur l'étiquetage des produits contenant le NI.

Enfin, l'effet indésirable éventuel du lycopène chez les adolescents mâles évoqué par les autorités britanniques concerne des problèmes de fertilité. L'Afssa considère que cet effet n'ayant fait l'objet d'aucune étude spécifique, l'argumentation développée par le Comité d'évaluation britannique pour finalement écarter cet effet potentiel mérite d'être précisée.

#### **Considérant les aspects relatifs à l'exposition antérieure au NI**

- les informations fournies par le pétitionnaire sont des données de consommation de lycopène *via* la tomate et ses produits dérivés, obtenues d'après des études conduites dans différents pays européens et aux USA,
- La consommation de lycopène *via* le NI n'est pas fournie ; la production de NI destinée à la fabrication des compléments alimentaires est estimée à environ 400 tonnes entre 1995 et 2004 ; le pétitionnaire indique qu'au cours de cette période, aucun effet indésirable n'a été mis en évidence ;

Le comité d'évaluation britannique est satisfait de ces informations.

⇒ L'Afssa estime que si la consommation de lycopène *via* le NI n'a sans doute pas entraîné d'effets indésirables immédiatement visibles et repérables, une vigilance sur sa participation éventuelle dans des pathologies multifactorielles reste une nécessité, eu égard aux niveaux de consommation avancés.

#### **Considérant les aspects relatifs aux informations nutritionnelles sur le NI**

- au regard de la teneur en lycopène, le pétitionnaire indique que le NI est nutritionnellement équivalent à la tomate et au colorant ; toutefois, de faibles différences eu égard aux teneurs des autres caroténoïdes sont possibles, compte tenu des variétés de tomates et du procédé de fabrication.
- le pétitionnaire consacre une large part de son dossier aux effets bénéfiques potentiels du lycopène (risque cardiovasculaire, cancers, etc.)

Le comité d'évaluation britannique estime que ces informations sont recevables. Toutefois, il relève que les bénéfices en termes de santé du fait de la consommation de lycopène n'ont pas à être pris en compte dans l'évaluation de la sécurité du NI.

⇒ Dans son avis du 25 juillet 2005, l'Afssa mentionne l'importance de la phase lipidique intestinale dans la biodisponibilité du lycopène : « La biodisponibilité du lycopène est plus élevée à partir de sauce tomate cuisinée en présence de corps gras que dans du jus de tomate ou dans les tomates crues ». Le NI pourrait donc représenter une forme d'apport plus biodisponible que celle qui est restée dans sa matrice alimentaire naturelle. Ces deux formes ne seraient donc pas nutritionnellement équivalentes.

En ce qui concerne les effets bénéfiques éventuels du lycopène, l'Afssa partage l'opinion du Comité d'évaluation britannique, d'autant plus que les effets bénéfiques invoqués ne sont pas avérés. A ce titre, l'avis de l'Afssa du 25 juillet 2005 mentionne : « 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 ».

#### **Considérant les aspects relatifs aux informations microbiologiques sur le NI**

Le comité d'évaluation britannique est satisfait de la démonstration de la sécurité microbiologique du NI, des contrôles ayant été réalisés tout au long du procédé de fabrication et sur le produit fini.

⇒ L'Afssa suit cette opinion.

#### **Considérant les aspects relatifs aux informations toxicologiques sur le NI**

- le pétitionnaire considère que le NI ne présente pas de risques toxicologiques supplémentaires par rapport à ceux classiquement associés à la tomate et à ses produits dérivés. En ce qui concerne une éventuelle présence de tomatine (alcaloïde contenu dans les tomates vertes) dans le NI, le pétitionnaire indique que seules des tomates mûres ont été utilisées, que les données de la littérature montrent une réduction des niveaux de tomatine au cours de la maturation des tomates et que de la tomatine n'a pas été détectée dans le NI (limite de détection 1 ppm),
- des données toxicologiques obtenues avec le NI contenant 5 à 6 % de lycopène sont présentées :
  - o des irritations cutanées et oculaires observées chez le rat sont sans objet dans la mesure où une fermentation lactique suspectée en 1994 a été enrayée depuis ;
  - o un NOAEL de 4500 mg/kg p.c./jour a été établi chez le rat ayant consommé le NI pendant 13 semaines ; une augmentation du poids des poumons a été observée à cette dose, sans altérations histopathologiques, et n'a donc pas été considérée comme un effet néfaste ;
  - o l'étude de mutagénicité basée sur le test de Ames est négative ; le pétitionnaire reconnaît l'insuffisance de ces études pour évaluer un éventuel effet génotoxique du NI ;
  - o le pétitionnaire indique que l'effet pro-mutagène d'un extrait de tomates mis en évidence par Guttenplan et al.<sup>3</sup> ne peut être définitivement attribué au lycopène dans la mesure où la teneur en  $\beta$ -carotène de l'extrait était élevée ;

L'ensemble des données (y compris les compléments d'information sur ces différents points) fourni par le pétitionnaire a été considéré comme acceptable par le comité d'évaluation britannique qui conclut à une absence de tomatine dans le NI, à une absence de sensibilité cutanée, à un NOAEL de 4500 mg/kg p.c./jour dans l'étude présentée et à une absence de génotoxicité.

⇒ L'Afssa considère, en raison de l'insuffisance des données de mutagénicité et de l'effet sur les poumons observé dans l'étude de 13 semaines chez le rat, qu'il conviendrait de compléter le dossier avec des données issues d'études à long terme avec le NI.

#### **Considérant les aspects relatifs à l'allergénicité et à l'étiquetage du NI**

Des cas d'allergies à la tomate sont peu fréquents et peu d'informations sont disponibles sur les allergènes mis en cause. L'analyse protéique du NI ne démontre pas clairement que celui-ci est exempt d'allergènes. Le pétitionnaire propose donc une mention d'étiquetage du type « extrait de tomate contenant du lycopène » de manière à alerter le consommateur allergique à la tomate.

<sup>3</sup> 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.

La nature généralement protéique des allergènes suggère que leur présence est peu probable dans le NI tel que formulé. Toutefois, le comité d'évaluation britannique accepte, pour une protection accrue du consommateur, l'ajout de la mention d'étiquetage proposée par le pétitionnaire.

⇒ L'Afssa reprend ces conclusions.

**En conclusion,**

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.

**Pascale BRIAND**