



AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8592

Révision des recommandations concernant un apport complémentaire en lycopène et en lutéine dans les compléments alimentaires

2 décembre 2009

1. INTRODUCTION ET QUESTION

Dans le cadre de demandes de notification de compléments alimentaires et d'ingrédients contenant du lycopène et/ou de la lutéine, le Conseil Supérieur de la Santé a estimé utile de formuler un avis concernant les limites d'apport complémentaire en ces substances alimentaires, en considération d'une part d'une procédure réglementaire en cours et d'autre part de données récentes de la littérature scientifique.

Pour rappel, la législation belge s'est dotée d'un arrêté royal concernant « la mise dans le commerce de nutriments et de denrées alimentaires auxquelles des nutriments ont été ajoutés » (AR du 3 mars 1992 et modifications ultérieures). Celui-ci a été complété par l'arrêté royal du 12 février 2009 et l'arrêté ministériel du 19 février 2009 réglementant les « substances autres que des nutriments, des plantes ou des préparations de plantes », dans les compléments alimentaires, dont les deux substances en question. A cet égard, un avis du Conseil Supérieur de la Santé¹ du 14 janvier 2004 (CSH, 2004) estimait que l'apport alimentaire journalier usuel en lycopène par le biais de l'alimentation s'élève à 2,5 mg en moyenne et celui en lutéine à 2,0 mg. Le Conseil proposait alors que ces substances soient ajoutées aux denrées alimentaires dans des limites de concentration s'élevant à 15 % de ces valeurs pour l'apport minimal et à 150 % pour l'apport maximal, ce qui, en pratique donnait des apports complémentaires journaliers autorisés entre 0,375 et 3,75 mg de lycopène et 0,3 à 3 mg de lutéine.

Etant donné que des doses d'apports complémentaires plus élevées en ces substances ont été avancées par différentes autorités dont le JECFA (Joint FAO/WHO Expert Evaluation Committee on Food Additives) et l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) et que des remarques ont été formulées à ce sujet par la Commission européenne durant la procédure de notification par la Belgique de la proposition d'AR, toute mention relative au lycopène et à la lutéine ont été supprimées du projet d'AR. Dès lors aucune limite d'apport complémentaire par le biais de compléments n'est actuellement préconisée par la Belgique pour ces « autres substances ».

Par ailleurs, une Directive européenne (1925/2006) enjoint les Etats membres qui souhaiteraient limiter l'usage d' « autres substances » dans des compléments alimentaires à ne prendre en compte que des considérations relevant de la « sécurité alimentaire » (EC, 2006).

¹ Ancienne dénomination: Conseil Supérieur d'Hygiène (CSH).

Afin de déterminer quelles sont les valeurs maximales d'apport complémentaire que l'on peut actuellement fixer pour ces deux substances, le dossier a été confié au groupe de travail permanent NASSA (Nutrition, Alimentation et Santé y compris Sécurité Alimentaire).

Cet avis repose sur la législation, les travaux et rapports de plusieurs instances internationales et la recherche de la littérature scientifique et grise.

2. CONCLUSIONS

En ce qui concerne le lycopène, le Conseil Supérieur de la Santé se rallie à la décision de la Commission du 23 avril 2009, publiée au Journal officiel de l'Union européenne le 28 avril 2009 (CE, 2009a) qui autorise la mise sur le marché de lycopène en tant qu'ingrédient alimentaire destiné à être utilisé dans les denrées alimentaires à la condition que la teneur maximale en lycopène dans les compléments nutritionnels soit de 15 mg par dose quotidienne, selon les recommandations du fabricant. Il propose d'intégrer cette donnée dans l'arrêté ministériel du 19 février 2009 relatif à la fabrication et au commerce des compléments alimentaires contenant d'autres substances que des nutriments et des plantes ou des préparations de plantes (MB 18/03/2009) en reprenant dans l'annexe les données suivantes sous la rubrique « lycopène »:

1. « l'absorption de la portion journalière recommandée dans l'étiquetage, la présentation ou dans la publicité doit avoir comme conséquence que la quantité ingérée de l'autre substance soit conforme aux teneurs minimales ou maximales suivantes »:

- **minimum: 2,5 mg/jour;**

- **maximum: 15 mg/jour.**

2. « sans préjudice des dispositions générales et spécifiques concernant l'étiquetage, la présentation et la publicité des denrées alimentaires, l'étiquetage des compléments alimentaires doit comporter un avertissement dont la teneur est la suivante »: NEANT.

3. « autres conditions »: **la forme chimique du lycopène doit être une de celles satisfaisant à la législation « Novel Food » de l'Union européenne.**

En ce qui concerne la lutéine, le Conseil estime qu'il est actuellement raisonnable de proposer une valeur de 10 mg/jour comme apport journalier complémentaire maximal en lutéine, dénué de tout risque pour la santé. Il propose d'intégrer cette donnée dans l'arrêté ministériel du 19 février 2009 relatif à la fabrication et au commerce des compléments alimentaires contenant d'autres substances que des nutriments et des plantes ou des préparations de plantes (MB 18/03/2009) en reprenant dans l'annexe les données suivantes sous la rubrique « lutéine »:

1. « l'absorption de la portion journalière recommandée dans l'étiquetage, la présentation ou dans la publicité doit avoir comme conséquence que la quantité ingérée de l'autre substance soit conforme aux teneurs minimales ou maximales suivantes »:

- **minimum: 2 mg/jour;**

- **maximum: 10 mg/jour.**

2. « sans préjudice des dispositions générales et spécifiques concernant l'étiquetage, la présentation et la publicité des denrées alimentaires, l'étiquetage des compléments alimentaires doit comporter un avertissement dont la teneur est la suivante »: NEANT.

3. « autres conditions »: NEANT.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

ADFMS	Aliments Destinés à des Fins Médicales Spéciales
AREDS	<i>Age-Related Eye Disease Study</i>
CWD	<i>Cold Water Dispersible</i>
DEF	Dispersible dans l'Eau Froide
DJA	Dose Journalière Admissible
DMLA	Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>

FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRAS	<i>Generally Recognised As Safe</i>
NATCOL	<i>Natural Food Colours Association</i>
NOAEL	<i>No Observed Adverse Effect Level</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>

3.1 Méthodologie

Cet avis repose sur la législation, les travaux et rapports de plusieurs instances internationales et la recherche de la littérature scientifique et grise.

3.2 Elaboration

3.2.1 Lycopène

Pour le **lycopène**, des données, travaux et rapports récents ont été plus particulièrement pris en considération pour l'élaboration du présent rapport.

Il convient tout d'abord de rappeler que le lycopène, extrait des tomates, est autorisé depuis plusieurs années comme colorant alimentaire aussi bien en Union européenne qu'aux Etats-Unis. Dès 1975, le Scientific Committee on Foods de l'Union européenne (SCF, 1975) estime qu'il est impossible d'établir une Dose Journalière Admissible (DJA) pour le lycopène, mais il accepte d'utiliser le lycopène préparé à partir d'aliments naturels par des moyens physiques à condition que la quantité ajoutée ne diffère pas significativement de la quantité consommée via les aliments usuels les plus pertinents. Cet avis a été confirmé en 1989 par le même SCF (SCF, 1989). En 1999, le SCF a été consulté pour l'évaluation du lycopène synthétique et a conclu que celui-ci est inacceptable comme constituant alimentaire en raison d'incertitudes concernant sa stabilité et sa toxicité (SCF, 1999).

En 2004, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA, 2004a) s'est prononcée sur l'emploi du lycopène dérivé de *Blakeslea trispora* (un champignon) comme ingrédient alimentaire et a émis une réserve pour des doses d'apport de 20 mg/jour. Dans un rapport ultérieur publié en 2005 (AFSSA, 2005), l'Agence a synthétisé les différents avis précédents et a reconsidéré l'ensemble de la problématique de manière plus approfondie. Elle en a conclu qu'il n'est ni nécessaire ni utile de dépasser une consommation totale, y compris via les compléments alimentaires, de 20 mg/jour de lycopène.

En 2006, le Joint FAO/WHO Expert Evaluation Committee on Food Additives (JECFA, 2006a) a établi une DJA pour le lycopène d'origine synthétique ou naturelle (extrait de *Blakeslea trispora*, un champignon) entre 0 et 0,5 mg/kg de poids corporel/jour. Un tel niveau correspond à 30 mg lycopène/jour pour un homme de 60 kg. Un peu plus tard, le Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Foods de l'EFSA (EFSA, 2008a) a validé cette DJA de 0,5 mg/kg/jour pour toutes les sources de lycopène, en ce compris celui extrait de la tomate, en se basant sur un NOAEL de 50 mg/kg/jour (*No-Observed-Adverse-Effect Level*) et en utilisant un facteur de sécurité de 100.

En 2008, plusieurs décisions de la Commission européenne ont autorisé l'utilisation du lycopène dans certains aliments en tant que nouvel ingrédient alimentaire (Novel Food). Trois autorisations concernent un lycopène « dispersible dans l'eau froide, DEF » ou « *cold water dispersible, CWD* », obtenu par biosynthèse par le champignon *Blakeslea trispora* (selon la même voie que celle du lycopène de la tomate), suivie d'un processus d'extraction, de purification et de cristallisation (10 avril 2008 et 4 décembre 2008; dossiers déposés par les firmes BASF, DSM Nutritional Products et Vitatene Antibiotics). La quatrième autorisation concerne un lycopène provenant de l'oléorésine de tomate (24 avril 2008, dossier déposé par la

firme LycoRed), obtenue par une extraction (via des solvants) de tomates (*Lycopersicon esculentum*). En 2009, une nouvelle décision de la Communauté européenne a autorisé la mise sur le marché de lycopène synthétique en tant que nouvel ingrédient (30 avril 2009, dossier déposé par la firme DSM Nutritional Products).

Les données actuelles semblent indiquer que les lycopes de différentes origines puissent être considérés comme « nutritionnellement équivalents » et qu'ils auraient la même « bio-disponibilité ». Par ailleurs, la stabilité de certaines préparations est garantie par l'ajout d'antioxydants.

Le tableau 1 reprend quelques éléments concernant la composition chimique des différents lycopes commerciaux (EFSA, 2008a, 2008b, 2008c et 2008d).

Tableau 1: Comparison of the chemical compositions of synthetic lycopene, lycopene from tomatoes and lycopene from *B. trispora* (EFSA, 2008a, b, c et d).

	<i>Synthetic lycopene (present opinion)</i>	<i>Synthetic lycopene*</i>	<i>Lycopene from tomatoes*</i>	<i>Lycopene from B. trispora**</i>
<i>Purity</i>	≥ 96%	≥ 96%	≥ 5% of total colouring matters***	≥ 95%
<i>Impurities, other pigments</i>	Up to 0.15% Apo-12'-lycopenal	Up to 0.3% of C ₂₅ aldehyde = Apo-12'-lycopenal	Other pigments, oils, fats, waxes and natural flavours	Other carotenoids
<i>All-trans isomer</i>	>70%	>70%	94-96%	≥ 90%
<i>5-cis isomer</i>	<23%	<25%	3-5%	
<i>9-cis isomer</i>	<1%	<1%	0-1%	
<i>13-cis isomer</i>	<1%	<1%	1%	1-5%
<i>Other cis-isomers</i>	<5%	<3%	<1%	
<i>Formulation</i>	5 - 10% lycopene with corn starch, gelatine and stabilizers such as ascorbyl palmitate and α-tocopherol	10% lycopene with ascorbyl palmitate (5%) and α-tocopherol (1.5%)	Oleoresin: 2-3% lycopene Powder: 5% lycopene	5 or 20% oil suspension with α-tocopherol (1% of lycopene level) 10-20% CWD product

* SCF, 1999

** EFSA, 2005a,b.

*** Lycopene oleoresin from tomatoes might also be prepared using an additional concentration step to obtain a oleoresin that contains 60-70 % lycopene.

Au plan quantitatif et après due évaluation par la Commission européenne, la liste des denrées alimentaires auxquelles du lycopène synthétique (CE, 2009a) ou du lycopène extrait de la tomate (CE, 2009b) peuvent être ajoutés a été fixée comme repris dans le tableau 2 (CE, 2009a).

Tableau 2: Liste des denrées alimentaires auxquelles du lycopène synthétique peut être ajouté (CE, 2009a).

Liste des denrées alimentaires auxquelles du lycopène synthétique peut être ajouté

Catégorie de denrées alimentaires	Teneur maximale en lycopène
Boissons à base de jus de fruits/légumes (y compris les concentrés)	2,5 mg/100 g
Boissons adaptées à une dépense musculaire intense, surtout pour les sportifs	2,5 mg/100 g
Denrées alimentaires pour régimes hypocaloriques destinés à la perte de poids	8 mg par substitut de repas
Céréales pour petit-déjeuner	5 mg/100 g
Matières grasses et assaisonnements	10 mg/100 g
Soupes autres que les soupes de tomate	1 mg/100 g
Pain (y compris les pains croustillants)	3 mg/100 g
Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales	En fonction des exigences nutritionnelles spécifiques
Compléments alimentaires	15 mg par dose quotidienne, selon les recommandations du fabricant

Dans les quatre cas mentionnés plus haut, l'EFSA a demandé aux fournisseurs d'établir un programme de contrôle accompagnant la mise sur le marché de leurs ingrédients. Le programme devra englober la collecte d'informations sur les niveaux d'utilisation de lycopène dans les aliments. A l'horizon 2014, et compte tenu des données recueillies, les autorisations promulguées feront l'objet d'une réévaluation.

Ces précautions s'expliquent par la volonté de l'EFSA de prévenir la consommation excessive de lycopène. Selon cette autorité (EFSA, 2008b), l'exposition quotidienne totale de différentes populations au lycopène utilisé comme colorant alimentaire pourrait potentiellement se situer en moyenne entre 2 et 6 mg, et atteindre 23 mg pour les niveaux élevés de consommation. De plus, le groupe d'experts n'a pas exclu une exposition combinée parfois élevée, due à la fois à des sources alimentaires naturelles et à des colorants alimentaires allant jusqu'à 43 mg de lycopène par jour. Cet ingrédient est en effet non seulement présent dans les tomates (y compris les produits à base de tomates comme les ketchups et les purées), les légumes et d'autres fruits tels la pastèque, le pamplemousse rose et la papaye, mais il est également autorisé comme colorant alimentaire et peut être ajouté à des denrées alimentaires et à des boissons, notamment les boissons non alcoolisées aromatisées, les fruits en conserve, les confiseries, les sauces, les confitures et les gelées. L'EFSA a estimé que les boissons aromatisées non alcoolisées constituaient la source potentiellement la plus importante, contribuant jusqu'à 66 % de la consommation totale en lycopène chez les adultes et à plus de 90 % chez les enfants (EFSA, 2008a).

Tableau 3: Estimations récentes d'exposition au lycopène en provenance de diverses sources alimentaires (EFSA, 2008 a, b, c, d).

Source of lycopene	Average (mg/day)	High (mg/day)
Naturally occurring	0,5 – 5	8 – 20
Enriched foods	8 – 19	23 – 37
Enriched foods	12	12
Supplements	0 (no supplement use)	8 – 15
Food Colour	2 – 6	11 – 23*
Enriched food CWD	1,3 – 3,5	4 - 8

* based on the 97,5th percentile intake estimates

En conclusion et tenant compte de l'ensemble des travaux récents résumés ci-avant, le Conseil Supérieur de la Santé se rallie à la décision de la Commission du 23 avril 2009, publiée au Journal officiel de l'Union européenne le 28 avril 2009 (CE, 2009a) qui autorise la mise sur le marché de lycopène en tant qu'ingrédient alimentaire destiné à être utilisé dans les denrées alimentaires selon les spécifications de l'annexe « II », reprise dans le tableau ci-dessus. Celle-ci précise que la teneur maximale en lycopène dans les **compléments alimentaires** est de 15 mg par dose quotidienne. Par ailleurs, dans le cas particulier des « compléments alimentaires » et dans l'esprit de la législation belge en vigueur (AR du 3 mars 1992), le Conseil estime qu'il convient également de fixer une limite minimale d'apport complémentaire qui soit significative au plan nutritionnel et propose comme telle valeur l'apport alimentaire moyen usuel estimé (2,5 mg/jour).

Le Conseil propose d'intégrer cette donnée dans l'arrêté ministériel du 19 février 2009 relatif à la fabrication et au commerce des compléments alimentaires contenant d'autres substances que des nutriments et des plantes ou des préparations de plantes (MB 18/03/2009) en reprenant dans l'annexe les données suivantes sous la rubrique « lycopène »:

1. « l'absorption de la portion journalière recommandée dans l'étiquetage, la présentation ou dans la publicité doit avoir comme conséquence que la quantité ingérée de l' « autre substance » soit conforme aux teneurs minimales ou maximales suivantes »:

- **minimum: 2,5 mg/jour;**

- **maximum: 15 mg/jour.**

2. « sans préjudice des dispositions générales et spécifiques concernant l'étiquetage, la présentation et la publicité des denrées alimentaires, l'étiquetage des compléments alimentaires doit comporter un avertissement dont la teneur est la suivante »: NEANT.

3. « autres conditions »: **la forme chimique du lycopène doit être une de celles satisfaisant à la législation « Novel Food » de l'Union européenne.**

* * *

3.2.2 Lutéine

Pour la **lutéine**, des données, travaux et rapports récents ont été plus particulièrement pris en considération pour l'élaboration du présent rapport.

La lutéine extraite d'aliments naturels (fruits et plantes), d'herbes, de luzerne (alfalfa) et de *Tagetes Erecta* (marigold flowers ou rose d'inde) est autorisée comme colorant alimentaire par l'Union européenne (E161b). Elle a fait l'objet d'une évaluation chimique et technique (JECFA, 2004).

En 2004, la FDA reconnaît à la lutéine « cristalline » (lutéine « libre » ou « non estérifiée », extraite de *Tagetes erecta*) le statut « GRAS: *Generally Recognised As Safe* », en tant

qu'ingrédient de divers aliments et boissons, en se basant sur le rapport d'un groupe d'experts constitué par la firme Kemin Health LC (FDA, 2004). Un peu plus tard, elle conclut qu'il n'existe aucune preuve suffisante pour valider l'allégation de santé affirmant que la lutéine et la zeaxanthine (un isomère de la lutéine) participent à la prévention de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), sujet ayant attiré l'attention des ophtalmologues (EFSA, 2008e). Cet avis va en partie à l'encontre de celui de l'AFSSA qui, en 2004, se rétracte et valide l'allégation mentionnant que « la lutéine contribue à protéger la rétine et le cristallin de l'oxydation » alors que, en 2002, elle avait jugé insuffisantes les preuves présentées affirmant que la lutéine favorisait le bon fonctionnement oculaire mais qui, (AFSSA, 2004b).

Le comité conjoint d'experts FAO/WHO (JECFA, 2006b et 2006c) s'est penché à plusieurs reprises sur les xanthophylles et a proposé une DJA pour la lutéine (extraite de *Tagetes erecta*) de 0 à 2 mg/kg de poids corporel/jour, valeur basée sur un NOAEL de 200 mg/kg poids corporel/jour et un facteur de sécurité de 100. Pour une personne de 60 kg, cela signifierait qu'il n'y aurait aucun effet défavorable pour un apport journalier en lutéine de 120 mg.

De son côté, l'EFSA (EFSA, 2006) indique que la lutéine obtenue à partir de *Tagetes erecta* ou de souches naturelles de fruits et plantes alimentaires est tout à fait sûre à des niveaux d'apport correspondant à ceux retrouvés dans l'alimentation usuelle. A cette occasion, la consommation humaine de lutéine (y compris celle provenant d'œufs et de volailles, habituellement enrichis en lutéine) a été estimée à une quantité comprise entre 0,8 et 2,5 mg/jour. Dans ce rapport, l'EFSA ne s'oppose pas à une proposition d'utiliser la lutéine dans des aliments destinés à des fins médicales spéciales (ADFMS) à des dosages qui entraîneraient une absorption quotidienne de 0,5 à 2 mg de lutéine. La consommation de lutéine provenant de son utilisation comme colorant alimentaire est imparfaitement connue, mais pourrait s'élever à plusieurs mg, tout particulièrement chez les enfants où elle pourrait atteindre 15 mg en raison de la consommation de boissons non alcooliques aromatisées et de confiseries (estimation du NATCOL: Natural Food Colours Association. Résultats non publiés).

Une compilation de plusieurs études de complémentation en lutéine chez des adultes avec des doses variant de 8 à 40 mg/jour a permis à Shao et Hathcock (2006) de proposer un niveau d'apport acceptable de 20 mg/jour de lutéine « tout trans », qui est la forme majoritairement utilisée dans ces études.

Tableau 3: Published safety observations for human lutein supplementation (Shao & Hancock, 2006).

Study	Study population	Dosage and study design	Duration (days)	Key observations.	NOAEL Considerations
Dagnelie et al. (2000) <i>n</i> = 16	Retinitis pigmentosa patients	40 mg/d [followed by 20 mg/d] <i>all-trans</i> lutein, open label conducted via the internet	9 wk (63 d) [17 wk (119 d)]	Serum lutein not analyzed; participants submitted subjective reports of vision changes; two participants reported deterioration in vision	40 mg, but lack of a randomized, double-blind, controlled trial argues against use of this study for the identification of an OSL
Bahrani et al. (2006) <i>n</i> = 34	Retinitis pigmentosa patients	10 mg/d [followed by 30 mg/d] <i>all-trans</i> lutein; randomized, controlled, conducted via the internet	12 wk (84 d) [12 wk (84 d)]	Serum lutein not analyzed; participants submitted subjective reports of vision changes	30 mg, but lack of relevant clinical measurements (e.g. serum levels) and disease nature of subjects argues against the use of this study for identification of an OSL.
Thurmänn et al. (2005) <i>n</i> = 8	Healthy adults	20.5 mg/d <i>all-trans</i> lutein; randomized, controlled	42 d	Significant 9-fold increase in serum lutein (to 1320 nmol/L); no adverse effects observed	20.5 mg in healthy adults, acceptable duration of exposure but small sample size; this study could serve as the basis for the human OSL
Aleman et al. (2001) <i>n</i> = 29	Healthy adults and patients with retinal degeneration	20 mg/d <i>all-trans</i> lutein; randomized, controlled	6 mo (180 d)	Significant 4.6-fold increase in serum lutein (to 1062.5 nmol/L); half the subjects experienced significant increase in macular pigment optical density (MPOD); no adverse effects reported	20 mg, substantial duration of exposure and larger sample size; based on the findings from studies above, this study is chosen to serve as the basis of the human OSL
Olmedilla et al. (2002) <i>n</i> = 90	Healthy adults	15 mg/d lutein (12 mg <i>trans</i> , 3 mg <i>cis</i>); randomized, controlled	20 wk (140 d)	Significant 5-fold increase in serum lutein (to 1250 nmol/L); carotenoderma observed in 40% of subjects; no other adverse effects observed	15 mg, supports the OSL selected
Granado et al. (1998) <i>n</i> = 18	Healthy adults	15 mg/d lutein (as mixed lutein esters); randomized, controlled	4 mo (120 d)	Significant 5-fold increase in serum lutein (to 1370 nmol/L); carotenoderma observed in 40% of subjects; no other adverse effects observed	15 mg, supports the OSL selected
Hininger et al. (2001) <i>n</i> = 42	Healthy men	15 mg/d lutein (as marigold flower extract); randomized, controlled	12 wk (84 d)	Significant 4.3-fold increase in serum lutein (to 940 nmol/L); no adverse effects observed	15 mg, supports the OSL selected
Hughes et al. (2000) <i>n</i> = 21	Healthy adults	15 mg/d <i>all-trans</i> lutein; randomized, controlled	26 d	Significant 4.7-fold increase in serum lutein (to 1753 nmol/L); no adverse effects reported	15 mg, supports the OSL selected
Olmedilla et al. (2003) <i>n</i> = 6	Cataract patients	15 mg/d lutein (12 mg <i>trans</i> , 3 mg <i>cis</i>); randomized, controlled	24 mo (730 d)	Significant 2-fold increase in serum lutein (to 630 nmol/L); no adverse effects observed	15 mg, supports the OSL selected
Zhao et al. (2006) <i>n</i> = 8	Healthy postmenopausal women	12 mg/d <i>all-trans</i> lutein; randomized, controlled	8 wk (57 d)	Significant 5.1-fold increase in serum lutein (to 1500 nmol/L); significant decrease in endogenous DNA damage vs. placebo; no adverse effects reported	12 mg, supports the OSL selected
Richer et al. (2004) <i>n</i> = 59	AMD patients	10 mg/d <i>all-trans</i> lutein; randomized, controlled	12 mo (365 d)	Serum lutein not analyzed; patients experienced significant 40% increase in MPOD; no significant difference in adverse effects vs. placebo	10 mg, supports the OSL selected
Roodenburg et al. (2000) <i>n</i> = 15	Healthy adults	8 mg/d lutein (as lutein esters); randomized, controlled	7 d	Significant 2.1-fold increase in serum lutein (to 365 nmol/L); no adverse effects reported	8 mg, supports the OSL selected

Dans des études plus récentes de supplémentation ou dans d'autres non reprises dans la compilation de Shao et Hatchcock (2006), qui visent essentiellement à mettre en évidence des effets favorables de la lutéine sur des paramètres de type biologique (biomarqueurs de la lutéine, effet antioxydant) ou clinique (protection contre la DMLA et la cataracte, acuité visuelle), les chercheurs spécialisés ont sélectionné comme apport journalier complémentaire en lutéine des doses de 6 mg (Bartlett et Eperjesi, 2007), 9 mg (Cardinault et al., 2003), 10 mg (Huang et al., 2008; Parisi et al., 2008; Khachik et al., 2006; Schalch et al., 2007) et 12 mg (Johnson et al., 2008; Lei et al., 2009; Ma et al., 2009). La lutéine a été soit administrée seule, soit en combinaison avec d'autres antioxydants et/ou nutriments (extrait de thé vert, vitamines et minéraux, zéaxanthine, acides gras oméga-3).

Dans un même ordre d'idées, l'étude AREDS 2, qui suit la fameuse étude AREDS, étudie les effets de l'administration journalière de 10 mg de lutéine sur le développement de la DMLA. Pour rappel, le National Eye Institute des États-Unis a mené en 2001 une étude clinique nationale appelée *Age-Related Eye Disease Study* (AREDS) qui testait une formulation spécifique composée de fortes doses de vitamines antioxydantes C et E, de bêta carotène et de zinc. Elle a révélé que les personnes à haut risque d'atteinte de DMLA de type sec qui consommaient cette formulation vitaminique réduisaient ainsi de 25 % le risque de progression de la maladie vers le stade avancé ainsi que la perte de vision additionnelle. Par la suite, le même Institut a développé l'étude AREDS 2, qui affine les résultats obtenus au cours de l'étude initiale par l'ajout de lutéine, de zéaxanthine et d'acides gras oméga-3 DHA et EPA (issus d'huiles de poissons) à la formulation initiale. L'objectif principal est de déterminer si l'ajout de ces nutriments diminue encore davantage le risque de progression de la maladie vers le stade avancé. Dans un même ordre d'idée, l'étude LAST (*Lutein Antioxidant Supplementation Trial*) qui a été une des premières lancée dans ce domaine chez des patients atteints de DMLA utilisait un complément alimentaire contenant 10 mg de lutéine (Richer et al., 2004).

Confirmant la pertinence de ces niveaux d'apport, des groupes de recherche travaillant en collaboration avec des ophtalmologues ont étudié les effets de l'administration de 2,5, 5 et 10 mg de lutéine/jour pendant 6 mois à des personnes âgées de 60 ans et plus avec ou sans DMLA et ne rapportent aucun signe de toxicité ou d'effets secondaires pour les apports les plus élevés (Khachik et al., 2006; Rosenthal et al., 2006).

En conclusion et tenant compte de l'ensemble des travaux récents résumés ci avant, il n'existe actuellement pas d'élément majeur en défaveur d'une administration complémentaire de lutéine dans une gamme d'apport comprise entre 2,5 et 12 mg/jour. Néanmoins, la dose d'apport de 10 mg/jour s'impose dans de nombreuses études à visée clinique comme choix prédominant des spécialistes du domaine. La vocation d'un complément nutritionnel n'est certainement pas la revendication d'effets cliniques. En l'absence d'études utilisant des doses d'apport supérieures, il semble actuellement raisonnable de proposer cette valeur de 10 mg/jour comme apport journalier complémentaire maximal en lutéine, dénué de tout risque pour la santé. Dans le même état d'esprit que celui évoqué ci avant, une valeur minimale d'apport nutritionnellement significatif peut être fixée à 2 mg/jour.

Le Conseil propose d'intégrer cette donnée dans l'arrêté ministériel du 19 février 2009 relatif à la fabrication et au commerce des compléments alimentaires contenant d'autres substances que des nutriments et des plantes ou des préparations de plantes (MB 18/03/2009) en reprenant dans l'annexe les données suivantes sous la rubrique « lutéine » :

1. « l'absorption de la portion journalière recommandée dans l'étiquetage, la présentation ou dans la publicité doit avoir comme conséquence que la quantité ingérée de l'« autre substance » soit conforme aux teneurs minimales ou maximales suivantes » :

- **minimum: 2 mg/jour;**
- **maximum: 10 mg/jour.**

2. « sans préjudice des dispositions générales et spécifiques concernant l'étiquetage, la présentation et la publicité des denrées alimentaires, l'étiquetage des compléments alimentaires doit comporter un avertissement dont la teneur est la suivante »: NEANT.
3. « autres conditions »: NEANT.

4. REFERENCES

- AFSSA – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Avis de l'Agence française de Sécurité Sanitaire des Aliments relatif à l'emploi du lycopène dérivé de *Blakeslea trispora* comme ingrédient alimentaire. 2004a.
Available from: URL:
<http://www.lrbeva.com/upload/veille_reg/LYCOPENE_NOVEL_FOOD_JUIN04.PDF>
- AFSSA – Agence Française pour la Sécurité Sanitaire des Aliments. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des justifications scientifiques des allégations « la lutéine contribue à protéger la rétine et le cristallin de l'oxydation », « la lutéine renforce la protection de la rétine et du cristallin contre l'oxydation », « la lutéine est l'un des constituants majeurs de la rétine et du cristallin », « la lutéine, constituant majeur de la rétine et du cristallin, contribue à protéger la rétine et le cristallin de l'oxydation » relatives à un complément alimentaire contenant de la lutéine sous forme libre. 2004b.
Available from: URL:
<[http://www.proteines-veille.fr/foodsafety/veilledemo.nsf/5603033c88d84d42c1256e5a005c4106/4d37884cb1c305e8c1257117005e75d5/\\$FILE/NUT22321-22322.pdf](http://www.proteines-veille.fr/foodsafety/veilledemo.nsf/5603033c88d84d42c1256e5a005c4106/4d37884cb1c305e8c1257117005e75d5/$FILE/NUT22321-22322.pdf)>
- AFSSA - Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Avis de l'Agence française de Sécurité Sanitaire des Aliments relatif à l'emploi du lycopène à l'évaluation des risques éventuels liés à l'emploi de lycopène en tant qu'ingrédient alimentaire. 2005.
Available from: URL:
<http://www.lrbeva.com/upload/veille_reg/NUT2004sa0336%5B1%5Dlycopene.pdf>
- AREDS - Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8 Arch. Ophthalmol. (2001), 119(10), 1417-36; Arch. Ophthalmol. (2001), 119(10), 1533-4; Arch. Ophthalmol. (2002), 120(1), 100-1; Arch. Ophthalmol. (2002), 120(7), 997; discussion 997-9. Arch. Ophthalmol. (2002), 120(11), 602. J Fam. Pract. (2002), 51(2), 105.
Available from: URL:
<<http://www.nei.nih.gov/amd/>>
- Bartlett HE, Eperjesi F. Effect of lutein and antioxidant dietary supplementation on contrast sensitivity in age-related macular disease: a randomized controlled trial. Eur J Clin Nutr 2007;61(9):1121-7.
- Cardinault N, Gorrard JM, Tyssandier V, Grolier P, Rock E, Borel P. Short-term supplementation with lutein affects biomarkers of lutein status similarly in young and elderly subjects. Exp Gerontol 2003;38(5):573-82.
- CE – Commission européenne. Regulation (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on the addition of vitamins and minerals and of certain other substances to foods. Official Journal of the European Union L404 of 30 december 2006. p. 26.

- CE - Commission européenne. Décision de la commission du 23 avril 2009 autorisant la mise sur le marché de lycopène en tant que nouvel ingrédient alimentaire en application du règlement n° 258/97 du Parlement européen et du Conseil. Journal Officiel de l'Union européenne L106/55 du 28 avril 2009.
Available from: URL:
<<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:106:0055:0059:FR:PDF>>

- CE – Commission européenne. Décision de la commission du 28 avril 2009 autorisant la mise sur le marché d'oléorésine de lycopène extrait de la tomate en tant que nouvel ingrédient alimentaire en application du règlement (CE) n° 258/97 du Parlement européen et du Conseil. Journal Officiel de l'Union européenne L109/47 du 30 avril 2009.
Available from: URL:
<<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:109:0047:0051:FR:PDF>>

- CSH – Conseil Supérieur de l'Hygiène. Avis concernant le projet d'A.R. (version 2: 18/11/03) relatif à la fabrication et au commerce de compléments alimentaires contenant d'autres substances que des nutriments et des substances de plantes et son annexe. Bruxelles: CSH, 2004. Avis n° 7879bis.

- EFSA – European Food Safety Authority. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food on a request of the Commission related to lutein for use in foods for particular nutritional uses. EFSA J 2006; 315:1-12.
Available from: URL:
<[http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific Opinion/afc_ej315_lutein_op_en.1.pdf?ssbinary=true](http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific%20Opinion/afc_ej315_lutein_op_en.1.pdf?ssbinary=true)>

- EFSA – European Food Safety Authority. Use of lycopene as a food colour. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food. EFSA J 2008a; 674:1-66.
Available from: URL:
<http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178700117557.htm>

- EFSA - European Food Safety Authority. Safety of lycopene cold water dispersible products from *Blakeslea trispora*. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. EFSA J. 2008b; 893,1-15.
Available from: URL:
<http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753816_1211902532603.htm>

- EFSA - European Food Safety Authority. Safety of synthetic lycopene. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. EFSA J 2008c; 676:1-25.
Available from: URL:
<http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753816_1178704676850.htm>

- EFSA - European Food Safety Authority. Safety of lycopene oleoresine from tomatoes. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. EFSA J. 2008d; 893:1-22.
Available from: URL:
<http://www.bfr.bund.de/cm/208/efsa_opinion_on_the_safety_of_lycopene_oleoresin_from_tomatoes.pdf>

- EFSA – European Food Safety Authority. Safety, bioavailability and suitability of lutein for the particular nutritional use by infants and young children. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. EFSA J 2008e; 823:1-24.
Available from: URL:
<[http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific Opinion/nda_op_ej823_lutein_en.4.pdf?ssbinary=true](http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific%20Opinion/nda_op_ej823_lutein_en.4.pdf?ssbinary=true)>
- FDA – U.S. Food and Drug Administration. Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN 000140 on June 14, 2004.
Available from: URL:
<http://www.fda.gov/Food/FoodIngredientsPackaging/GenerallyRecognizedasSafeGRAS/RASListings/ucm153968.htm>
- Huang LL, Coleman HR, Kim J, de Monasterio F, Wong WT, Schleicher RL, et al. Oral supplementation of lutein/zeaxanthin and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in persons aged 60 years or older, with or without AMD. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49(9):3864-9.
- JECFA – Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Lutein from *Tagetes erecta*. Chemical and technical assessment. 2004.
Available from: URL:
<ftp://ftp.fao.org/es/esn/jecfa/cta/CTA_63_Lutein.pdf>
- JECFA - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Sixty-seventh meeting, Rome, 20-29 June 2006, Summary and conclusions. 2006a.
Available from: URL:
<ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/jecfa67_final.pdf>
- JECFA - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Safety evaluation of certain food additives prepared by the Sixty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Lutein from *Tagetes erecta* L., WHO Food Additives 2006b; Series 54, page 49-86.
Available from: URL:
<<http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/monograph3/additive-255.pdf>>
- JECFA - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2006c). Safety evaluation of certain food additives prepared by the Sixty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Zeaxanthin (synthetic), WHO Food Additives 2006c; Series 54, page 159-190.
Available from: URL:
<<http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/monograph3/additive-492.pdf>>
- Johnson EJ, Chung HY, Caldarella SM, Snodderly DM. The influence of supplemental lutein and docosahexaenoic acid on serum, lipoproteins, and macular pigmentation. Am J Clin Nutr 2008;87(5):1521-9.
- Khachik F, de Moura FF, Chew EY, Douglass LW, Ferris FL, 3rd, Kim J, et al. The effect of lutein and zeaxanthin supplementation on metabolites of these carotenoids in the serum of persons aged 60 or older. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47(12):5234-42.
- Lei LC, Chen O, Aldini G, Johnson E, Rasmussen H, Yasukazu Y et al. Supplementation with lutein or lutein plus green tea extracts does not change oxidative stress in adequately nourished older adults. J Nutr Biochem 2009, in press

- Ma L, Lin XM, Zou ZY, Xu XR, Li Y, Xu R. A 12-week lutein supplementation improves visual function in Chinese people with long-term computer display light exposure. *Br J Nutr* 2009;102(2):186-90.
- Parisi V, Tedeschi M, Gallinaro G, Varano M, Saviano S, Piermarocchi S. Carotenoids and antioxidants in age-related maculopathy italian study: multifocal electroretinogram modifications after 1 year. *Ophthalmology* 2008;115(2):324-33 e2.
- Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry* 2004;75(4):216-30.
Available from: URL:
<http://www.maxi-flex.com/pdf/last_study_richer.pdf>
- Rosenthal JM, Kim J, de Monasterio F, Thompson DJ, Bone RA, Landrum JT, et al. Dose-ranging study of lutein supplementation in persons aged 60 years or older. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(12):5227-33.
- Royaume de Belgique. Arrêté royal du 3 mars 1992 concernant la mise dans le commerce de nutriments et de denrées alimentaires auxquelles des nutriments ont été ajoutés. MB du 15 avril 1992.
- Royaume de Belgique. Arrêté royal du 12 février 2009 relatif à la fabrication et au commerce de compléments alimentaires contenant d'autres substances que des nutriments et des plantes ou des préparations de plantes. MB du 18 mars 2009. p. 22828-30.
- Royaume de Belgique. Arrêté ministériel du 19 février 2009 relatif à la fabrication et au commerce de compléments alimentaires contenant d'autres substances que des nutriments et des plantes ou des préparations de plantes. MB du 18 mars 2009. p. 22831-2.
- SCF - The Scientific Committee for Food. Reports of the Scientific Committee for Food (First series). Commission of the European Communities. Opinion expressed on 27 June 1975 p. 17-31.
Available from: URL:
<http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/reports/scf_reports_01.pdf>
- SCF - The Scientific Committee for Food. Commission of the European Communities, Opinion expressed on 10 December 1987 p.1-18. Reports of the Scientific Committee for Food (Twenty-first series). 1989.
Available from: URL:
<http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/reports/scf_reports_21.pdf>
- SCF - The Scientific Committee for Food. Opinion on synthetic lycopene as a colouring matter for use in foodstuffs. Opinion expressed on 2 December 1999.
Available from: URL:
<http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out47_en.pdf>
- Schalch W, Cohn W, Barker FM, Kopcke W, Mellerio J, Bird AC, et al. Xanthophyll accumulation in the human retina during supplementation with lutein or zeaxanthin - the LUXEA (LUtein Xanthophyll Eye Accumulation) study. *Arch Biochem Biophys* 2007 15;458(2):128-35.
Available fro: URL:

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6WB5-4M936PR-1-9&_cdi=6701&_user=532047&_orig=search&_coverDate=02%2F15%2F2007&_sk=995419997&_view=c&_wchp=dGLzVtz-zSkWz&_md5=dd81add78db7e86ca5cb5f6e03f2330f&_ie=/sdarticle.pdf

- Shao A, Hathcock JN. Risk assessment for the carotenoids lutein and lycopene. Regul Toxicol Pharmacol 2006;45(3):289-98.

Available from: URL:

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WPT-4K9C6T5-2&_user=532047&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1028275204&_rerunOrigin=scholar.google&_acct=C000026678&_version=1&_urlVersion=0&_userid=532047&_md5=ee5c0e6cabfa202d58efdc2d8a514095