



AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif au risque de toxidermie induit par la consommation de lutéine et de zéaxanthine dans les compléments alimentaires

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail s'est auto-saisie le 8 octobre 2010 d'une demande d'avis relatif au risque de toxidermie¹ induit par la consommation de lutéine et de zéaxanthine dans les compléments alimentaires.

2. CONTEXTE

Les compléments alimentaires sont définis au niveau communautaire comme des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité.

Cette définition, la composition et la mise sur le marché des compléments alimentaires sont encadrées par le décret n°2006-352 et l'arrêté du 9 mai 2006 correspondant à la transposition en droit français de la directive n°2002/46/CE.

Ce décret définit les substances autorisées dans la fabrication des compléments alimentaires : nutriments (vitamines et minéraux), substances à but nutritionnel ou physiologique, plantes et préparations de plantes. Il prévoit l'établissement par arrêté de listes positives pour ces substances. Le décret introduit différentes procédures de mise sur le marché auprès de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF), pour respecter les obligations communautaires, notamment en matière de libre circulation des marchandises.

L'arrêté du 9 mai 2006 reprend la liste positive des vitamines et minéraux de la directive européenne n°2002/46/CE en y ajoutant des doses maximales de consommation.

La loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires (2009-879) du 21 juillet 2009 a confié à l'Anses « la mise en œuvre du système de vigilance sur les nouveaux aliments, les compléments alimentaires, les aliments qui font l'objet d'adjonction de substances à but nutritionnel ou physiologique ainsi que sur les produits destinés à une alimentation particulière ».

¹ Toxidermie : due à une intoxication, le plus souvent par un médicament, quel que soit le mode d'administration (oral, cutané, systémique, ...)

Dans le cadre de ce dispositif national de nutrivigilance, 8 déclarations de toxidermies, (détaillées en annexe) susceptibles d'être liées à la consommation de 4 compléments alimentaires à visée oculaire ont été portées à la connaissance de l'Anses. L'analyse de la composition de ces compléments alimentaires fait apparaître la présence de lutéine et de zéaxanthine (cf. tableau ci-dessous):

Tableau I : Composition en lutéine et zéaxanthine et conseil d'utilisation par le fabricant des 4 compléments alimentaires concernés par les signalements de nutrivigilance.

	Complément alimentaire 1	Complément alimentaire 2	Complément alimentaire 3	Complément alimentaire 4
Lutéine (extrait de <i>Tagetes erecta</i>)	5 mg	1 mg	5 mg	10 mg
Zéaxanthine (extrait de <i>Tagetes erecta</i>)	1 mg	42 µg	1 mg	2 mg
Conseil d'utilisation par le fabricant	1 capsule par jour sans indication de durée	1 capsule par jour sans indication de durée	1 capsule par jour sans indication de durée	1 capsule par jour sans indication de durée

La détermination de l'imputabilité du complément alimentaire dans la survenue de l'effet indésirable rapporté a été réalisée selon la méthode utilisée en pharmacovigilance (Bégaud *et al.*, 1985; Afssaps, 2009) et celle, en cours d'élaboration, pour la nutrivigilance. Ces méthodes sont fondées sur l'analyse sémiologique, sur la chronologie et sur les données bibliographiques concernant les substances constituant le produit final. Pour chaque déclaration d'effet indésirable, le score d'imputabilité ainsi calculé permet de considérer le degré d'imputabilité sur une échelle allant de « exclu » à « très vraisemblable ».

Après examen des 8 dossiers selon ces méthodes, l'implication du complément alimentaire dans 5 des signalements est considérée comme douteuse, en particulier en raison de la prise concomitante de médicaments et/ou du manque de données cliniques ; cependant dans 2 cas, l'imputabilité est vraisemblable et dans 1 cas très vraisemblable. Dans les huit dossiers, les symptômes ont été réversibles sans séquelles mais trois ont nécessité une hospitalisation, dont le cas très vraisemblable.

L'Anses s'est ainsi autosaisie pour identifier et caractériser les risques de toxidermie liés à la consommation de lutéine et de zéaxanthine dans les compléments alimentaires.

3. METHODE D'EXPERTISE

L'expertise collective a été réalisée sur la base des rapports de 3 experts de l'Anses et l'avis a été adopté par le CES « Nutrition humaine » réuni le 27 janvier 2011.

4. ARGUMENTAIRE

L'argumentaire de l'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail est fondé sur l'avis du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » dont les éléments sont présentés ci-dessous :

4.1. Caractérisation des substances

La lutéine et son stéréo-isomère la zéaxanthine appartiennent à la famille des caroténoïdes. Ce sont des pigments jaunes naturels largement distribués dans les fruits, les légumes et les œufs. Après leur absorption, la lutéine et la zéaxanthine sont notamment incorporées au niveau du pigment maculaire, concentré sur la tâche jaune centrale de la rétine. Le pigment maculaire contribue à protéger la rétine par la filtration de la lumière bleue hautement énergétique et par ses propriétés chimiques antioxydantes. Le risque de dégénérescence maculaire lié à l'âge (DMLA) est accru si ce pigment se trouve en concentration insuffisante (Afssa, 2008). La lutéine et la zéaxanthine ne peuvent pas être synthétisées par les mammifères. A ce jour, un faisceau d'arguments épidémiologiques, expérimentaux et cliniques suggère un rôle de la consommation de ces pigments dans la prévention de la DMLA. Cependant en 2006, la Food and Drug Administration concluait que, sur la base des études publiées, qu'elles soient interventionnelles ou observationnelles, on ne pouvait conclure à un lien entre la consommation de lutéine et de la zéaxanthine et l'incidence de la DMLA (Trumbo & Ellwood, 2006). Depuis, aucune étude d'intervention randomisée n'a permis de montrer que la lutéine et la zéaxanthine pouvaient avoir une efficacité en terme de prévention ou de progression de la DMLA (Rehak et al., 2008; Krishnadev et al., 2010)

En 2006, le Joint FAO/WHO Expert Committee on Food additives a estimé la dose journalière admissible (D.J.A.) groupée pour la lutéine extraite de *Tagetes erecta* et la zéaxanthine synthétique à 0-2 mg/kg de poids corporel et par jour (JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), 2006). En 2008, concernant la zéaxanthine synthétique seule, l'Efsa (EFSA, 2008) a estimé que les données de toxicologie disponibles étaient insuffisantes pour définir une dose journalière admissible pour la zéaxanthine synthétique seule. En 2010, sur la base d'une étude 90 jours chez le rat, l'Efsa (EFSA, 2010) a considéré que la lutéine n'avait pas d'effet génotoxique ou d'effet sur les organes reproducteurs des rats testés. Elle a fixé à 1 mg/kg de poids corporel et par jour la D.J.A. de la lutéine extraite de *Tagetes erecta* contenant au moins 80% de caroténoïdes répartis entre la lutéine et la zéaxanthine.

4.1.1. Origine

La lutéine et la zéaxanthine présentes dans les compléments alimentaires concernés par les déclarations de nutrivigilance sont extraites de la plante *Tagetes erecta* L.

4.1.2. Spécification de la plante

L'espèce *Tagetes erecta* L. appartient à la famille des *Asteraceae*. Elle possède plusieurs synonymes : *Tagetes patula* L et *Tagetes remotiflora* Kunze.

La Rose d'Inde, Tagete ou Marigold en sont les noms vernaculaires. L'appellation Marigold ne doit pas entraîner de confusion avec le *Calendula officinalis*.

Tagetes erecta L. est une espèce ornementale originaire d'Amérique centrale et du Sud, largement cultivée dans le monde. C'est également une plante médicinale aux propriétés anthelminthiques, digestives, sédatives et insectifuge (en raison de son odeur forte). En Inde, elle est cultivée pour son huile essentielle extraite des feuilles et des fleurs et qui apporte des notes florales en parfumerie.

Les fleurs jaunes de *Tagetes erecta* L. contiennent des pigments à l'origine de leur couleur jaune orangé, utilisés comme colorants alimentaires (Hadden *et al.*, 1999; EFSA, 2010). Il s'agit d'hétérosides de la quercétagétine (flavonol), colorant soluble dans l'eau, et de caroténoïdes oxydés lipophiles dont la lutéine accompagnée de son stéréo-isomère, la zéaxanthine, sous forme libre et estérifiée. La forme la plus stable de la zéaxanthine est l'isomère tout-trans, mais sous l'influence de la chaleur et de la lumière des isomères cis et des formes époxydes peuvent se former.

Dans les racines, des composés acétyléniques (les thiophènes) sont accumulés. Ils contiennent des groupements aromatiques soufrés, connus pour leurs propriétés nématocides.

Enfin, un certain nombre d'espèces de la famille des *Asteraceae* contiennent des lactones sesquiterpéniques potentiellement à l'origine de dermatites allergiques. Ces composés ne sont pas connus pour être présents dans *Tagetes erecta* L.

4.1.3. Spécification de la lutéine et de la zéaxanthine

Les caroténoïdes, les thiophènes et autres composés lipophiles sont extraits des fleurs de *Tagetes erecta* L. par des solvants apolaires comme l'hexane, le dichlorométhane, la méthyléthyl cétone ou le CO₂ supercritique. Les extraits obtenus sont concentrés à sec à 40 °C. Après solubilisation dans l'isopropanol, une saponification est réalisée avec 15% de potasse pendant 6 heures sous azote à 70 °C. L'insaponifiable est dilué dans l'eau puis extrait par de l'acétate d'éthyle. Les solutions sont reprises dans l'hexane et les cires et chlorophylles sont éliminées par centrifugation (EFSA, 2010). La lutéine purifiée par cristallisation est obtenue avec un rendement de 0,7% ; elle contient au moins 80% de lutéine, 2 à 9% de zéaxanthine et 14% de cires (les impuretés sont recherchées : plomb <3 mg/kg, méthanol <10 mg/kg, hexane <50 mg /kg, propylène glycol <1000 mg/kg).

4.2. Toxicologie

4.2.1. Profil des principales études de toxicité réitérée.

Les données sur la toxicité de la lutéine et la zéaxanthine sont assez limitées. Elles reposent sur plusieurs études menées chez la souris, le rat, le chien et le singe. Les données sur le métabolisme chez l'animal sont très succinctes et ne peuvent être extrapolées à l'Homme en l'état des connaissances.

√ Souris :

Dans une première publication, Dwyer *et al.* (Dwyer *et al.*, 2001) rapportent trois études chez l'Homme, sur un modèle murin et *in vitro* qui suggèrent qu'une consommation accrue de lutéine a un effet protecteur contre la progression de l'athérosclérose débutante.

Une 2nde étude est disponible (Park *et al.*, 1998) chez la souris BALB/c recevant par l'aliment enrichi 0,05 ; 0,1 ; 0,2 et 0,4 % d'extrait de *Tagetes erecta* L. contenant 37 g de lutéine et 0,5 % de zéaxanthine. Six souris par groupe ont été sacrifiées à J₀, J₃, J₇, J₁₄, J₂₁ et J₂₈. Les investigations ont été limitées à l'évolution du poids corporel, la consommation alimentaire, le dosage de lutéine au niveau du plasma, du foie et de la rate. Il s'agit donc d'une simple étude d'absorption digestive et de distribution au niveau d'organes très ciblés.

Ces études n'étaient pas destinées à étudier la toxicité et n'objectivent pas d'atteintes cutanées.

√ Rat :

L'étude de référence est celle de Kruger et collaborateurs (Kruger *et al.*, 2002). Elle a été réalisée chez le rat Wistar sexuellement immature (approximativement 28 jours) recevant par le régime de la lutéine cristallisée (FloraGLO lutéine), soit 75% de lutéine et 2% de zéaxanthine. Une étude préliminaire de 4 semaines a permis de définir le choix définitif des doses administrées. L'étude pivot est de 13 semaines pendant lesquelles les animaux (10/sexe/dose) ont reçu 0,26 ; 260 et 2600 mg/kg/j. Tous les paramètres usuels (poids corporel, consommation alimentaire, observations ophtalmologiques, hématologiques, biochimiques, examens macroscopiques) ont été déterminés. Les observations histologiques ont porté sur près de 40 tissus ou organes. Une période de réversibilité de 4 semaines sans traitement a été observée en fin d'étude. Aucun effet indésirable n'a été observé au cours de cette étude, les seules différences par rapport aux témoins portaient sur quelques variations non significatives (foie et reins) à la dose la plus élevée.

Cette étude est de bonne qualité. Bien que son statut vis-à-vis des bonnes pratiques de laboratoire ne soit pas précisé, les détails de protocole fournis montrent qu'elle a été réalisée dans le respect des lignes directrices réglementaires de l'époque. Contrairement aux règles usuelles, les animaux en début de traitement n'étaient pas adultes mais âgés de 28 jours et l'absence du rapport détaillé du pathologiste ne permet pas d'analyse plus fine des observations histologiques.

Une autre étude (Harikumar *et al.*, 2008) a été réalisée pendant 13 semaines (précédée d'une étude de recherche de doses de 4 semaines), chez le rat Wistar mature sexuellement. Chaque groupe (n=5/sexe/dose) a reçu par gavage respectivement des doses de 0 ; 4 ; 40 et 400 mg/kg/j de mélanges lutéine et d'ester de lutéine obtenus par extraction de *Tagetes erecta* L. (0,12 à 0,2%). Les principales observations sur le suivi des animaux ont été respectées (courbe pondérale, consommation alimentaire, examens hématologiques, biochimiques et observations macroscopiques). Les examens histologiques n'ont porté que sur le foie, les reins, la rate et le cerveau, et une attention particulière a été portée à la rétine. Il n'a été rapporté que quelques variations biochimiques ou de poids d'organes non dose-dépendantes. Aucune manifestation cutanée n'a été objectivée.

Cette étude n'a pas été réalisée selon les bonnes pratiques de laboratoire et ne respecte pas certaines lignes directrices réglementaires : il y a peu de précision sur la composition exacte du produit administré, le nombre d'animaux par groupe est insuffisant et les examens histologiques sont très succincts.

Une dernière étude (Raju *et al.*, 2005) a été menée chez le rat F344 mâle adulte (n=10/dose) recevant un aliment enrichi de 0 ; 100 ; 200 ; 1000 et 2000 ppm soit de β -carotène soit de lutéine pendant 11 semaines. A la 5^{ème} et 6^{ème} semaine, deux injections de 15 mg/kg/semaine par voie sous-cutanée d'un cancérigène (azoxyméthane), étaient pratiquées, les animaux étant ensuite sacrifiés à la 11^{ème} semaine afin de déterminer le nombre de foyers de cryptes aberrantes, présents au niveau du côlon, considérés comme biomarqueurs du cancer du côlon. Une activité préventive a pu être mise en évidence en fonction du niveau d'exposition au β -carotène et à la lutéine. Il s'agit à nouveau d'une étude ciblée et non systémique. La quantité de caroténoïdes réellement ingérée par les animaux n'est pas indiquée. Aucune observation cutanée n'est rapportée.

√ Singe :

Une étude chez le macaque *Cynomolgus* mature sexuellement est rapportée (Pfannkuch F, 2000b). Les animaux (n=2/sexe/groupe et 3 pour la dose élevée) ont reçu par gavage pendant 52 semaines des doses de 0 ; 0,2 et 20 mg/kg/j d'un extrait de pétales de *Tagetes erecta* L. Cette étude recherchait avec des examens approfondis les conséquences sur l'œil d'un tel traitement.

Il est rapporté la présence de coloration jaune-orange des fèces à la dose élevée ainsi qu'au niveau du tissu adipeux. Des déterminations des concentrations plasmatiques et hépatiques en lutéine ont été effectuées. Cette étude n'est pas une étude de toxicité systémique mais ciblée sur la fonction visuelle. Les données disponibles ne figurent que dans le Journal de l'EFSA 2008 puisque le rapport d'étude n'a pas fait l'objet de publication. L'étude respecte les bonnes pratiques de laboratoire. Même si elle peut être considérée comme de bonne qualité, son caractère ciblé ne permet pas d'en faire une étude réglementaire de toxicité systémique. Aucun effet cutané n'est rapporté.

Une autre étude (Khachik *et al.*, 2006) a été réalisée chez le macaque rhésus femelle comprenant 5 animaux recevant par l'alimentation un mélange de 9,34/0,66 mg/kg/j de lutéine/zéaxanthine extraites de *Tagetes erecta* L., 5 recevant 10 mg/kg/j de zéaxanthine, 5 autres recevant 0,5/0,5 mg/kg/j de lutéine/zéaxanthine pendant 12 mois et 3 animaux témoins recevant la même alimentation mais sans apport de lutéine et de zéaxanthine. Après un sacrifice partiel des animaux dans chaque groupe à 12 mois (respectivement n=1, 2, 2 et 5), les autres ont été placés sous surveillance sans traitement pendant 6 mois. Il s'agit d'une étude ciblée sur la fonction visuelle, seules quelques déterminations ont été pratiquées : concentrations de lutéine et zéaxanthine dans le plasma, le tissu oculaire, concentrations de créatinine et des protéines totales dans l'urine, examens ophtalmologiques ainsi qu'une histologie approfondie de la rétine. Aucune toxicité oculaire ni aucun effet sur les biomarqueurs associés à une néphrotoxicité n'ont été rapportés.

Au total, aucune étude retrouvée dans la littérature ne permet d'évaluer la toxicité cutanée de la lutéine et de la zéaxanthine.

4.2.2. Autres données

Une étude cinétique chez le rat est citée dans l'EFSA Journal 2010 (Froescheis O, 2001) précisant qu'il s'agit d'un rapport non publié, avec une molécule radiomarquée ¹⁴C-lutéine. Les données de distribution n'indiquent pas de fixation préférentielle au niveau du tissu cutané mais une rémanence au niveau du foie au-delà de 96 heures. Il n'y a pas de données sur le métabolisme alors qu'il est suggéré chez l'Homme la formation par des réactions d'oxydation, de réduction et de migration de doubles liaisons, de plusieurs métabolites identifiés dans le sérum.

4.2.3. Données épidémiologiques

Shao et Hathcock (Shao & Hathcock, 2006) ont réalisé une synthèse des études de supplémentation alimentaire en lutéine chez l'Homme. L'objectif de ces études n'était pas d'évaluer les effets toxiques secondaires et leur qualité était très inégale tant par la durée (de 26 jours à 24 mois), l'effectif (de 6 à 90 sujets) et la dose (de 10 à 40 mg/j). En considérant les études ayant inclus suffisamment de sujets et d'une durée acceptable, des manifestations cutanées à type de caroténodermie sont observées dans 2 études. La première porte sur une cohorte espagnole de 80 sujets recevant 15 mg/j de lutéine sous forme d'extrait de Marigold pendant 20 semaines (Olmedilla *et al.*, 2002) ; 40% présentent une caroténodermie². La deuxième porte sur 18 sujets, recevant également 15 mg/j de lutéine pendant 4 mois et 7 présentent une caroténodermie (Granado *et al.*, 1998). Les autres études répertoriées ne rapportent aucun effet à localisation cutanée. Dans le cadre d'une étude non contrôlée, quelques éruptions cutanées ont également été observées chez des nouveau-nés (FDA, 2007).

4.2.4. Substances à activité phototoxique dans *Tagetes erecta* :

Dans les racines mais aussi dans les fleurs de *Tagetes erecta* L. sont retrouvés des thiophènes, composés acétyléniques contenant des groupements aromatiques soufrés, connus pour leurs propriétés phototoxiques. Cette activité UVA dépendante est marquée pour les nématodes et larves d'insectes (Jacobs *et al.*, 1995; Marotti *et al.*, 2010)

Marotti *et al.* (Marotti *et al.*, 2010) ont évalué la teneur en thiophène trimère (le 2' : 5' 2''-terthiényl) présent dans les fleurs de *Tagetes erecta* L. à 180 mg/kg de fleurs sèches et la teneur en thiophènes des racines à 1657 mg/kg de racines sèches.

➤ Allergie de contact et phototoxicité liée à la présence de thiophène (Hausen & Helmke, 1995)
Dès 1895 ont été répertoriées des lésions cutanées chez des fermiers en contact avec différentes espèces de *Tagetes*. Plus tard, des auteurs ont décrit l'apparition d'eczéma lors de la manipulation d'huile essentielle de *Tagetes patula*. La présence d'allergènes de contact de la classe des thiophènes est mise en évidence à côté d'un effet phototoxique ; l'alpha terthiényl est le composé le plus actif.

➤ Phototoxicité des extraits méthanoliques (Meckes Lozoya & Gaspar, 1992)
La phototoxicité, un mécanisme de défense que développent certaines plantes, a été mise en évidence vis-à-vis de microorganismes dans des extraits méthanoliques de 2 espèces d'*Asteraceae* utilisées au Mexique dont *Tagetes erecta* (utilisé dans le traitement traditionnel des affections dermatologiques), à partir d'extrait de racines mais aussi d'extrait de fleurs. Aucune étude ne concerne l'homme.

² Coloration orange de la peau

5. CONCLUSION

Dans la littérature et les évaluations préalables de la FDA et de l'Efsa, on ne retrouve aucun élément étayant un risque de toxidermie lié à la consommation de lutéine et de zéaxanthine, mais aucune des études toxicologiques n'avait pour cible la peau.

Quelques travaux suggèrent que les extraits de *Tagetes Erecta* pourraient contenir des thiophènes, composés responsables de toxidermie par voie orale. De plus certaines autres espèces de la famille des *Asteraceae* contiennent des lactones sesquiterpéniques potentiellement à l'origine de dermatites allergiques. Bien que ces composés ne soient pas connus pour être présents dans *Tagetes erecta* L., le risque de substitution de *Tagetes erecta* L. par d'autres espèces de la même famille ne peut être éliminé.

Après évaluation, 3 cas de toxidermie rapportés dans cet avis sont très vraisemblablement ou vraisemblablement imputables à la consommation de compléments alimentaires contenant de la lutéine et/ou de la zéaxanthine.

Ainsi à ce stade de l'analyse, l'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail recommande :

- d'une part, de vérifier l'origine et la qualité des extraits de lutéine et zéaxanthine présents dans les compléments alimentaires associés aux signalements, en particulier pour exclure la présence de thiophènes et de lactones sesquiterpéniques ;
- d'autre part, de demander aux industriels et aux professionnels de santé de déclarer sans délai d'éventuels nouveaux cas de toxidermie associés à la consommation de lutéine et de zéaxanthine qui pourraient justifier de mesures complémentaires.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

Mots clés : toxidermie, lutéine, zéaxanthine, nutrivigilance, compléments alimentaires

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Afssa (2008) Avis 2007-SA-0123 relatif à l'évaluation du fondement scientifique des allégations relatives à la protection de la rétine et du cristallin contre le stress oxydatif, pour un complément alimentaire. Disponible à l'adresse suivante : <http://www.afssa.fr/Documents/Nut2007sa0123.pdf> (accès le 20 décembre 2010).
- Afssaps (2009) Imputabilité des effets indésirables liés aux produits cosmétiques. 9pp.
- Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J & Lagier G (1985) Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* **40**, 111-8.
- Dwyer JH, Navab M, Dwyer KM, Hassan K, Sun P, Shircore A, Hama-Levy S, Hough G, Wang X, Drake T, Merz C & Fogelman A (2001) Oxygenated carotenoid lutein and progression of early atherosclerosis: the Los Angeles atherosclerosis study. *Circulation* **103**, 2922-7.
- EFSA (2008) Opinion of the safety of "synthetic Zeaxanthin as an ingredient in food supplements". Disponible à l'adresse suivante : http://www.bezpecnostpotravin.cz/UserFiles/File/Kvasnickova/EFSA_zeaxanthin.pdf (accès le 20 décembre 2010). *EFSA Journal* **728**, 27pp.
- EFSA (2010) Scientific Opinion on the re-evaluation of lutein (E 161b) as a food additive. Disponible à l'adresse suivante : <http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/doc/1678.pdf> (accès le 20 décembre 2010). *EFSA Journal* **8(7)**, 1678, 57pp.
- FDA (2007) GRAS notification for FloraGLO lutein 20% liquid in safflower oil for use in infant formula. Disponible à l'adresse suivante : http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cfn/gras_notices/805174A.PDF (accès le 06 janvier 2011).
- Froescheis O, Hardwick T, Aebischer C and Schierle J (2001) (14C)-R,R,R-all-E-Lutein: a study of absorption, distribution and excretion following oral administration to the rat at dose levels of 2.0 and 20.0 mg/kg body weight (Roche report No. 1005824). *Unpublished study report No. 161/379-D1145 from Covance Laboratories Ltd, Harrogate, UK. Submitted to WHO by Roche, Basel, Switzerland.*
- Granado F, Olmedilla B, Gil-Martínez E & Blanco I (1998) Lutein ester in serum after lutein supplementation in human subjects. *British Journal of Nutrition* **80**, 445-9.
- Hadden WL, Watkins RH, Levy LW, Regalado E, Rivadeneira DM, van Breemen RB & Schwartz SJ (1999) Carotenoid composition of marigold (*Tagetes erecta*) flower extract used as nutritional supplement. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **47**, 4189-94.
- Harikumar KB, Nimita CV, Preethi KC, Kuttan R, Shankaranarayana M & Deshpande J (2008) Toxicity profile of lutein and lutein ester isolated from marigold flowers (*Tagetes erecta*). *International Journal of Toxicology* **27**, 1-9.
- Hausen BM & Helmke B (1995) Butenylbithiophene, alpha-terthienyl and hydroxytremetone as contact allergens in cultivars of marigold (*Tagetes* sp.). *Contact Dermatitis* **33**, 33-7.
- Jacobs JJ, Arroo RR, De Koning EA, Klunder AJ, Croes AF & Wullems GJ (1995) Isolation and characterization of mutants of thiophene synthesis in *Tagetes erecta*. *Plant Physiology* **107**, 807-14.
- JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) (2006) Safety evaluation of certain food additives prepared by the Sixty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert committee on Food Additives (JECFA) Lutein from *Tagetes erecta* L. Disponible à l'adresse suivante : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v54je01.pdf> (accès le 21 décembre 2010). *WHO Food Additives Series* **54**, 49-86.
- Khachik F, London E, de Moura FF, Johnson M, Steidl S, DeTolla L, Shipley S, Sanchez R, Chen XQ, Flaws J, Luty G, McLeod S & Fowler B (2006) Chronic ingestion of (3R, 3'R, 6'R)-lutein and (3R, 3'R)-zeaxanthin in the female rhesus macaque. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **47**, 5476-86.
- Krishnadev N, Meleth AD & Chew EY (2010) Nutritional supplements for age-related macular degeneration. *Current Opinion in Ophthalmology* **21**, 184-9.
- Kruger CL, Murphy M, DeFreitas Z, Pfannkuch F & Heimbach J (2002) An innovative approach to the determination of safety for a dietary ingredient derived from a new source: case study using a crystalline lutein product. *Food and Chemical Toxicology* **40**, 1535-49.
- Marotti I, Marotti M, Piccaglia R, Nastro A, Grandi S & Dinelli G (2010) Thiophene occurrence in different *Tagetes* species: agricultural biomasses as sources of biocidal substances. *Journal of the Science of Food and Agriculture* **90**, 1210-7.

- Meckes Lozoya A & Gaspar I (1992) Phototoxic effect of methanolic extracts from *Porophyllum macrocephalum* and *Tagetes erecta*. *Fitoterapia* **LXIV**, 35-44.
- Olmedilla B, Granado F, Southon S, Wright A, Blanco I, Gil-Martinez E, van den Berg H, Thurnham D, Corridan B, Chopra M & Hininger I (2002) A European multicentre, placebo-controlled supplementation study with alpha-tocopherol, carotene-rich palm oil, lutein or lycopene: analysis of serum responses. *Clinical Science* **102**, 447-56.
- Park JS, Chew BP & Wong TS (1998) Dietary lutein absorption from marigold extract is rapid in BALB/c mice. *Journal of Nutrition* **128**, 1802-6.
- Pfannkuch F, Wolz E, Aebischer CP, Schierle J, Niggemann B & Zuhlke U (2000b) Ro 01-9509/000 (zeaxanthin 10%) and Ro 15-3971/000 (lutein 10%): combined 52-week oral (gavage) pilot toxicity study with two carotenoids in the cynomolgus monkey (Roche project No. 904V98). *Unpublished report No. 161-298, dated May 11, from Covance Laboratories Ltd, Harrogate UK. Submitted to WHO by Roche, Basel, Switzerland.*
- Raju J, Swamy MV, Cooma I, Patlolla JM, Pittman B, Reddy BS, Steele VE & Rao CV (2005) Low doses of beta-carotene and lutein inhibit AOM-induced rat colonic ACF formation but high doses augment ACF incidence. *International Journal of Cancer* **113**, 798-802.
- Rehak M, Fric E & Wiedemann P (2008) [Lutein and antioxidants in the prevention of age-related macular degeneration]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* **105**, 37-8, 40-5.
- Shao A & Hathcock Jn (2006) Risk assessment for the carotenoids lutein and lycopene. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **45**, 289-98.
- Trumbo PR & Ellwood KC (2006) Lutein and zeaxanthin intakes and risk of age-related macular degeneration and cataracts: an evaluation using the Food and Drug Administration's evidence-based review system for health claims. *The American Journal of Clinical Nutrition* **84**, 971-4.

ANNEXE

Tableau II : Détail des signalements d'effets indésirables portés à la connaissance de l'Anses susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires (CA) contenant notamment de la lutéine et de la zéaxanthine extraites de *Tagetes erecta*.

Année du signalement	Sexe Age (ans)	Durée de consommation / Dose	Délai de survenue de l'effet indésirable / consommation du CA	Effet indésirable déclaré	Examens complémentaires réalisés	Facteurs de confusion dont médicaments	Evolution	Score d'imputabilité
2010	M, 74	18 jours / 1capsule par jour	1 jour après le début de la consommation du complément alimentaire	Prurit sur la face interne des bras	Aucun	Pathologie prostatique traitée depuis plusieurs années	Régression des symptômes à l'arrêt du complément alimentaire	Vraisemblable
2009	F, 73	Sans information	Sans information	Eruption maculo-papuleuse, prurigineuse, généralisée	Absence d'hyperéosinophilie Biopsie cutanée en faveur d'une toxidermie	Traitements médicamenteux débutés 2 semaines avant l'apparition des symptômes et consommés irrégulièrement	Régression des symptômes 3 semaines après l'arrêt du complément alimentaire et 1 semaine après l'arrêt des traitements médicamenteux associés	Douteux
2006	F, 84	24 jours	21 jours après le début de la consommation du complément alimentaire	Fièvre, asthénie, puis exanthème maculo-papuleux (4 membres, dos), énanthème, polyarthralgies	Sérologies virales négatives Biopsie cutanée en faveur d'une toxidermie	Gonalgie traitée par anti-inflammatoires locaux, après l'apparition de la fièvre	Hospitalisation. Régression des symptômes à l'arrêt du complément alimentaire et des médicaments	Très vraisemblable
Avant 2006	M, 76	Sans information	Sans information	Toxidermie à type de pemphigoïde bulleuse généralisée	Sans information	Hypertension artérielle traitée de façon chronique par un médicament	Régression des symptômes à l'arrêt du complément alimentaire et du médicament. Réapparition des symptômes à la réintroduction du complément alimentaire seul	Vraisemblable
Avant 2006	F, 59	Sans information	Sans information	Fièvre puis érythrodermie urticarienne généralisée, insuffisance rénale et hépatique	Bilan infectieux négatif hyperéosinophilie, cytolysé hépatique, anomalies du bilan rénal	Traitement médicamenteux chronique. Antibiothérapie et traitement anticoagulant débutés 4 semaines avant l'apparition des symptômes	Hospitalisation. Evolution favorable	Douteux

Année du signalement	Sexe Age (ans)	Durée de consommation / Dose	Délai de survenue de l'effet indésirable / consommation du CA	Effet indésirable déclaré	Examens complémentaires réalisés	Facteurs de confusion dont médicaments	Evolution	Score d'imputabilité
2010	F, 92	Sans information	Sans information	Eruption érythémateuse généralisée puis pustuleuse	Sans information	Bronchite traitée par antibiothérapie pendant une semaine, quelques jours avant l'apparition des symptômes	Hospitalisation. Résolution de l'éruption	Douteux
2009	M, 76	Sans information	Sans information	Urticaire aiguë	Sans information	Traitement médicamenteux modifié 2 semaines avant l'apparition des symptômes	Evolution favorable à l'arrêt du nouveau traitement médicamenteux	Douteux
2009	F, 76	Sans information	Sans information	Erythème maculo-papuleux généralisé prurigineux	Examens complémentaires en faveur d'une toxidermie	Traitement médicamenteux	Evolution favorable à l'arrêt d'un des médicaments	Douteux