



Maisons-Alfort, le 8 septembre 2008

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur un projet d'arrêté relatif à l'emploi de substances à but nutritionnel ou physiologique et de plantes et préparations de plantes dans la fabrication de compléments alimentaires

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments, l'Afssa, a été saisie le 30 Juillet 2007 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgccrf), d'une demande d'évaluation d'un projet d'arrêté relatif à l'emploi de substances à but nutritionnel ou physiologique et de plantes et préparations de plantes dans la fabrication des compléments alimentaires.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » le 17 janvier, le 21 février, et les 27-28 mars 2008, l'Afssa rend l'avis suivant :

Le décret 2006/352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, pris en application de la directive 2002/46/CE, renvoie à un arrêté d'application qui liste les ingrédients autorisés par le biais des autorisations de commercialisation de produits. Cet arrêté fait l'objet de la présente saisine. La Dgccrf demande à l'Afssa d'évaluer les risques liés à l'emploi des ingrédients listés dans l'arrêté : 32 substances, 230 matières végétales, 40 champignons et 14 algues. Compte tenu des spécificités propres à chacune de ces catégories d'ingrédients, cet avis porte sur l'annexe I, relative aux substances à but nutritionnel ou physiologique dont l'emploi pourrait être autorisé dans les compléments alimentaires, hors plantes qui ont fait l'objet de l'avis du 21 décembre 2007, hors algues qui ont fait l'objet de l'avis du 16 mai 2008 et hors champignons qui ont fait l'objet de l'avis du 20 juin 2008.

Methodologie :

L'Afssa a basé son évaluation des 32 substances sur les éléments suivants :

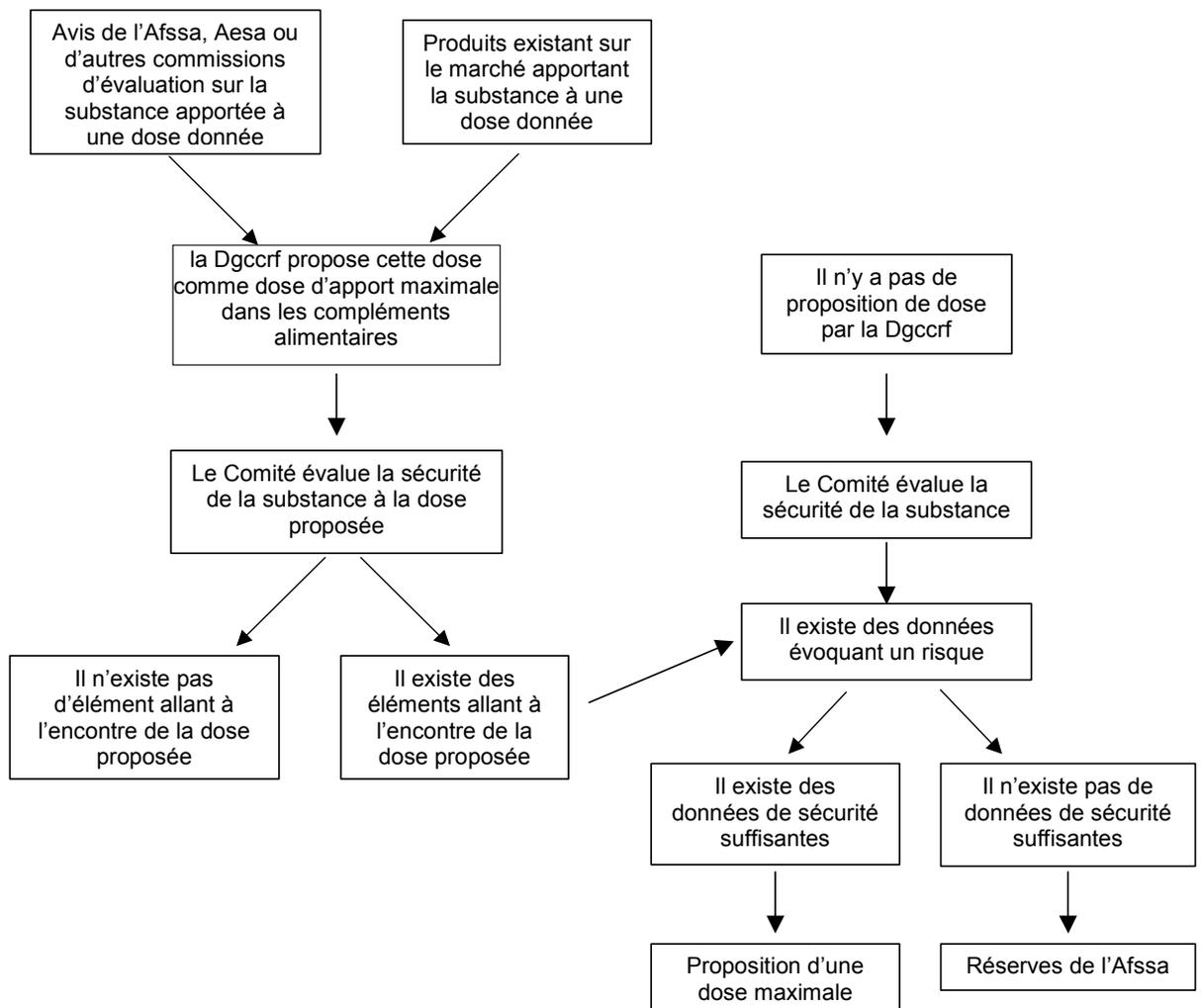
- le devenir métabolique de la substance et ses caractéristiques biochimiques ;
- les données des études :
 - expérimentales ;
 - toxicologiques ;
 - cliniques ;
 - épidémiologiques ;
 - de pharmacovigilance.
- l'existence d'un recul de consommation (certaines substances sont contenues dans des aliments de consommation courante, d'autres non) ;
- les réglementations et avis de l'Afssa et des autres commissions d'évaluation.

L'Afssa a suivi la démarche schématisée ci-après. Compte tenu de la finalité (apporter des éléments au gestionnaire au sujet de produits déjà présents sur le marché), l'Afssa a évalué la sécurité de la substance et les risques liés à son utilisation dans les compléments alimentaires : rôle biochimique, toxicité, effets indésirables, recul de consommation. Une dose limite dans les compléments alimentaires a été fixée lorsque les données de sécurité ont été estimées suffisantes, dans le cas contraire, aucune dose n'a été proposée.

Pour certaines substances une dose d'apport dans les compléments alimentaires était proposée par la Dgccrf, sur la base d'avis rendus par l'agence ou d'autres commissions d'évaluation, ou sur la base des teneurs dans les compléments alimentaires présents sur le marché. Dans ces cas, l'Afssa a évalué la sécurité d'emploi de la substance à cette dose. Lorsque

l'Afssa a conclu à l'existence d'un risque, une autre dose a été proposée sous réserve que les données de sécurité étaient suffisantes. Cette démarche a été choisie afin de ne pas proposer des doses supérieures à celles existant sur le marché et ainsi de ne pas encourager l'utilisation de doses massives de ces substances dans les compléments alimentaires et de prendre en compte les incertitudes d'apport, toutes sources confondues, dans le contexte évolutif actuel sur l'enrichissement.

Schématisation de la démarche suivie par l'Afssa:



L'évaluation a porté sur les substances elles-mêmes. Les interactions entre substances, ainsi que l'influence de la forme d'apport de la substance sur sa biodisponibilité ont été évaluées seulement lorsque les données disponibles le permettaient. Ainsi les avis rendus sur chacune de ces substances ne préjugent pas de la sécurité de l'incorporation de plusieurs substances au sein d'un complément alimentaire, qui devrait faire l'objet d'une évaluation spécifique. De même, les nouvelles formes d'apport de ces substances devraient faire l'objet d'une évaluation spécifique.

Considérations générales

L'Afssa souhaite attirer l'attention sur le fait que les compléments alimentaires sont des formes concentrées de nutriments ou de substances qui facilitent le risque de dépassement des doses de sécurité, contrairement aux aliments contenant naturellement des nutriments pour lesquels l'importance du volume à ingérer limite ce risque.

Par ailleurs, certaines catégories de population telles que les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les personnes âgées présentent des risques spécifiques. Cependant, les évaluations de sécurité d'emploi des substances dont il est question dans cet avis ont été réalisées à partir de données chez les adultes en situation physiologique normale et ne peuvent être extrapolées aux femmes enceintes ou allaitantes, aux enfants ou aux personnes âgées fragiles.

Enfin, l'Afssa souligne que les évaluations ont été réalisées à partir d'études menées le plus souvent sur des durées relativement courtes. De ce fait, le risque lié à l'emploi des substances aux doses proposées n'est pas connu à long terme.

La liste de substances à but nutritionnel ou physiologique prévue dans l'Annexe I soulève les remarques suivantes :

L'acide alpha-linolénique et l'acide linoléique

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

Dans son avis du 25 juillet 2006 (Afssa, 2006a), l'Afssa estime qu'il n'existe pas d'élément scientifique s'opposant à l'utilisation d'huile de lin apportant 1 g.j^{-1} d'acide α -linoléique sous forme de complément alimentaire. En ce qui concerne l'acide linoléique, aucune dose n'est proposée par la Dgccrf. Ni l'Afssa ni d'autres commissions n'ont évalué cet acide gras.

Nature chimique et source

Les acides linoléique (C18 :2 n-6, LA) et α -linoléique (C18 :3 n-3, ALA) sont des acides gras polyinsaturés (AGPI). Ils sont retrouvés dans de nombreux corps gras alimentaires, notamment les huiles végétales. Si l'acide linoléique est apporté en grande quantité par de nombreuses huiles végétales (il représente environ 70 % des acides gras de l'huile de tournesol, et 60 % de ceux de l'huile de maïs), l'acide α -linoléique est moins répandu. Il est notamment présent dans les huiles de colza (8-10 % des acides gras totaux), de lin (50-60 % des acides gras totaux) ou de noix (8-10 % des acides gras totaux).

Données de consommation

Dans les pays occidentaux l'acide linoléique est l'AGPI majoritaire dans l'alimentation. D'après l'étude SU.VI.MAX, les besoins en acide linoléique de la population française sont couverts : ils représentent en moyenne $10,6 \text{ g.j}^{-1}$ pour les hommes et $8,1 \text{ g.j}^{-1}$ pour les femmes, soit 4,2 % de l'apport énergétique total (AET) (Astorg et al., 2004), alors que les apports nutritionnels conseillés (ANC) préconisent un apport de 4 % de l'AET (Legrand et al., 2001). La consommation française en acide α -linoléique varie, selon les études de $0,61$ à $0,8 \text{ g.j}^{-1}$ chez les femmes et de $0,78$ à $0,94 \text{ g.j}^{-1}$ chez les hommes (soit environ 0,3-0,4 % de l'AET) (Combe and Boué, 2001; Astorg et al., 2004; Carrière et al., 2007). Dans tous les cas, ces valeurs sont très inférieures aux ANC qui préconisent un apport de 2 g.j^{-1} ou 0,8 % de l'AET (Legrand et al., 2001), ce qui est du même ordre de grandeur que les apports recommandés par d'autres organismes internationaux (1 à 3 g.j^{-1}).

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

Les acides linoléique et α -linoléique sont des acides gras indispensables car ils sont essentiels à la croissance normale et aux fonctions physiologiques de tous les tissus mais ne sont pas synthétisés par l'organisme (Legrand et al., 2001).

L'acide linoléique et les AGPI n-6 jouent un rôle dans les fonctions reproductrice, épidermique, plaquettaire, immunitaire, inflammatoire, et la régulation de la lipémie. Il a été montré qu'une carence en acide α -linoléique provoque des anomalies de la vision et des troubles neurologiques chez le rat et l'Homme. Les AGPI n-3 ont, de plus, des fonctions spécifiques dans le développement et la physiologie de la rétine, du cerveau et du système nerveux, ainsi que sur les fonctions inflammatoire, plaquettaire et immunitaire (pour revue (Legrand et al., 2001)).

Acides linoléique et α -linoléique sont tous deux convertis, par l'intermédiaire des mêmes enzymes, en dérivés à longue chaîne, dont les représentants majeurs sont l'acide arachidonique pour l'acide linoléique et les acides eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA) pour l'acide

α -linoléique. L'EPA et l'acide arachidonique sont les précurseurs d'eicosanoïdes, molécules clés dans la transmission de signaux locaux de régulation de l'inflammation, de l'hémostase, ou de la vasomotricité. La structure et l'activité biologique des eicosanoïdes varient selon qu'ils sont issus de l'un ou l'autre de ces acides gras. Les eicosanoïdes issus de l'EPA facilitent la circulation sanguine et atténuent les réactions inflammatoires, alors que ceux issus de l'acide arachidonique favorisent l'agrégation plaquettaire et l'inflammation (Calder, 1997).

Du fait de la compétition entre acide linoléique et α -linoléique, il est recommandé dans les apports nutritionnels conseillés (Legrand et al., 2001) que le rapport acide linoléique/acide α -linoléique ne dépasse pas 5. Dans l'alimentation française, ce rapport se situe aux alentours de 12-13 (Combe and Boué, 2001; Astorg et al., 2004; Carriere et al., 2007).

Etudes sur modèles animaux

L'implication de ces acides gras dans le développement des cancers a été étudié dans différents modèles expérimentaux. Différentes études revues dans la synthèse de P. Bougnoux et al. (Bougnoux et al., 1996) montrent que les huiles riches en acide linoléique stimulent la cancérogénèse mammaire dans des modèles de tumeurs chimio-induites ou transplantées, lorsqu'elles sont apportées à hauteur de 16 % du régime (soit $5,76 \text{ g.j}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ d'acide linoléique) (Cohen et al., 1986). A contrario, d'autres études sur les mêmes modèles montrent dans leur ensemble que l'acide α -linoléique inhibe le développement et la croissance des tumeurs mammaires (Bougnoux and Chajes, 2003) et coliques (Dwivedi et al., 2003; Narisawa et al., 1991; Narisawa et al., 1994; Dwivedi et al., 2005).

Etudes chez l'Homme

Contrairement aux études sur modèle animal, les études épidémiologiques et d'intervention cliniques ne montrent pas d'effet indésirable de l'acide linoléique sur le cancer colorectal (Le Marchand et al., 1997; Slattery et al., 1997; Senesse et al., 2004; Kimura et al., 2007; Theodoratou et al., 2007; Pietinen et al., 1999; Lin et al., 2004; Koh et al., 2004; Terry et al., 2001; Weijenberg et al., 2007), de la prostate (Andersson et al., 1996; Bidoli et al., 2005; Hodge et al., 2004; Giovannucci et al., 1993; Leitzmann et al., 2004; Park et al., 2007; Wallstrom et al., 2007) ou du sein (Afssa, 2003a).

En ce qui concerne la relation entre acide α -linoléique et le cancer de la prostate, les données ne sont pas concordantes. Parmi les 12 études les plus solides méthodologiquement : études cas-témoins de plus de 500 cas, études de cohortes basées sur un questionnaire alimentaire et études nichées dans des cohortes, basées sur des biomarqueurs valables pour l'acide α -linoléique (acides gras totaux ou acides gras des esters de cholestérol), quatre font état d'une augmentation du risque avec l'acide α -linoléique (Harvei et al., 1997; Hedelin et al., 2007; Giovannucci et al., 2007; Chavarro et al., 2007), quatre ne trouvent pas d'association (Andersson et al., 1996; Koralek et al., 2006; Mannisto et al., 2003; Wallstrom et al., 2007), et quatre trouvent une diminution du risque (Schuurman et al., 1999; Park et al., 2007; Hodge et al., 2004; Bidoli et al., 2005). Ces divergences peuvent être dues à différentes causes, dont : 1) la difficulté particulière d'estimer l'apport individuel d'acide α -linoléique (Astorg et al., 2007; Dennis et al., 2004), 2) le fait que les teneurs en acide α -linoléique dans les lipides sanguins sont faibles, voire très faibles (dans les phospholipides) ; 3) des facteurs de confusion résiduels : énergie, aliments vecteurs d'acide α -linoléique (viandes, produits laitiers), acides gras *trans*, etc. ; 4) un biais de détection possible, des habitudes alimentaires « saines » pouvant être associées à la détection précoce du cancer de la prostate (sauf dans les études où ce facteur a été pris en compte : (Giovannucci et al., 2007; Koralek et al., 2006). Par ailleurs, des études d'intervention montrent que des régimes enrichis en noix ou en graines de lin, apportant environ 5 ou $7,5 \text{ g.j}^{-1}$ d'acide α -linoléique n'entraînent pas de changement de la teneur sanguine en PSA chez des hommes adultes sains (6 mois de régime) (Simon et al., 2007) ou porteurs d'un cancer de la prostate (un mois de régime) (Demark-Wahnefried et al., 2001). Au total, les réflexions actuellement en cours suggèrent que la majorité des études, et la plupart des études de cohortes, ne mettent pas en évidence une augmentation du risque de cancer de la prostate associée aux consommations ou aux teneurs sanguines les plus élevées d'acide α -linoléique.

En ce qui concerne le cancer colo-rectal, l'acide α -linoléique n'aurait pas d'effet ou diminuerait le risque. En effet, on n'observe pas d'association du risque de cancer colorectal avec l'apport en acide α -linoléique dans la plupart des études cas-témoins (Slattery et al., 1997; Theodoratou et

al., 2007; Senesse et al., 2004; Le Marchand et al., 1997), ou de cohorte (Lin et al., 2004; Pietinen et al., 1996; Terry et al., 2001; Weijenberg et al., 2007), ni avec la teneur sanguine en acide α -linoléique (Kuriki et al., 2006; Hall et al., 2007). Deux études japonaises observent un risque significativement diminué (Kimura et al., 2007; Kojima et al., 2005).

Les études d'intervention portent sur des apports complémentaires entre 8 et 20 g.j⁻¹ à base de margarines enrichies en acide α -linoléique ou d'huile de lin montrent une bonne tolérance du régime (Nestel et al., 1997; Caughey et al., 1996; Finnegan et al., 2003; Kelley et al., 1991) sur des durées de quelques semaines à 6 mois. D'après ces études d'intervention, l'augmentation de plus de 5 fois l'ANC semble ne pas avoir d'effets délétères sur des interventions allant de 2 semaines à 2 ans.

Par ailleurs, les acides gras de la famille n-3 sont sensibles aux phénomènes d'oxydation qui peuvent eux-mêmes être influencés par la matrice alimentaire (Afssa, 2003b). Ainsi, dans son avis de portée générale sur l'huile de lin du 25 juillet 2006 (Afssa, 2006b), l'Afssa conclut que les teneurs en tocophérols des aliments contenant de l'huile de lin doivent être supérieures à celle de l'huile de colza, à savoir 3 à 11 mg d'alpha- et gamma-tocophérol/g d'acide α -linoléique. De manière générale, l'Afssa souligne qu'il est indispensable de s'assurer de la stabilité du produit fini contenant de l'acide α -linoléique.

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en acide linoléique ou α -linoléique pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

L'Afssa considère qu'il n'y a pas à ce jour d'élément scientifique s'opposant à un apport supplémentaire (compléments alimentaires et enrichissement confondus) de 1 g.j⁻¹ d'acide α -linoléique. Elle souligne néanmoins que le rapport acide linoléique/acide α -linoléique doit être inférieur ou égal à 5, et que ces acides gras doivent être associés à des antioxydants. Du fait que la consommation des français en acide linoléique est élevée et que le ratio acide linoléique/acide α -linoléique dans leur alimentation est bien supérieur aux recommandations, il n'est pas raisonnable de proposer des compléments alimentaires apportant de l'acide linoléique seul sans qu'il soit associé à des teneurs au minimum 5 fois supérieures d'acide α -linoléique.

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique aux acides linoléique et α -linoléique.

L'acide α -lipoïque

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

Aucune dose n'est proposée par la Dgccrf. Ni l'Afssa, ni d'autres commissions n'ont évalué la substance.

Nature chimique et source

L'acide α -lipoïque est un acide gras à 8 atomes de carbone, porteur de 2 groupements thiols. Chez les plantes et les animaux, l'acide α -lipoïque est synthétisé dans la mitochondrie à partir de l'acide octanoïque (Morikawa et al., 2001).

Données de consommation

Les besoins et les apports usuels en acide α -lipoïque chez l'Homme ne sont pas connus. L'acide α -lipoïque n'est pas considéré comme un nutriment indispensable.

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

L'acide α -lipoïque est le coenzyme de plusieurs enzymes clés du métabolisme intermédiaire (pyruvate déshydrogénase, 2-cétoglutarate déshydrogénase...) et un antioxydant puissant.

Il est bien absorbé au niveau intestinal mais sa biodisponibilité périphérique est limitée (30 %) du fait d'une extraction hépatique importante (Teichert et al., 2003). L'excrétion urinaire d'acide α -lipoïque et de ses métabolites est faible (12,4 % de la dose ingérée en 24 heures) mais il n'y a pas d'accumulation d'acide α -lipoïque dans l'organisme, suggérant une élimination par métabolisme complet et/ou par voie biliaire (Teichert et al., 2003).

Etudes sur modèles animaux

Une évaluation toxicologique de l'acide α -lipoïque, incluant des études chez le rat et la souris ainsi que des tests de mutagénèse *in vitro*, a été récemment publiée (Cremer et al., 2006). En administration aiguë, la dose létale 50 par voie orale est supérieure à 2000 mg.kg⁻¹ chez le rat. A moyen terme (4 semaines), une supplémentation en acide α -lipoïque à hauteur de 120 mg.kg⁻¹.j⁻¹ provoque une augmentation significative du poids des reins et du foie chez les mâles et les femelles, ainsi qu'une augmentation de l'activité glutamate déshydrogénase chez les mâles. Plusieurs animaux présentent des inclusions lipidiques microvacuolaires dans les hépatocytes périportaux. Les doses inférieures (jusqu'à 61,9 mg.kg⁻¹.j⁻¹) sont sans effet. Le test de Ames ne montre pas de caractère mutagène pour l'acide α -lipoïque.

Par ailleurs, le transporteur SMVT (sodium-dependent multivitamin transporter) assurant le transport membranaire de l'acide α -lipoïque – au niveau intestinal comme au niveau périphérique – est aussi responsable du transport de la biotine et de l'acide pantothénique (Prasad et al., 1999). Il existe donc une compétition entre ces 3 composés au niveau de ce transporteur, bien illustrée par le fait que *in vitro*, un excès d'acide α -lipoïque ou de biotine inhibe de façon quasi complète l'accumulation d'acide pantothénique. Il n'existe pas d'étude montrant qu'une supplémentation en acide α -lipoïque affecte l'absorption intestinale de biotine ou d'acide pantothénique. En revanche, il a été montré chez le rat que l'administration chronique d'acide α -lipoïque par voie intrapéritonéale, à la dose de 4,3 μ moles.kg⁻¹ et pendant 28 jours, entraîne une réduction respectivement de 25 et 35 % environ de l'activité de deux enzymes à biotine, montrant les interférences entre le métabolisme de ces deux composés (Zempleni et al., 1997). La signification biologique de ce phénomène n'est cependant pas connue. En effet, des sujets présentant une réduction d'activité de ces enzymes de 50 % sont totalement asymptomatiques (Zempleni and Mock, 1999).

Etudes chez l'Homme

De nombreuses études cliniques ont évalué l'effet d'un traitement par l'acide α -lipoïque chez le sujet souffrant de polyneuropathie diabétique (pour une revue, consulter la référence (Ziegler et al., 2004)). Dans la majorité de ces études, l'acide α -lipoïque est administré par voie intraveineuse, à des doses comprises entre 600 et 1200 mg.j⁻¹. L'étude ALADIN II, réalisée en double insu contre placebo chez 65 patients avec 2 doses d'acide α -lipoïque (600 et 1200 mg.j⁻¹ en intra-veineux, pendant 2 ans) ne montre aucune différence de survenue d'effets indésirables entre les groupes traités et le groupe placebo (Reljanovic et al., 1999). Par voie orale, deux études montrent que l'acide α -lipoïque est très bien toléré chez l'Homme jusqu'à la dose de 1200 mg.j⁻¹ et avec des durées de traitement allant jusqu'à 4 semaines (Sola et al., 2005; Yadav et al., 2005). Récemment cependant, 3 cas de syndrome auto-immun à l'insuline ont été rapportés chez des sujets ayant consommé de l'acide α -lipoïque (200 à 250 mg.j⁻¹) sous forme de compléments alimentaires au cours des mois précédents (Takeuchi et al., 2007; Furukawa et al., 2007; Ishida et al., 2007). Ce syndrome se traduit généralement par l'apparition subite d'hypoglycémies sévères associées à la présence d'auto anticorps dirigés contre l'insuline, chez des sujets n'ayant jamais été traités par l'insuline au préalable. Peu de cas ont été rapportés en dehors du Japon (200 cas au Japon contre 27 en dehors de l'Asie), les différences pouvant s'expliquer par la fréquence plus élevée de certains allèles HLA DR4 (notamment l'allèle DRB1*0406) dans la population japonaise. Le syndrome apparaîtrait chez des sujets génétiquement prédisposés après exposition à des composés porteurs de groupements thiols (Takeuchi et al., 2007). Chez les trois sujets, les concentrations d'auto anticorps et les symptômes associés ont régressé après éviction de l'acide α -lipoïque (Takeuchi et al., 2007; Furukawa et al., 2007; Ishida et al., 2007). La prévalence de l'allèle DRB1*0406 étant environ 8 fois moindre en France que dans la population japonaise, le risque de survenue de ce syndrome rare est donc très faible dans la population française, il ne peut néanmoins être totalement écarté.

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en acide α -lipoïque pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

Le risque d'apparition de syndrome auto immunitaire à l'insuline chez des sujets génétiquement prédisposés ne peut pas être exclu. En l'absence de données sur la consommation d'acide α -lipoïque, en raison de la gravité potentielle de cet effet, et du fait qu'il est impossible de mettre en garde des populations à risque (porteurs des allèles HLA-DR4), il n'est pas possible de garantir la sécurité de consommation de l'acide α -lipoïque quelle qu'en soit la dose apportée.

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique à l'acide α -lipoïque.

L'acide gamma-aminobutyrique*Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation*

Aucune dose n'est proposée par la Dgccrf. Ni l'Afssa, ni d'autres commissions n'ont évalué la substance.

Nature chimique et source

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est un acide aminé non protéinogène, issu de la décarboxylation de l'acide glutamique chez les végétaux et les animaux. Il est retrouvé en faibles concentrations (moins de 10 mg/100 g) dans de nombreux aliments, notamment dans les légumes feuilles, les champignons, la pomme de terre, le miel ou des produits fermentés (cacao, laits et soja fermentés) (Stark et al., 2006; Rotzoll et al., 2005; Inoue et al., 2003; Iglesias et al., 2006; Aoki et al., 2003). Récemment, il a été trouvé en quantités importantes dans certaines feuilles de thé préparées dans des conditions anaérobies (plus de 150 mg/100 g de matière sèche) (Wang et al., 2006).

Données de consommation

Le GABA n'est pas un nutriment indispensable. Il est synthétisé en quantité suffisante dans l'organisme sous l'action de la glutamate décarboxylase, présente dans le système nerveux central et plusieurs tissus périphériques, dont le foie, le rein, l'intestin et les globules rouges (Tillakaratne et al., 1995). Il n'existe aucun outil permettant d'évaluer la consommation spontanée de GABA par la population. Au vu des rares données publiées, elle pourrait être comprise entre quelques milligrammes et quelques dizaines de milligrammes.

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

Sa fonction la plus connue dans le règne animal est celle de neurotransmetteur dit « inhibiteur », sa fixation sur des récepteurs post-synaptiques spécifiques provoquant une réduction de l'activité des neurones cibles. Il existe deux grandes familles de récepteurs au GABA (récepteurs GABA_A et GABA_B) ayant des structures et distributions différentes. Les récepteurs de type A, les plus répandus, expliquent principalement les effets sédatifs, anxiolytiques et myorelaxants du GABA. Les récepteurs de type B exercent des effets analgésiques, neuroprotecteurs, anticonvulsants, myorelaxants et antidépresseurs (Enna and Bowery, 2004).

Pris par voie orale, le GABA est capté par les entérocytes par l'intermédiaire d'un transporteur proton-dépendant qui reconnaît également la glycine, l'alanine ou la proline (Boll et al., 2002; Thwaites et al., 2000). Le GABA est catabolisé sous l'action successive de la GABA transaminase et de la succinique semialdéhyde déshydrogénase. Ces deux enzymes sont très largement distribuées dans l'organisme, et sont notamment présentes dans l'épithélium intestinal, le foie, les lymphocytes et les plaquettes (Tillakaratne et al., 1995). En conséquence, on peut s'attendre à ce que le GABA capté au niveau intestinal soit largement métabolisé au niveau splanchnique et circulant et que les concentrations plasmatiques ne varient que de façon marginale. Il ne s'agit cependant que d'une hypothèse que l'absence d'étude de biodisponibilité chez l'Homme ou l'animal ne permet pas de confirmer. La présence au niveau de la barrière hémato-encéphalique d'un

transporteur assurant l'efflux du GABA du système nerveux central vers la circulation sanguine prévient théoriquement les conséquences « centrales » de variations des concentrations périphériques de GABA, pouvant éventuellement résulter de sa consommation alimentaire (Takanaga et al., 2001).

Etudes chez l'animal

On ne dispose que de très peu de données permettant d'évaluer la sécurité d'utilisation du GABA par voie orale. Chez le rat, l'administration orale de GABA à forte dose (0,25 % dans le régime, soit une consommation quotidienne d'environ 175 mg.kg⁻¹) et sur une courte période (10 jours) entraîne une élévation des concentrations d'hormone de croissance et de la synthèse protéique dans le cerveau, le foie et le muscle squelettique. Aucun effet délétère du GABA n'a été rapporté dans cette étude (Tujioka et al., 2007). A des doses comparables (100 et 200 mg.kg⁻¹.j⁻¹) et dans la même espèce, le GABA prévient partiellement le stress oxydant associé à un diabète induit par la streptozotocine, sans effet délétère rapporté (Nakagawa et al., 2005). Une étude récente rapporte les effets à plus long terme (8 semaines) d'une supplémentation en GABA à faible dose (0,001 à 0,005 %) dans le régime, soit une dose quotidienne de l'ordre de 0,7 à 3,5 mg.kg⁻¹) sous forme purifiée ou apportée par une préparation fermentée de soja (Tempeh) chez le rat spontanément hypertendu (Aoki et al., 2003). Dans cette étude, aucune différence de croissance ni de consommation n'est observée entre les animaux traités et ceux non traités, la seule différence observée étant une réduction significative de la pression artérielle. Aucune de ces trois études ne comporte pas de recherche approfondie d'éventuels effets délétères du GABA donné par voie orale.

Etudes chez l'Homme

Chez l'Homme, quelques études rapportent une augmentation des sécrétions de prolactine, hormone de croissance, insuline et glucagon après une prise orale unique de GABA à forte dose (5 g) (Cavagnini et al., 1980; Cavagnini et al., 1982). Aucun effet délétère du GABA n'est rapporté dans ces études. Plus récemment, les effets d'une dose en administration aiguë de GABA (200 mg par voie orale) sur le stress ont été étudiés chez 25 volontaires dans une étude en *cross-over* contre placebo (Abdou et al., 2006). La publication ne fait état d'aucun effet secondaire du produit mais il n'est pas mentionné que ces effets aient été recherchés. A plus long terme (12 semaines), l'effet d'une consommation quotidienne de 10 à 12 mg de GABA apporté dans du lait fermenté, a été suivi dans une étude randomisée contre placebo réalisée chez 39 personnes ayant une hypertension légère (Inoue et al., 2003). Dans cette étude, on dispose de données hématologiques ainsi que de données biochimiques (cholestérol, triglycérides, transaminases, créatinine, glucose, ions ...) avant et après les 12 semaines de traitement. Aucune différence n'est observée dans l'évolution de ces paramètres entre les sujets traités et les sujets recevant le placebo. Les auteurs rapportent en outre une réduction des pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne plus marquée dans le groupe traité que dans le groupe placebo. Cette étude, bien que limitée en terme de durée et d'effectif, suggère qu'une supplémentation en GABA à hauteur de 10 mg.j⁻¹ n'induit aucun effet secondaire.

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en GABA pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

Par ailleurs, l'Afssa considère qu'il n'est pas possible de garantir la sécurité de consommation du GABA, quelle qu'en soit la dose apportée.

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique au GABA.

L'astaxanthine

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

L'astaxanthine est autorisée comme colorant dans l'alimentation animale. Il a reçu le statut GRAS jusqu'à 80 mg.kg^{-1} d'aliment (Guerin et al, 2003).

L'Aesa a adopté un avis le 17 octobre 2007 (EFSA-Q-2007-018), à propos d'un additif en alimentation animale contenant 11 % de diméthylsuccinate d'astaxanthine. Elle a considéré que cet additif n'était pas génotoxique, et l'astaxanthine ni carcinogène ni tératogène. De ce fait l'enrichissement de l'alimentation des poissons au niveau de 100 mg.kg^{-1} ne représentait pas un risque additionnel pour le consommateur. Une simulation de la consommation maximale basée sur la consommation quotidienne de 110 g de saumon et 55 g de truite résultait en une exposition de $2,5 \text{ mg.j}^{-1}$ d'astaxanthine, inférieure à la dose sans effets indésirables observés NOAEL (no observed adverse effect level) (voir ci-dessous) (EFSA, 2007)

Un complément alimentaire contenant 5 mg d'astaxanthine, dans 250 mg d'*Haematococcus pluvialis* (dose quotidienne recommandée) est commercialisé aux Etats-Unis depuis 1999 (Mera pharmaceuticals).

Nature chimique et source

L'astaxanthine est un caroténoïde caractérisé par la présence de radicaux hydroxyles et cétoniques aux terminaisons cycliques qui lui confèrent des propriétés antioxydantes supérieures aux autres caroténoïdes (IARC, 1998).

Les animaux sont incapables de synthétiser l'astaxanthine qui, dans le domaine vivant, est issue d'algues microscopiques (*Haematococcus pluvialis*) ou de levures (*Xanthophyllomyces dendrorhus*). Elle est également synthétisée, et c'est sous cette forme (isomère 3R3'S) qu'elle est utilisée en aquaculture du saumon et de la truite, et l'isomère d'origine naturelle (algues, levures et poissons sauvages) est 3S3'S (Guerin et al., 2003).

Données de consommation

L'astaxanthine est largement utilisée comme additif en alimentation animale afin de donner une couleur rose à la chair du saumon d'élevage et d'autres produits d'aquaculture. Les données de consommation d'astaxanthine ne sont pas disponibles. Les saumons sauvages peuvent contenir jusqu'à $40 \text{ mg d'astaxanthine.kg}^{-1}$ de chair, et les saumons d'élevage, des teneurs comprises entre 4 et 10 mg.kg^{-1} (Abu-Lafi and Turujman, 1997; Turujman et al., 1997). Pour une consommation hebdomadaire de 200 g de saumon d'élevage, on peut estimer que l'apport en astaxanthine est inférieur à 1 mg.j^{-1} .

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

La biodisponibilité de l'astaxanthine est comparable à celle du β -carotène (Guerin et al, 2003). Absorbée passivement elle est transportée par les lipoprotéines. La concentration maximale (Cmax) est atteinte en 6 heures ($1,2 \text{ mg.L}^{-1}$) et décline en 66 heures ($0,2 \text{ mg.L}^{-1}$).

L'astaxanthine n'est pas une pro-vitamine A. Outre ses propriétés antioxydantes et les effets qui sont supposés en découler (anti-inflammatoire, anti-vieillesse, anti-affections neurovégétatives, protection de la peau et de la vision) on a décrit dans des modèles cellulaires ou animaux nombre d'autres propriétés que l'on prête généralement aux caroténoïdes (rôle dans les communications cellulaires –gap junction-, effet sur le système immunitaire, modulation des CYP450, inhibition de la 5- α -réductase, protection contre *Helicobacter pylori* et contre les cancers).

Etudes sur modèles animaux

Une étude récente a analysé la distribution d'astaxanthine dans les différents compartiments corporels chez des rats consommant pendant 2 semaines des régimes contenant 0,3 %, 1 % et 3 % d'astaxanthine (soit un apport quotidien d'environ 280, 875 et 2800 mg.kg^{-1} de poids corporel) (Petri and Lundebye, 2007). Les résultats montrent une accumulation d'astaxanthine dans les reins, la rate et les glandes surrénales, et dans une moindre mesure le foie, le cœur et les yeux. Aux différents niveaux d'incorporation utilisés, l'astaxanthine n'a aucun effet sur la croissance des animaux et n'affecte pas la formule sanguine. Des lésions de petites tailles ont été observées dans

le parenchyme rénal des 3 rats du groupe consommant le régime à 3 % d'astaxanthine ayant accumulé le plus d'astaxanthine au niveau rénal (plus de 1400 ng.g⁻¹ de tissu).

Par ailleurs, dans son dossier d'évaluation de la sécurité d'utilisation d'un additif à base d'astaxanthine, l'Aesa rapporte les données suivantes (EFSA, 2007) :

- les études de toxicité aiguë permettent de déterminer une dose sans effet indésirable observé (NOAEL, no observable adverse effect level) supérieure à 8000 mg.kg⁻¹ de poids corporel ;
- la génotoxicité n'a été évaluée que pour l'additif (11 % d'astaxanthine). Deux essais *in vitro* et un *in vivo* ont démontré l'absence de potentiel génotoxique pour cet additif ;
- les études de toxicité sub-chronique ont été réalisées chez des rats Wistar selon les paramètres de l'OCDE avec l'additif évalué, réalisant des équivalents de dose d'astaxanthine de 50, 100 et 500 mg.j⁻¹.kg⁻¹ de poids corporel, donné par voie orale pendant 13 semaines. Le panel FEEDAP a identifié une NOAEL d'équivalents astaxanthine à 50 mg.j⁻¹.kg⁻¹ de poids corporel ;
- les études de toxicité chronique ont été réalisées chez des rats Wistar à des doses de 0, 125, 250, 500 et 1000 mg.j⁻¹.kg⁻¹ de poids corporel. Après 52 semaines, des modifications des paramètres lipidiques et des nodules inflammatoires ont été observés dans le foie à partir de 125 mg.j⁻¹.kg⁻¹ de poids corporel. Ces études n'ont pas permis de définir une NOAEL ;
- la carcinogénicité a été étudiée sur des rats à des doses de 0, 40, 200 et 1000 mg.j⁻¹.kg⁻¹ de poids corporel. Après 104 semaines, des tumeurs bénignes du foie ont été observées à partir de 200 mg.j⁻¹.kg⁻¹, mais il existait quelques effets (vacuolisation, hépatocytes hypertrophiques) à 40 mg.j⁻¹.kg⁻¹. De cette étude, l'Aesa a conclu que la NOAEL était inférieure à 40 mg.j⁻¹.kg⁻¹ pour les préparations synthétiques d'astaxanthine. Une autre étude de carcinogénicité a été réalisée sur des souris à des doses de 0, 14, 300, 650 ou 1400 mg.j⁻¹.kg⁻¹ de poids corporel. Des anomalies du métabolisme lipidique ont été observées dans les 6 derniers mois de supplémentation. La NOAEL retenue a été de 14 mg.j⁻¹.kg⁻¹ et la dose la plus faible pour laquelle un effet délétère a été observé (LOAEL, lowest observed adverse effect level) était de 300 mg.j⁻¹.kg⁻¹ de poids corporel.

Etudes chez l'Homme

Chez l'Homme, quelques rares études pré-cliniques apportent des informations très limitées sur la sécurité d'utilisation de l'astaxanthine. Ainsi, aucun bénéfice ni effet secondaire n'a été rapporté dans une étude visant à évaluer l'intérêt d'une supplémentation en astaxanthine et lutéine (respectivement 4 et 480 mg.j⁻¹) pendant 3 semaines, sur la récupération musculaire post-exercice (Bloomer et al., 2005). Deux autres publications rapportent que chez l'Homme sain, les consommations de 6 mg.j⁻¹ d'astaxanthine pendant 8 semaines et 21,6 mg.j⁻¹ pendant 2 semaines n'ont pas entraîné d'effet secondaire (Iwamoto et al., 2000; Spiller and Dewell, 2003). Une étude de pharmacocinétique visant à comparer la biodisponibilité de l'astaxanthine dans différentes préparations a été réalisée chez 32 volontaires sains. Chaque volontaire a reçu une dose unique de 40 mg d'astaxanthine préparée dans différents vecteurs lipidiques. Les résultats montrent que la biodisponibilité de l'astaxanthine en solution huileuse ou en présence de polysorbate 80 est supérieure à celle d'un extrait d'algue rouge. Dans cette étude, trois sujets ont rapportés des effets secondaires mineurs – maux de tête - au cours des 48 heures suivant la prise d'astaxanthine (Mercke Odeberg et al., 2003).

Cependant, en ce qui concerne les caroténoïdes, il convient de souligner que la recherche de la carcinogénicité devrait être faite dans un modèle tenant compte de l'exposition environnementale qui favorise l'effet pro-oxydant et carcinogène des caroténoïdes (et on peut craindre que celui de l'astaxanthine soit le plus élevé étant donné son très fort pouvoir antioxydant), comme suggéré chez l'homme dans les études ATBC (1994) et CARET (Omenn et al., 1996b) pour le β-carotène, et dans un modèle expérimental (Guttenplan et al., 2001) pour le β-carotène et le lycopène.

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en astaxanthine pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

L'évaluation des études de toxicologie chez l'animal a amené l'Aesa à retenir une NOAEL de $14 \text{ mg.j}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ de poids corporel. Ainsi compte tenu du facteur de sécurité de 100, la limite de sécurité pour l'homme serait de $140 \mu\text{g.j}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ de poids corporel, soit $8,4 \text{ mg.j}^{-1}$ pour un adulte de 60 kg. Etant donnée une consommation maximale d'astaxanthine par le biais des produits de la mer estimée à $2,5 \text{ mg.j}^{-1}$, la limite maximale pour les compléments alimentaires serait de 6 mg.j^{-1} . Les quelques études réalisées chez l'Homme n'ont pas rapporté d'effets indésirables à des doses similaires ou supérieures pour des durées de 3 semaines. De ce fait, l'Afssa considère que les données permettent de considérer qu'un apport supplémentaire d'astaxanthine (compléments alimentaires et enrichissement confondus), à des doses inférieures à 6 mg.j^{-1} ne présente pas de risque majeur pour la santé à moyen terme, mais que des études complémentaires de carcinogénicité devraient être entreprises dans un modèle incluant l'exposition aux polluants environnementaux pour apprécier le risque à long terme.

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique à l'astaxanthine.

La bétaine

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

La Dgccrf propose une dose de 250 mg.j^{-1} , qui correspond à la demande d'un opérateur. L'Autorité européenne de sécurité alimentaire (AESa) a émis un avis défavorable concernant la mise sur le marché de bétaine en tant que nouvel ingrédient. Cet avis a été entériné le 25 juillet 2005 par la Commission européenne qui a interdit la mise sur le marché communautaire de bétaine en tant qu'aliment ou ingrédient alimentaire.

Nature chimique et source

La bétaine (N,N,N-triméthyl glycine) est un acide aminé non protéinogène non indispensable présent dans de nombreux aliments (produits céréaliers, son, germe de blé, légumes verts, betterave, fruits de mer). La bétaine est synthétisée dans la mitochondrie, notamment au niveau rénal et hépatique.

Données de consommation

En France, l'apport en bétaine par l'alimentation non enrichie est en moyenne de 145 mg.j^{-1} pour les adultes et 100 mg.j^{-1} pour les enfants, avec des consommations maximales de 439 et 317 mg.j^{-1} pour les adultes et les enfants, respectivement (Avis Afssa du 12 Octobre 2004), supérieures aux valeurs rapportées dans une cohorte de femmes hollandaises ($214 \pm 74 \text{ mg.j}^{-1}$) (Dalmeijer et al., 2007).

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

Les principales fonctions de la bétaine dans l'organisme sont la régulation osmotique et la reméthylation de l'homocystéine, conduisant à la formation de S-adenosylméthionine, qui sert de donneur de groupements méthyle dans un grand nombre de réactions.

La bétaine est bien absorbée au niveau intestinal et majoritairement métabolisée au niveau hépatique. L'élimination de la bétaine se fait principalement au travers de son métabolisme et de la production de glycine, l'excrétion rénale étant très limitée (Schwahn et al., 2003).

Etudes sur modèles animaux

Dans une étude de toxicité chronique, des rats ont été nourris pendant 90 jours avec des régimes apportant 0, 1, 2 ou 5 % de bétaine (soit 0, 800, 1600 et $4000 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les rats mâles et 0, 900, 1800 et $4400 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les femelles) (EFSA, 2005). Pour toutes les doses de bétaine

utilisées, les rats présentaient une augmentation du poids du foie et une atteinte hépatique microvacuolaire, cet effet étant réversible après arrêt de la supplémentation. De plus, une réduction dose-dépendante du volume globulaire moyen et des concentrations d'hémoglobine a été observée, ainsi qu'une augmentation du poids des reins pour le groupe consommant le régime à 5 % de bétaïne. Ainsi, aucune dose sans effet indésirable observé (NOAEL, no observed adverse effect level) n'a pu être déterminée.

Etudes chez l'Homme

Chez l'Homme, les fonctions hépatique et rénale ont été évaluées dans six études cliniques. Aucune de ces études ne montre d'altération de ces fonctions, pour des doses de bétaïne comprises entre 3 et 20 g.j⁻¹ et des durées de supplémentation comprises entre 18 semaines et 13 ans. Toutefois, ces études ont été réalisées avec un nombre de sujets restreint (de 3 à 22 sujets par étude), notamment pour les doses supérieures à 6 g.j⁻¹ (pour la dose de 20 g.j⁻¹, seuls 7 sujets ont été étudiés). Par ailleurs, deux études apportant 4 g.j⁻¹ de bétaïne pendant 3 mois et 6 g.j⁻¹ de bétaïne pendant 12 semaines, ont montré une augmentation de la concentration de cholestérol total et LDL, de 7 % et 10 % respectivement dans la 1^{ère} étude (McGregor et al., 2002), et de 12 % et 23 % dans la 2^{ème} étude (Schwab et al., 2002). Cet impact négatif de la bétaïne sur la cholestérolémie est conforté par une méta-analyse publiée récemment (Olthof et al., 2005). Cette analyse conclut qu'une supplémentation en bétaïne accroît les concentrations plasmatiques de cholestérol-LDL et de triglycérides, cet effet pouvant être la conséquence d'une augmentation de la synthèse de phosphatidylcholine favorisant la production hépatique de VLDL. L'augmentation de 13 % des triglycérides et de 10 % du LDL-cholestérol observée pour une supplémentation en bétaïne de 6 g.j⁻¹ est de nature à accroître le risque cardiovasculaire de l'ordre de 10 %. L'augmentation des concentrations de LDL-cholestérol semble bien liée au niveau d'apport en bétaïne, même si ce lien ne peut en toute rigueur être démontré, en raison du manque de puissance des 3 études analysées dans la synthèse de Olthof et collaborateurs (Olthof et al., 2005).

De plus, une étude réalisée chez l'homme sain a montré qu'une dose quotidienne de 3 g de bétaïne pendant 4 jours augmente de 50% le taux d'oxydation de la méthionine pour atteindre un taux d'oxydation équivalent à la quantité de méthionine ingérée (Storch et al., 1991). Cette étude suggère qu'un excès de bétaïne pourrait favoriser une déplétion en méthionine et nécessiterait donc des apports accrus en méthionine. Des études appropriées sont nécessaires pour évaluer ce risque potentiel.

L'ensemble de ces données a conduit l'Autorité européenne de sécurité alimentaire (AESA ou EFSA) à émettre un avis défavorable concernant la mise sur le marché de bétaïne en tant que nouvel ingrédient.

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en bétaïne pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

De plus, l'Afssa estime que :

- le risque d'atteinte hépatique ne peut être écarté au vue des données et de l'absence de détermination d'une NOAEL chez l'animal ;
- il existe un risque d'augmenter la concentration plasmatique de cholestérol et LDL-cholestérol chez l'Homme ;
- le risque potentiel de carence en méthionine nécessiterait d'être évalué.

L'ensemble de ces données est de nature à conforter l'avis défavorable de l'Aesa. Il n'est pas possible d'assurer la sécurité du consommateur de bétaïne.

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique à la bétaïne.

La caféine

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

Le Scientific Committee of Food (SCF, 1983) a estimé que la consommation totale de caféine était sans risque jusqu'à 300 mg.j⁻¹.

Nature chimique et source

La caféine (1,3,7-triméthylxanthine) est un alcaloïde présent dans différentes plantes telles que le café, le thé, les noix de cola et les fèves de cacao.

Données de consommation

La consommation spontanée de caféine est de l'ordre de 200 mg.j⁻¹ dans la Communauté européenne et aux Etats-Unis (Frary et al., 2005). Une cannette de cola ou une tasse de thé comportent environ 50 mg de caféine, et dans une tasse de café, la quantité moyenne est de l'ordre de 80 mg (McCusker et al., 2006). Une étude réalisée en 2002 en Islande a mesuré une consommation moyenne de 235 mg.j⁻¹ avec une valeur médiane de 165 mg.j⁻¹ et des valeurs au 75^{ème}, 90^{ème} et 95^{ème} perceptible de 351 mg.j⁻¹, 574 mg.j⁻¹ et 694 mg.j⁻¹ respectivement (Umhverfisstofnun, 2004).

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

La caféine agit sur les récepteurs de l'adénosine. De ce fait, les modifications chroniques chez l'Homme et l'animal diffèrent de celles engendrées par un apport aigu de caféine. Ainsi les effets chroniques de la consommation de caféine restent difficiles à prévoir et potentiellement nombreux (Shapiro, 2007).

La caféine est métabolisée par l'enzyme CYP1A2 qui est aussi une enzyme clef pour l'élimination de nombreux médicaments ayant une action psychotrope (antidépresseurs, antipsychotiques, anxiolytiques, etc...). La caféine entre ainsi en compétition avec la voie d'élimination de ces médicaments (Broderick et al., 2005).

La caféine est utilisée dans les médicaments, parfois en tant que substance principale, responsable exclusivement ou quasi exclusivement des effets recherchés. Ainsi, dans la pharmacopée, la caféine appartient à la classe des substances psycho-analeptiques, et elle est utilisée pour ces propriétés dans une spécialité médicamenteuse. Ce médicament, contenant 50 mg de caféine et dont la posologie est de 2 comprimés par jour, présente les contre-indications générales suivantes : antécédent d'allergie, grossesse, allaitement. La notice de ce médicament propose également des mentions de non-association du fait que la caféine et certains médicaments sont en compétition pour certaines enzymes.

Etudes sur modèles animaux

Le risque d'anomalie du développement foetal avec avortement ou séquelles cognitives de la descendance a été montré chez l'animal (Gilbert et al., 1988; Grimm and Frieder, 1988; Matsuoka et al., 1987; West et al., 1986).

Etudes chez l'Homme

Les effets à long terme de la caféine sont méconnus et restent équivoques. Des données récentes suggèrent que la caféine, contrairement au café, augmenterait le risque cardiovasculaire (Cornelis and El-Sohemy, 2007). L'association entre consommation de café et risque d'infarctus du myocarde serait vérifiée uniquement chez les personnes porteuses d'un allèle particulier du gène codant pour le cytochrome P4450 1A2, qui métabolisent lentement la caféine (Cornelis et al., 2006; Cornelis et al., 2007).

A partir de 600 mg.j⁻¹, la caféine entraîne fréquemment anxiété, tachycardie, palpitations, insomnie, agitation, nervosité, tremblements et céphalées (Shapiro, 2007; Zhang, 2001). A 1000 mg.j⁻¹, ces effets sont patents et les symptômes peuvent progresser vers le delirium léger, les vomissements et les convulsions. D'autres symptômes sont également rapportés (tachycardie, asystolie). De façon générale, la caféine apparaît augmenter le risque de maux de tête chroniques quotidiens (Scher et

al., 2004; Bigal et al., 2002; Hering-Hanit and Gadoth, 2003). Le rapport d'expertise des autorités australiennes et néo-zélandaises a montré la possibilité d'une augmentation de l'anxiété dès 210 mg.j⁻¹ chez l'adulte (Smith, 2000). Néanmoins, l'avis dominant est que le risque d'effets secondaires est absent pour des consommations de caféine inférieures à 300 mg.j⁻¹ ou plus souvent à 400 mg.j⁻¹ (Knight et al., 2004; Nawrot et al., 2003) (Santé Canada, 2008¹). La consommation moyenne étant de 200 mg.j⁻¹ en Europe et il est probable qu'une partie non négligeable de la population française, sans l'usage de complément alimentaire, ait un niveau de consommation proche de ou supérieur à cette limite, comme c'est le cas en Islande où la consommation au 75^{ème} perceptible atteint la valeur de 351 mg.j⁻¹ (Umhverfisstofnun, 2004). De ce fait, le risque de surconsommation est élevé avec les compléments alimentaires.

Par ailleurs, bien que la caféine ne puisse être considérée comme une substance addictive, il est clair qu'elle engendre des phénomènes de dépendance (Shapiro, 2007) à laquelle les individus sont plus ou moins susceptibles. En outre, les syndromes de manque transitoire lors du retrait de la caféine sont certains, mais il reste difficile d'en déterminer la fréquence (Daly and Fredholm, 1998). Elle varie selon les études entre 4 et 100 % (CMNR, 2001; Dews et al., 2002). Selon le rapport australien, les niveaux de consommation courants sont très susceptibles d'engendrer ces effets (Smith, 2000). Les symptômes sont très variables dans leur nature et leur intensité : il s'agit notamment de céphalées, fatigue, confusion, irritabilité, nausées, anxiété, délire, tension musculaire (CMNR, 2001; Shapiro, 2007). Selon certains auteurs, une exposition faible (100 mg.j⁻¹ pendant 7 jours consécutifs) suffirait pour pouvoir entraîner des manifestations de manque (Shapiro, 2007). Selon certains auteurs, les effets positifs de la caféine sur les délais de réaction lors de test de reconnaissance, interprétés comme une amélioration des performances, pourraient en fait être attribués à une levée de la situation de manque (Smith, 2000), mais cette thèse reste controversée.

En ce qui concerne le risque d'anomalie chez le fœtus, il est difficile d'établir chez l'Homme une limite de consommation au-delà de laquelle le risque est objectivable, étant donné les nombreux facteurs de confusion (Browne, 2006). Néanmoins, au vu d'études très récentes (Bech et al., 2005; Matijasevich et al., 2006; Sata et al., 2005) et d'autres plus anciennes de bonne qualité (Cnattingius et al., 2000), et étant donnée la grande variabilité inter-individuelle du métabolisme de la caféine (Grosso and Bracken, 2005), une consommation inférieure à 300 mg.j⁻¹ est souhaitable par précaution chez la femme enceinte, comme l'indiquent ou le suggèrent le rapport du SCF du 21 janvier 1999, l'agence de santé canadienne¹, ainsi que des méta-analyses récentes (Higdon and Frei, 2006). Il est néanmoins possible de montrer un risque pour des doses inférieures. Notamment, des effets cardio-vasculaires sur le fœtus ont été observés quand leur mère consommait 90 mg.j⁻¹ de caféine (Smith, 2000).

Chez l'enfant, il existe des données d'augmentation de l'anxiété pour un apport de 95 mg.j⁻¹ de caféine (Smith, 2000). Santé Canada recommande pour les enfants de moins de 12 ans un apport quotidien maximal de caféine de 2,5 mg.kg⁻¹ de poids corporel, ce qui correspond à 45 mg.j⁻¹ chez un enfant de 4 à 6 ans ou 85 mg.j⁻¹ chez un enfant de 10 à 12 ans. La consommation de boissons au cola et de chocolat apporte une quantité significative de caféine et il est probable que les forts consommateurs approchent la limite de 300 ou 400 mg.j⁻¹ en dessous de laquelle la consommation est considérée comme sans risque.

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en caféine pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

Le SCF a estimé que la consommation totale de caféine était sans risque jusqu'à 300 mg.j⁻¹, même si des effets indésirables peuvent apparaître chez certains individus à des doses plus faibles. La consommation moyenne est de 200 mg.j⁻¹ en Europe à travers l'alimentation courante (2005), consommation très variable selon les consommateurs. L'Afssa souligne l'importance de prendre en compte le développement nouveau de boissons dites « énergisantes » contenant de fortes teneurs en caféine.

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique à la caféine.

¹ http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/facts-faits/caffeine_f.html

La L-carnitine

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

La Dgccrf propose une dose de 2000 mg.j⁻¹, dose considérée comme sans risque par l'Aesa (EFSA, 2003).

Nature chimique et source

La L-carnitine ou acide β -hydroxy- γ -triméthylaminobutyrique (162 Da) est un coenzyme indispensable à la β -oxydation. Dans l'organisme, la L-carnitine provient majoritairement des aliments (75%) et en second lieu de la synthèse endogène (Vaz and Wanders, 2002). La L-carnitine est synthétisée principalement dans le foie à partir de la lysine et de la méthionine (Tanphaichitr and Broquist, 1973). Les sources alimentaires majeures de L-carnitine chez l'homme sont les viandes, les poissons et les produits laitiers.

Données de consommation

L'apport alimentaire quotidien de L-carnitine chez l'Homme varie de 300 à 2000 mg.kg⁻¹ de masse corporelle. Cette quantité est considérée comme suffisante pour couvrir les besoins, même en l'absence de synthèse endogène (Rebouche, 1992).

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

La L-carnitine est indispensable au transport des acides gras à longues chaînes à travers la membrane mitochondriale où ils sont β -oxydés. Elle intervient également dans le métabolisme intermédiaire en permettant le transport, hors de la mitochondrie, des fragments acylés issus de la β -oxydation ou issu du métabolisme intermédiaire.

Etudes chez l'animal

Il existe une possibilité chimique d'effet cancérigène de la L-carnitine, par l'éventuelle nitrosation de certains de ses métabolites, dont la triméthylamine et la triméthylamine-N-oxyde (Bain et al., 2005). Aucune expérimentation réalisée à ce jour sur modèle animal n'a néanmoins permis de confirmer ces hypothèses (Hathcock and Shao, 2006a).

Etudes chez l'Homme

Compte tenu de son rôle important dans le métabolisme intermédiaire, la L-carnitine a été largement utilisée en milieu sportif, afin d'augmenter l'oxydation des acides gras au cours de l'exercice, limiter l'utilisation du glycogène et augmenter la résistance musculaire à la fatigue d'origine métabolique. De nombreuses études de supplémentation orale en L-carnitine ont été menées, principalement chez des sportifs. Ces supplémentations ont été données à des doses variant de 2 à 6 g.j⁻¹ pour des durées allant de 1 jour à 6 mois dans des cohortes de 6 à 40 sujets. Ces études n'avaient pour but que la recherche d'effet sur la mesure d'indicateurs de la fatigue, l'effort musculaire et les paramètres biochimiques musculaires, et non la recherche d'une éventuelle toxicité (Le Borgne and Demarquoy, 2003). Les différentes études publiées à ce jour n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets de la L-carnitine sur les capacités physiques à l'exercice (Colombani et al., 1996) ou sur le métabolisme énergétique (Vukovich et al., 1994), et ce, quelle que soit la durée de la supplémentation en L-carnitine (de l'administration aiguë au traitement pendant plusieurs mois).

Dans des cas de déficit primaires systémiques ou musculaires en L-carnitine, de déficit secondaire aux aciduries organiques et aux déficit de la β -oxydation des acides gras, la L-carnitine sous forme de médicament peut être administrée à des doses de 50 à 100 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Les effets indésirables indiqués dans la notice de ce médicament sont des épisodes diarrhéiques.

La L-carnitine, administrée seule ou en association avec l'acide α -lipoïque a été l'objet, en 2005, d'une revue toxicologique exhaustive (Hathcock and Shao, 2006a). L'objectif était, devant l'utilisation croissante de L-carnitine comme supplément alimentaire, d'écarter tout risque

toxicologique, en particulier de cancérogenèse. Ces auteurs reprennent les résultats de nombreuses études cliniques de supplémentation orale en L-carnitine : les doses de supplémentation varient de 50 à 7000 mg.j⁻¹ (100 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour un adulte de 70 kg), pendant des périodes allant de 3 jours à 1 an, dans des cohortes d'une dizaine à plus de 400 sujets. Aucune des études citées n'a rapporté d'intolérance ou de toxicité et ce, quelles que soient les doses utilisées (jusqu'à 7 g.j⁻¹). Le seul effet indésirable mentionné est une odeur corporelle de poisson que perçoivent certains individus recevant une supplémentation en L-carnitine de 100 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Les auteurs proposent une OSL (Observed safe level), dose maximale utilisée dans le cadre d'études cliniques ne présentant pas d'effets indésirables, et une ULS (Upper level for Supplement) c'est-à-dire une dose maximale d'apport dans le cadre d'une supplémentation. Ils concluent en fixant une OSL et une ULS à 2000 mg.j⁻¹.

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en L-carnitine pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

L'Afssa considère qu'il n'y a pas d'élément scientifique s'opposant à l'apport supplémentaire (compléments alimentaires et enrichissements confondus) de L-carnitine à la dose de 2000 mg.j⁻¹ évaluée par l'Aesa.

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique à la L-carnitine.

Le chitosan

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

L'Afssa, dans son avis du 30 juillet 2001 (Afssa, 2001c) sur un dossier de complément alimentaire, avait estimé qu'une dose maximale de chitosan apporté sous forme de complément alimentaire de 2 g.j⁻¹ ne présente pas de risque majeur pour la santé, excepté un inconfort digestif, mais qu'un excès de consommation additionné à un régime alimentaire pauvre en lipides pourrait réduire la biodisponibilité des vitamines liposolubles.

Nature chimique et source

Le chitosan est un polyglucosamine obtenu par déacétylation de la chitine extraite des carapaces de crustacés.

Données de consommation

Ce composé n'est pas naturellement présent dans l'alimentation.

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

Ce composé n'est pas absorbé au niveau intestinal et son devenir colique est mal connu. Les groupements amines présents sur la molécule de chitosan seraient susceptibles d'interagir avec les charges négatives portées par les acides biliaires ou les acides gras et de réduire leur absorption intestinale. Les applications non alimentaires du chitosan sont nombreuses : matrice pour la croissance tissulaire *in vitro* (peau, os, cartilage), agent cicatrisant en chirurgie, promoteur d'absorption pour des macromolécules d'intérêt thérapeutique en pharmacologie (Shi et al., 2006) (Thanou et al., 2001).

Etudes sur modèles animaux

Chez la souris BALB/c, la consommation d'un régime contenant 5 % de chitosan pendant 4 semaines entraîne une réduction de la prise alimentaire de près de 30 % et un arrêt de la croissance pondérale par rapport à des souris consommant des régimes à 0 et 0,5 % de chitosan. Cet effet négatif sur la croissance est associé à une modification de la composition de la flore fécale avec une réduction du nombre de lactobacilles et de bifidobactéries (Tanaka et al., 1997). Chez le

rat, un régime apportant 2 % de chitosan a entraîné une réduction de la consommation alimentaire et de la croissance (Sugano et al., 1980) et un autre apportant 5 % de chitosan (correspondant à $3.75\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$), une réduction significative de la croissance pondérale (Deuchi et al., 1995). Cette différence serait due à une réduction de l'efficacité alimentaire du régime et à une diminution de la digestibilité apparente des lipides présents dans la ration (Deuchi et al., 1995).

De plus, des études montrent que le chitosan apporté à hauteur de 5 ou 10 %, même en présence d'acide ascorbique, censé améliorer l'absorption des minéraux, entraîne :

- un défaut d'acquisition de la masse osseuse chez le rat en croissance (Deuchi et al., 1995) et une perte osseuse chez la rate ovariectomisée (Yang et al., 2002) ;
- une augmentation de la perte urinaire de calcium qui aggrave la perte osseuse ou en est la conséquence (Wada et al., 1997; Yang et al., 2002) et une baisse de la calcémie avec hyperparathyroïdie secondaire en cas d'apports calciques faibles ;
- une diminution des concentrations sanguines et hépatiques en vitamines liposolubles A et E, mais pas en vitamine K ;
- une réduction de l'absorption intestinale du calcium, du magnésium et du fer (Deuchi et al., 1995).

Ainsi, ces études suggèrent que le chitosan, apporté à hauteur de 5 à 10 %, a un effet délétère net sur l'acquisition pendant l'enfance, et sur la perte après la ménopause, de la masse osseuse. En revanche, deux essais plus récents suggèrent que des dérivés du chitosan (chitoooligosaccharides, COS IV, et peptides de petit poids moléculaire, LMWC) diminuent la résorption osseuse *in vitro* et la perte osseuse *in vivo* chez les rates ovariectomisées (Li et al., 1999; Jung et al., 2006). Les études suggèrent également que le chitosan diminue les réserves en vitamine A et E, ce qui pourrait traduire une altération de l'absorption de ces vitamines liposolubles. Il apparaît nécessaire d'évaluer son effet sur les réserves en vitamine D, liposoluble elle aussi.

Etudes chez l'Homme

Les études cliniques publiées ne montrent pas d'effet délétère du chitosan à des doses comprises entre $1,2$ et 3g.j^{-1} et sur des périodes de supplémentation comprises entre 28 jours et un an, en dehors de quelques cas d'inconfort digestif (Barroso Aranda et al., 2002; Ausar et al., 2003; Bokura and Kobayashi, 2003; Guha et al., 2005; Mhurchu et al., 2005; Mhurchu et al., 2004; Shahidi and Abuzaytoun, 2005). Notamment, une dose de 3g.j^{-1} de chitosan a été distribuée pendant 24 semaines à 125 personnes, sans engendrer d'effet indésirable (Mhurchu et al., 2004). Dans son avis du 30 juillet 2001, l'Afssa considère qu'une dose maximale de chitosan de 2g.j^{-1} ne présente pas de risque majeur pour la santé, excepté un inconfort digestif, mais qu'un excès de consommation additionné à un régime alimentaire pauvre en lipides pourrait réduire la biodisponibilité des vitamines liposolubles. Dans ce même avis, l'Afssa suggère que le chitosan peut augmenter le risque allergique en favorisant l'absorption intestinale d'antigènes. Cette éventualité n'a pas été confirmée jusqu'à présent. Un cas de réaction anaphylactique au chitosan a par contre été rapporté chez une personne après la prise orale de ce composé (Kato et al., 2005).

Conclusion

En conclusion, l'Afssa estime que :

- l'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en chitosan pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins ;
- le risque d'une perturbation de l'acquisition de la masse osseuse pendant l'enfance, et d'une perte osseuse post-ménopausique accrue ne peut être écarté chez l'Homme ;
- le risque de malabsorption des vitamines liposolubles, notamment des vitamines A et E, peut être élevé pour les personnes suivant un régime alimentaire pauvre en lipides ;
- l'ingestion de chitosan peut entraîner un inconfort digestif.

Il considère qu'un apport supplémentaire de chitosan (complément alimentaire ou enrichissement confondu) ne présente pas de risque majeur pour la santé, excepté un inconfort digestif, pour des doses inférieures à 2g.j^{-1} .

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique au chitosan.

La chondroïtine

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

La Dgccrf propose une dose de 500 mg.j⁻¹, qui correspond à une demande d'un opérateur.

Nature chimique et source

La chondroïtine est un glycosaminoglycane, constituant naturel des cartilages articulaires, où elle est présente sous forme sulfatée.

Données de consommation

La chondroïtine n'est pas un nutriment, ni même un constituant habituel de notre alimentation. En tant qu'ingrédient, la chondroïtine est obtenue à partir des tissus cartilagineux – trachées de bovins, ovins ou de porcs, ou squelettes de poissons cartilagineux.

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

L'absorption intestinale de la chondroïtine sulfate d'origine marine a été étudiée chez l'Homme. Après une prise orale de 4 g, des fractions glycosaminoglycanes polymériques et sulfatées sont effectivement retrouvées dans le plasma à une concentration maximale (C_{max}) de 4,87 µg.ml⁻¹ après 8,7 heures (Volpi, 2002). La biodisponibilité par voie orale de la chondroïtine est d'environ 15 % chez le rat et 12 % chez l'Homme (Ronca et al., 1998).

Etudes sur modèles animaux

La toxicité de ce composé est très faible. La dose létale 50 par voie orale est supérieure à 10 g.kg⁻¹ chez le rat et la souris. Aucune toxicité chronique n'a été étudiée ? chez l'animal.

Etudes chez l'Homme

La chondroïtine sulfate est utilisée dans des médicaments visant à traiter les douleurs articulaires (Richy et al., 2003; McAlindon et al., 2000; Bana et al., 2006). Sa sécurité d'utilisation a fait l'objet d'une revue récente (Hathcock and Shao, 2007). Selon cette revue, la dose de chondroïtine sulfate la plus élevée utilisée lors des différentes études cliniques est de 1200 mg.j⁻¹. A cette dose, un seul cas de réaction indésirable (gastrite) a été rapporté lors d'une étude chez 165 sujets traités pendant 3 ans (Verbruggen et al., 2002). Une autre étude réalisée en double insu contre placebo chez 1500 patients traités pendant 24 semaines ne montre aucune différence d'incidence des effets secondaires entre les sujets traités et ceux recevant le placebo. Les auteurs proposent une OSL (Observed safe level), dose maximale utilisée dans le cadre d'études cliniques ne présentant pas d'effets indésirables, et une ULS (Upper level for Supplement) c'est-à-dire une dose maximale d'apport dans le cadre d'une supplémentation. Ils concluent en fixant une OSL et une ULS à 1200 mg.j⁻¹. En France, la notice d'un médicament à base de chondroïtine rapporte les effets indésirables suivants : problèmes cutanés (erythèmes, urticaires, eczémas), rares nausées et troubles digestifs.

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en chondroïtine pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

L'Afssa considère qu'il n'y a pas d'élément scientifique s'opposant à l'apport supplémentaire (compléments alimentaires et enrichissements confondus) de chondroïtine à la dose de 500 mg.j⁻¹ proposée par la Dgccrf mais rappelle que la chondroïtine peut être apportée par certains médicaments.

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique à la chondroïtine.

Le Coenzyme Q10

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

Dans son avis du 12 mai 2003 (saisine 2002-SA-0243) sur un dossier de compléments alimentaires, l'Afssa considère qu'un complément alimentaire apportant 30 mg.j^{-1} de coenzyme Q10 était sans risque.

Nature chimique et source

L'ubiquinone ou coenzyme Q10 est synthétisée par toutes les cellules de l'organisme humain et est donc ubiquitaire (d'où son nom). Sa synthèse est réalisée à partir du noyau phénolique de la tyrosine pour la partie quinone et par voie isoprénique pour la chaîne latérale.

Données de consommation

Le coenzyme Q10 est présent dans les aliments, mais les teneurs sont mal connues. Il a été estimé que l'apport journalier de coenzyme Q10 par l'alimentation pourrait être de l'ordre de 3 à 5 mg par jour. Les taux sériques usuels sont de l'ordre de $0,4$ à $1,9 \mu\text{mol.L}^{-1}$ (Bhagavan and Chopra, 2006) ; ils sont corrélés (faiblement) aux apports de produits carnés (Laaksonen et al., 1995) et apparaissent plus faibles chez les végétariens.

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

Le coenzyme Q10 n'est donc pas considéré comme un nutriment indispensable. Les taux de synthèse et de renouvellement du coenzyme Q10 ne sont pas connus et le besoin d'un apport exogène chez le sujet sain bien nourri n'est pas démontré.

Le coenzyme Q10 est présent notamment au niveau de la mitochondrie, où sa fonction principale est d'assurer le transfert d'électrons au sein de la chaîne respiratoire. Il est aussi présent dans le sang, dans le cœur des lipoprotéines, où il participe à la protection des acides gras contre le stress oxydant, en association avec la vitamine E et d'autres antioxydants. Par ces mécanismes, il a un effet d'épargne sur la vitamine E qui semble bien admis actuellement (Kamzalov *et al.*, 2003 ; Singh *et al.*, 2003).

La biodisponibilité du coenzyme Q10 est très variable selon les effets matrices et les préparations galéniques. Compte tenu des effets bénéfiques parfois démontrés du coenzyme Q10 en pathologie, de nombreuses recherches ont été conduites pour améliorer cette biodisponibilité : nanoémulsions (Carli et al., 2005), nanoparticules, nanoliposomes (Xia et al., 2006), couplages avec d'autres molécules comme le triphényl phosphonium (Nuku *et al.*, 2007). Toutes ces préparations sont très différentes des formes présentes dans l'alimentation et peuvent augmenter la biodisponibilité du coenzyme Q10 jusqu'à plus de trois fois. Elles devraient donc être traitées comme des nouveaux aliments si elles étaient maintenues dans le champ alimentaire. Les éléments de sécurité analysés plus loin ne concernent que les formes « traditionnelles » de coenzyme Q10 (poudre cristalline, solution dans l'huile, gel), qui sont utilisées depuis assez longtemps, notamment dans la plupart des études sur lesquelles sont fondées les analyses de sécurité.

Etudes dans des modèles animaux

La toxicité chez l'animal a été évaluée à plusieurs reprises. Les différentes études montrent que le coenzyme Q10 n'a pas d'effet en administration aiguë jusqu'à 4 g.kg^{-1} de poids chez le rat (Chiba et al., 1972). Il n'a aucun effet ni en administration subaiguë jusqu'à 1 g.kg^{-1} ni en administration chronique jusqu'à 1200 mg.kg^{-1} chez le rat (Honda et al., 2007). Les tests de mutagénicité (Ames) sont négatifs (Ikeda et al., 2005). Cependant, dans une étude réalisée sur un modèle de souris développant des colites, le coenzyme Q10 (200 mg.kg^{-1}) a entraîné des dysplasies et ulcérations du colon (Liu et al., 2004).

Etudes chez l'Homme

La tolérance du coenzyme Q10 chez l'Homme a récemment été évaluée sur la base des nombreuses études de supplémentation déjà conduites avec cette molécule (Hathcock and Shao, 2006b). Comme aucun effet indésirable n'est observé chez l'homme, les auteurs proposent une OSL, *observable safe level*, correspondant au niveau le plus élevé bien toléré dans l'étude la plus

longue conduite sur un nombre suffisant de patients. Cette étude (Shults et al., 2002) a porté sur une cohorte de 80 sujets débutant une maladie de Parkinson qui ont reçu 1200 mg.j^{-1} de coenzyme Q10, pendant 16 mois. Dans une autre étude, 4 des 10 sujets ont rapporté après l'ingestion de 300 à 1200 mg.j^{-1} de coenzyme Q10, des effets délétères incluant maux de tête, fatigue, mouvements involontaires et pyrosis (sensation douloureuse de brûlure dans l'œsophage). D'autres arguments sont évoqués : l'absence de relation dose – réponse pour ce qui concerne les effets gastro-intestinaux parfois rapportés, qui ne sont pas plus fréquents avec les doses élevées qu'avec les doses faibles et pourraient être liés à l'excipient ; l'absence de répression de la synthèse endogène par l'apport exogène qui pourrait être possible à l'arrêt de la supplémentation. Contrairement à ce qui avait été évoqué dans un précédent rapport sur la base de données fournies dans le dossier examiné alors, il semble que dans la plupart des études, les taux sériques à l'arrêt de la supplémentation retrouvent rapidement leurs valeurs d'avant la supplémentation. Cet argument est également en faveur d'une absence d'accumulation ou de stockage significatif du coenzyme Q10 dans l'organisme. Par ailleurs, même à dose élevée, il s'établit un état d'équilibre des taux sériques qui n'augmentent plus au bout de quelques mois.

Par ailleurs, la consommation de compléments de coenzyme Q10 peut interférer avec les traitements anticoagulants par les antivitamines K et entraîner une augmentation du risque de saignement et une perturbation des tests biologiques comme l'INR (International National Ratio) (Shalansky et al., 2007). Ces effets peuvent s'expliquer par une activation du métabolisme des antivitamines K (Zhou et al., 2005).

Conclusion

L'Afssa estime que :

- l'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en coenzyme Q10 pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins ;
- le risque d'effets indésirables d'une consommation en coenzyme Q10 chez les sujets souffrant de maladies inflammatoires intestinales chroniques, ne peut être exclu ;
- la consommation de compléments de Coenzyme Q10 peut interférer avec les traitements anticoagulants par les antivitamines K.

L'Afssa considère néanmoins qu'il n'y a pas d'élément scientifique s'opposant à l'apport supplémentaire (compléments alimentaires et enrichissements confondus) de coenzyme Q10 à la dose de 30 mg.j^{-1} considérée comme sans risque dans son avis du 12 mai 2003, à l'exception des sujets traités par des antivitamines K.

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique au coenzyme Q10.

La créatine

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

La Dgccrf propose une dose de 3000 mg.j^{-1} , dose considérée comme sans risque par l'Aesa (EFSA, 2004).

Nature chimique et source

La créatine est un métabolite naturel des muscles, dans lesquels elle est présente soit sous forme de phosphocréatine, soit sous forme libre. Elle provient d'une part de l'alimentation, notamment produits carnés ($4 \text{ à } 5 \text{ g.kg}^{-1}$), et d'autre part d'une synthèse endogène qui a lieu principalement au niveau du foie, des reins et du pancréas à partir d'arginine, de glycine et de méthionine (Paddon-Jones et al., 2004).

Données de consommation

La créatine est apportée par les aliments à hauteur d'environ 1 g.j^{-1} pour les omnivores (SCF, 2000). L'utilisation corporelle quotidienne de créatine, en tenant compte de la synthèse endogène, peut être estimée à 2 g.j^{-1} chez des sujets sédentaires et à $3\text{-}4 \text{ g.j}^{-1}$ chez des sujets actifs ou sportifs, en fonction de leur niveau de dépense énergétique. Il est communément admis que ces besoins sont couverts pour 50 % par une alimentation équilibrée, et pour 50 % par la synthèse endogène. Il existe une modulation nutritionnelle du statut musculaire en créatine, mais l'apport alimentaire est toujours largement suffisant pour couvrir les besoins (Afssa, 2001a).

Il existe une variabilité interindividuelle au regard de la rétention de créatine dans le muscle, lors de la prise orale de créatine : seuls 20 à 30 % de la créatine retenue dans le muscle va former de la phosphocréatine, ce qui permet de n'augmenter que de 4 à 6 % sa concentration dans le muscle.

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

On peut estimer que l'essentiel de la créatine de l'organisme se retrouve à 95 % dans les muscles striés, principalement squelettiques. Dans le muscle strié, la créatine kinase catalyse le transfert réversible d'un groupe phosphate de la phosphocréatine vers l'ADP pour former l'ATP et libérer de la créatine libre (filiale anaérobie alactique).

Etudes sur modèles animaux

Les effets potentiellement indésirables de la créatine ont été étudiés sur modèles animaux, avec une attention particulière portée sur la fonction rénale. Des traitements correspondant aux doses appliquées chez l'Homme donnés à des rats présentant une maladie rénale antérieure ont donné des résultats très variables, se traduisant ou non par une altération de la fonction rénale (Edmunds et al., 2001; Taes et al., 2003). Plus généralement, de multiples études réalisées sur différents modèles animaux (rats, souris, cobayes, chiens, etc.), recevant des quantités variables de créatine (de $0,05$ à 2 g.kg^{-1} de poids corporel) n'ont pas permis de rapporter d'effet secondaire décelable (Shao and Hathcock, 2006a).

On a évoqué des effets carcinogènes de la créatine qui ont justifié l'une des conclusions de l'avis émis par l'Afssa (Afssa, 2001a), qui stipulait que « la supplémentation en créatine constituait un risque actuellement insuffisamment évalué, en particulier à long terme, pour la santé du consommateur avec un risque carcinogène potentiel ». Quelques articles rapportent que chez le rat, la croissance de cellules tumorales pouvait être augmentée par l'administration de créatine (Ohira and Inoue, 1995). Dans le même temps, d'autres études rapportent que la créatine inhiberait la prolifération de cellules tumorales mammaires (Miller et al., 1993). Enfin, la créatine et la créatinine ont été présentées comme des précurseurs de substances mutagènes appartenant à la classe des amino-imidazo-azaarènes, classiquement retrouvées dans les aliments frits, cuits et/ou grillés (Wyss and Kaddurah-Daouk, 2000). Ce risque de formation d'espèces mutagènes n'est en fait patent qu'à haute température, en présence d'acides aminés et de sucres. Il apparaît à ce jour évident que ces réactions chimiquement plausibles ne se développent pas *in vivo* dans les conditions normales d'utilisation.

Etudes chez l'Homme

De nombreuses études ont montré que les sujets recevant un complément alimentaire à base de créatine présentaient une augmentation de leur poids corporel (Becque et al., 2000; Earnest et al., 1995) (Kreider et al., 1998; Kutz and Gunter, 2003; Maganaris and Maughan, 1998; Vandenberghe et al., 1997). Cependant, cette augmentation de poids corporel est le plus souvent attribuée à une rétention d'eau, liée à l'accumulation de créatine dans le secteur intracellulaire et ne correspond qu'à de très faibles variations de la masse de protéines musculaires (Kraemer and Volek, 1999). Des études montrent que la prise quotidienne de créatine pendant de courtes périodes améliore les performances physiques réalisées au cours d'exercices impliquant une masse musculaire limitée et de très courte durée (Becque et al., 2000; Greenhaff et al., 1993; Maganaris and Maughan, 1998), ou au cours d'exercices de type dynamique (Balsom et al., 1993; Birch et al., 1994; Casey et al., 1996; Kreider et al., 2003). Cependant, ces résultats ne sont pas toujours univoques, et les propriétés ergogéniques de la créatine restent encore discutées (Febbraio et al., 1995; Mujika et al., 1996; Odland et al., 1997).

La revue de Shao et Hathcock (2006) a compilé de nombreuses études cliniques de supplémentation orale en créatine afin d'évaluer à la fois les performances musculaires mais aussi les éventuels effets délétères. Les doses de supplémentation variaient de 15 à 26 g.j⁻¹ pendant les phases de charge d'une durée allant de 1 mois à 1 an dans des cohortes de 8 à 88 sujets. Un certain nombre d'effets secondaires a été évoqué chez l'homme sain consommateur de créatine (Shao and Hathcock, 2006a). Les signes le plus souvent rapportés concernent la sphère gastrointestinale (inconfort digestif). L'altération de certaines fonctions hépatiques, des appareils cardiovasculaire et rénal reste très anecdotique (Poortmans and Francaux, 1999; Poortmans and Francaux, 2000), de même que l'incidence de crampes musculaires à répétition (Greenwood et al., 2003; Kreider et al., 2003).

Avec un recul suffisant et avec l'apport de très nombreuses expérimentations (Shao and Hathcock, 2006a), on considère qu'il n'existe aucune preuve expérimentale formelle de relations pouvant exister entre les altérations évoquées ci-dessus et la prise de créatine. Comme cela a été rapporté dans une revue récente (Bizzarini and De Angelis, 2004), les cas rapportés d'intolérance à court ou long terme à l'ingestion de créatine, ne résultent jamais d'expérimentations parfaitement contrôlées, notamment au niveau de la composition du produit consommé.

Sur la base de l'ensemble de très nombreuses études existantes et réalisées à la fois chez l'Homme et sur modèle animal, dont l'objectif est de mieux connaître les effets de l'apport de créatine exogène sur un organisme sain, Shao et Hathcock (2006) proposent une OSL (observed safe level), dose maximale utilisée dans le cadre d'études cliniques ne présentant pas d'effets indésirables, et une ULS (upper level for supplement) c'est-à-dire une dose maximale d'apport dans le cadre d'une supplémentation, de 5000 mg.j⁻¹.

Conclusion

La créatine est apportée par l'alimentation ou produite par synthèse endogène en quantité suffisante pour assurer les besoins physiologiques, sans qu'aucune carence n'ait été décrite et sans qu'il ne soit apparu nécessaire d'établir un apport nutritionnel conseillé. Ainsi rien ne justifie une supplémentation en créatine pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

L'Afssa avait émis un avis le 23 janvier 2001 (Afssa, 2001a) reconnaissant que la supplémentation en créatine constituait un risque insuffisamment évalué, en particulier à long terme, pour la santé du consommateur et qu'une réévaluation régulière sur les effets sur la santé, nécessitant la mise en œuvre d'études scientifiques, était indispensable. L'ensemble des études réalisées depuis cet avis démontre un niveau de sécurité, à court et moyen terme, compatible avec la prise de créatine chez le sujet sain. Le risque potentiel d'altération de la fonction rénale semble écarté, alors que le risque carcinogène n'a jamais été observé qu'*in vitro* et dans des conditions très particulières, éloignées des conditions normales d'utilisation.

L'Afssa considère qu'il n'y a pas d'élément scientifique s'opposant à l'apport supplémentaire (compléments alimentaires et enrichissements confondus) de créatine monohydrate à la dose de 3000 mg.j⁻¹ (1000 mg de créatine monohydrate fournit 879 mg de créatine) considérée comme sans risque par le SCF (SCF, 2000) et l'Aesa (EFSA, 2004).

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique à la créatine.

Les fructo-oligosaccharides (FOS)

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

Aucune dose n'a été proposée par la Dgccrf. L'Afssa a rendu un avis le 23 novembre 2006 (Afssa, 2006d) concernant un mélange d'« oligofructose enrichi en inuline » et considère qu'un apport de 8 g de ce mélange (4 g d'oligofructose et 4 g d'inuline) était sans risque.

Nature chimique et source

Les fructo-oligosaccharides sont des polymères de fructose de degré de polymérisation (DP) inférieur à 10. Ils sont obtenus soit par hydrolyse enzymatique de l'inuline en oligofructose (n compris entre 2 et 9), soit par trans-fructosylation à partir de saccharose en fructo-oligosaccharides. Ce dernier terme est maintenant utilisé pour les fructanes obtenus par hydrolyse ou synthèse, le terme d'oligofructose ne l'est que pour les dérivés de l'inuline.

Données de consommation

Les fructo-oligosaccharides sont incorporés dans une large gamme d'aliments courants (produits laitiers, desserts glacés, pains, plats cuisinés, céréales pour petit-déjeuner, préparations de fruits, produits diététiques, substituts de repas, produits carnés..) dans lesquels ils peuvent jouer un rôle d'agent de charge faiblement calorique mais ils sont avant tout utilisés pour leurs propriétés de fibres solubles et surtout prébiotiques. La consommation moyenne journalière maximale de FOS après enrichissement, prise en compte dans une étude de simulation réalisée par un pétitionnaire, est de l'ordre de 5 g.j^{-1} .

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

Les fructo-oligosaccharides ont été qualifiés de fibres alimentaires par l'Afssa mais également par de nombreux pays (Afssa, 2002). Elles sont très fermentescibles au niveau du côlon libérant gaz et acides organiques (acides gras à chaîne courte, en particulier). Les risques potentiels sont liés à une production excessive de gaz et/ou d'acides organiques.

En dehors des propriétés prébiotiques, différents effets physiologiques ont été investigués :

- la fonction colique (Swanson et al., 2002) ;
- l'absorption du calcium (van den Heuvel et al., 1999; Abrams et al., 2005; Afssa, 2006d).

Etudes sur modèles animaux

Une étude toxicologique sur les FOS a testé la toxicité aiguë, sub-chronique (6 semaines) et chronique (104 semaines) des FOS chez le rat et la souris (Takeda and Niizato, 1982). Cette étude ne rapporte aucun effet délétère.

Etudes chez l'Homme

En date du 21 mars 1997, le Scientific Committee for Food (SCF, 1997) a reconnu les effets laxatifs des FOS à une dose supérieure à 32 g.j^{-1} mais a indiqué qu'il était improbable qu'à une consommation de l'ordre de 20 g.j^{-1} les FOS induisent des effets indésirables. Au-delà de 30 g.j^{-1} , des flatulences puis des phénomènes d'inconfort digestif plus intenses apparaissent. La dose testée de 50 g.j^{-1} conduit à des douleurs abdominales et de la diarrhée (Briet et al., 1995). Chez des personnes âgées de plus de 60 ans, une augmentation des symptômes d'inconforts digestifs légers (flatulences et ballonnements) a été observée à des doses de 8 g.j^{-1} de FOS (Bouhnik et al., 2007).

Concernant les patients à risque de troubles liés à la production de gaz et/ou l'acidification du contenu colique tels que le syndrome du côlon irritable, il semblerait que des doses quotidiennes de 20 g de FOS augmentent les symptômes pendant les premiers jours mais qu'un traitement continu de 12 semaines n'accroît pas les symptômes (Olesen and Gudmand-Hoyer, 2000). Une étude de supplémentation en FOS (*versus* placebo) chez des patients ayant de petits ou gros adénomes du côlon n'a pas montré d'effet (Boutron-Ruault et al., 2005).

Dans l'état actuel des connaissances, aucune étude publiée ne révèle un quelconque effet délétère des FOS dans le contexte de maladies sévères du tube digestif (maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou cancer colo-rectal, par exemple).

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en FOS pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

L'Afssa considère qu'il est utile d'informer le consommateur qu'une consommation excessive peut entraîner des troubles intestinaux et par conséquent de ne pas promouvoir des compléments alimentaires à teneur élevée en FOS. L'Afssa considère qu'il n'y a pas d'élément scientifique s'opposant à un apport supplémentaire (complément alimentaire et enrichissement confondus) de 4 g.j^{-1} de FOS.

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique aux FOS.

La glucosamine

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

La Dgccrf propose une dose de 500 mg.j^{-1} , qui correspond à une demande d'un opérateur.

Nature chimique et source

La glucosamine est un aminomonosaccharide, présent dans les tissus conjonctifs, y compris le cartilage.

Données de consommation

La consommation habituelle de glucosamine n'est pas connue. Elle est vraisemblablement anecdotique.

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

La glucosamine est l'un des principaux constituants des glycosaminoglycanes qui forment la matrice des tissus conjonctifs, y compris le cartilage, C'est aussi un précurseur dans les voies métaboliques conduisant à la synthèse d'héparine, de chondroïtine ou d'acide sialique. La glucosamine n'est pas un nutriment indispensable, sa synthèse dans l'organisme étant assurée à partir du fructose-6-phosphate et de la glutamine.

Chez l'Homme, la glucosamine est absorbée à 85 ou 90 % au niveau de l'intestin grêle puis est en grande partie captée par le foie (Setnikar and Rovati, 2001; Anderson et al., 2005). L'excrétion urinaire est faible (2 % de la dose ingérée après 48 heures), indiquant que l'essentiel de l'élimination se fait par voie métabolique.

La toxicité de la glucosamine et sa sécurité d'utilisation ont fait l'objet de deux revues récentes (Anderson et al., 2005; Hathcock and Shao, 2007)

Etudes sur modèles animaux

La dose létale 50 par voie orale est supérieure à 5000 mg.kg^{-1} chez la souris et le rat. Des études de toxicité chronique réalisées chez le rat ne montrent aucun effet secondaire de ce composé après 52 semaines pour une dose quotidienne de 2700 mg.kg^{-1} . En raison des interactions entre le métabolisme du glucose et celui de la glucosamine, la question d'un effet possible de la glucosamine sur la régulation glycémique et l'insulinosensibilité a été soulevée. Par voie intraveineuse, la glucosamine affecte la régulation glycémique, quand elle est administrée à forte (2500 mg.kg^{-1}), mais pas à faible (560 mg.kg^{-1}) dose. Par voie orale, la glucosamine ne semble pas altérer la régulation glycémique. Les différences pourraient s'expliquer par l'importance de la

captation hépatique et par les concentrations plasmatiques beaucoup plus faibles constatées après l'administration orale de glucosamine, y compris à forte dose, par rapport aux études avec administration parentérale (Anderson et al., 2005).

Etudes chez l'Homme

La glucosamine est assez largement utilisée chez l'Homme, dans le traitement symptomatique des douleurs articulaires. Parmi treize études publiées, aucune ne rapporte d'effet sur la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales, les lipides sanguins ou la pression artérielle, pour des doses orales allant jusqu'à 2000 mg.j⁻¹ et des durées de traitement comprises entre 3 semaines et 3 ans (Anderson et al., 2005). La majorité des études cliniques ont été réalisées avec des apports de 1500 mg.j⁻¹. Seule une étude a évalué les effets de 2000 mg.j⁻¹ de glucosamine sur 24 sujets pendant 12 semaines (Braham et al., 2003). En moyenne, pour l'ensemble des études réalisées contre placebo, l'incidence des effets secondaires constatés est moindre dans le groupe supplémenté en glucosamine que dans le groupe placebo (Anderson et al., 2005). Chez l'Homme, l'absence d'effet d'une supplémentation en glucosamine sur la régulation glycémique rapportée dans la revue d'Anderson *et al.* n'a pas été démentie par les travaux publiés depuis lors (Muniyappa et al., 2006; Hathcock and Shao, 2007). Une revue récente étudie la sécurité liée à la supplémentation en glucosamine. Les auteurs proposent une OSL (Observed safe level), dose maximale utilisée dans le cadre d'études cliniques ne présentant pas d'effets indésirables, et une ULS (Upper level for Supplement) c'est-à-dire une dose maximale d'apport dans le cadre d'une supplémentation. Ils concluent en fixant une OSL et une ULS à 1200 mg.j⁻¹.

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en glucosamine pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

Cependant, l'Afssa considère qu'il n'y a pas d'élément scientifique s'opposant à l'apport supplémentaire (compléments alimentaires et enrichissements confondus) de glucosamine à la dose de 500 mg.j⁻¹ proposée par la Dgccrf.

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique à la glucosamine.

Le glutathion

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

La Dgccrf propose une dose de 50 mg.j⁻¹, qui correspond à une demande d'un opérateur.

Nature chimique et source

Le glutathion est un tripeptide de séquence γ -glutamyl-cystéinyl-glycine. Il est présent en quantité variable dans la plupart des aliments d'origine animale et végétale (10 à 100 μ g/g dans les fruits et légumes, jusqu'à 500 μ g.g⁻¹ dans les produits carnés).

Données de consommation

Aucune donnée fiable concernant la consommation habituelle de glutathion n'est disponible.

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

Le glutathion est synthétisé en deux étapes à partir des acides aminés constitutifs. Les deux enzymes impliquées dans cette synthèse sont présentes dans tous les tissus, même si le foie est de loin de principal producteur de glutathion. Chez l'Homme, la synthèse de glutathion représente de 30 à 50 % de l'utilisation de la cystéine (Afssa, 2008b). Le devenir métabolique du glutathion ingéré est incertain. Chez le rat, l'ingestion de 9 mg de glutathion double sa concentration plasmatique (Hagen et al., 1990). Chez l'Homme, cependant, aucune variation des concentrations

circulantes de glutathion n'a été observée après la prise orale unique de 3 g de ce peptide, suggérant que l'absorption sous forme intacte est anecdotique et confirmant le rôle essentiel du foie et des globules rouges dans le contrôle des concentrations plasmatiques de ce peptide (Witschi et al., 1992).

En raison du caractère ubiquitaire des enzymes impliquées tant dans la synthèse que dans l'hydrolyse et le transport du glutathion, et de l'importance du métabolisme splanchnique de ce peptide, il paraît difficile de considérer le glutathion alimentaire autrement que comme une source peptidique d'acides aminés (glutamate, cystéine et glycine). C'est sur cette base que sa sécurité d'utilisation a été analysée.

Une analyse de la sécurité d'utilisation des acides aminés a été réalisée récemment par un groupe de travail de l'Afssa à l'occasion de la rédaction d'un rapport sur l'apport protéique (Afssa, 2008b). La conclusion de cette analyse est qu'aucune limite de sécurité n'a été fixée chez l'Homme pour chacun des 3 acides aminés constitutifs du glutathion.

Etudes sur modèles animaux et chez l'Homme sur le glutamate

La neurotoxicité du glutamate administré par voie intracérébro-vasculaire est établie de longue date (Atlante et al., 2001; Choi and Rothman, 1990). Cependant, du fait de l'importance du métabolisme intestinal et hépatique de cet acide aminé, aucune toxicité n'a été rapportée après la prise orale de cet acide aminé et les différentes évaluations réalisées par le JECFA, la FDA et le comité supérieur de l'Alimentation humaine (CSAH) de la Commission européenne ont toutes conclu à l'innocuité du glutamate donné par voie alimentaire (Walker and Lupien, 2000). L'apport habituel en glutamate est d'environ 15 g.j⁻¹ dans les populations occidentales.

Etudes sur modèles animaux et chez l'Homme sur la cystéine

Chez l'animal, la cystéine présente également une certaine neurotoxicité lorsqu'elle est administrée par voie parentérale ou cérébro-vasculaire (Sawamoto et al., 2003; Sawamoto et al., 2004; Janaky et al., 2000; Gazit et al., 2004). Par voie orale, une étude rapporte une toxicité aiguë de la cystéine administrée à forte dose chez le poulet et le rat, avec une réduction de la croissance pondérale avec une dose de cystéine dans l'aliment de 1 %, et une mortalité significative au-delà de 3 % chez le poulet et 4,8 % chez le rat. (Dilger et al., 2007). Chez l'Homme, il n'existe aucune étude montrant un effet délétère d'une supplémentation en cystéine. Dans une étude récente, une supplémentation pendant 1 mois, à la dose de 0,5 g.j⁻¹ chez des sportifs a montré un effet favorable sur le stress oxydant post-exercice, sans effet secondaire (Tsakiris et al., 2006; Parthimos et al., 2007). En dose unique, des nausées ont été rapportées chez des volontaires après la prise orale de 5 ou 10 g de cystéine. Dans ces conditions, et bien qu'aucune limite supérieure n'ait été fixée pour la cystéine, l'Afssa propose de limiter l'apport journalier à 0,5 g au-delà de l'apport habituel (environ 1 g par jour pour les populations occidentales).

Etudes sur modèles animaux et chez l'Homme sur la glycine

La glycine présente une toxicité aiguë lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse chez l'animal. Ainsi chez la souris, la mortalité atteint plus de 70 % en réponse à une dose de 3 g.kg⁻¹ de glycine. Par voie orale, une réduction significative du niveau d'expression des canaux calciques de type N dans le cortex pariétal a été observée après 3 mois de supplémentation en glycine, aux doses de 1 et 5 g.kg⁻¹ chez le rat (Shoham et al., 2001). Cet effet traduit une adaptation fonctionnelle à l'augmentation des concentrations circulantes de glycine, mais aucune preuve d'une quelconque neurotoxicité de la glycine par voie orale n'est observée dans cette étude. Chez l'Homme, l'apport alimentaire en glycine est d'environ 3,2 g.j⁻¹ dans les populations occidentales. Il n'existe qu'une seule étude de supplémentation à moyen terme chez l'Homme sain, mais ses résultats sont inexploitable en terme d'évaluation de la sécurité, du fait de l'absence d'un groupe témoin non supplémenté (Buchman et al., 1999). Gannon et collaborateurs ont montré qu'en aigu, une prise orale de 1 mmol.kg⁻¹ de glycine (soit environ 4,5 g) a un effet favorable sur la régulation glycémique, sans effet secondaire (Gannon et al., 2002). A plus long terme, plusieurs études ont été réalisées chez des sujets souffrant de schizophrénie (Heresco-Levy et al., 2004; Heresco-Levy et al., 1999; Javitt et al., 2001; Javitt et al., 1994; Potkin et al., 1999; Rosse et al., 1989). Dans l'une d'elles, 2 patients sur les 7 recevant 0,8 g.kg⁻¹.j⁻¹ de glycine (40 à 60 g.j⁻¹ selon les patients) ont interrompu le traitement en raison de nausées et d'inconfort digestif (Heresco-Levy et al., 2004). Aucune limite supérieure n'a été proposée pour la consommation de glycine chez l'Homme. En

raison des troubles digestifs observés chez l'Homme lors de supplémentation à dose massive et d'effets potentiels sur le fonctionnement du système nerveux central, il semble cependant souhaitable de limiter cet apport. Sur la base de la seule étude exploitable chez le volontaire sain, l'Afssa estime qu'un apport journalier total de $4,5 \text{ g.j}^{-1}$, soit environ 1 g.j^{-1} en plus de l'apport habituel, est sans danger.

De l'ensemble de cette analyse, il ressort que l'acide aminé le plus susceptible d'entraîner des effets secondaires est la cystéine. Pour cet acide aminé, une supplémentation à hauteur de $0,5 \text{ g.j}^{-1}$ est bien tolérée à court terme (1 mois) ce qui correspond à une dose de glutathion de $1,2 \text{ g.j}^{-1}$.

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en glutathion pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

Cependant, l'Afssa considère qu'il n'y a pas d'élément scientifique s'opposant à l'apport supplémentaire (compléments alimentaires et enrichissements confondus) de glutathion à la dose de 50 mg.j^{-1} proposée par la Dgccrf.

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique au glutathion.

L'hespéridine

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

Aucune dose n'est proposée par la Dgccrf. Ni l'Afssa ni d'autres commissions n'ont évalué la substance.

Nature chimique et source

L'hespéridine est une flavanone glycosylée (3',5,7-trihydroxy-4'-méthoxyflavanone-7-rutinoside) (Evans, 1996). Elle se compose d'une partie aglycone nommée hespéritine (ou méthyl eriodictyol) liée à un disaccharide, le rutinose. Ce rutinose est lui-même composé d'une unité de rhamnose et d'une unité de glucose et peut donc avoir deux isomères. L'un est nommé rutinose et l'autre néohesperidose (Calomme et al., 1996).

L'hespéridine est présente principalement dans les agrumes (plus spécifiquement dans leurs écorces) mais on la trouve également dans de nombreuses plantes. C'est le flavonoïde majoritaire de l'orange et du pamplemousse. Elle est souvent associée à de fortes teneurs en acide ascorbique.

Données de consommation

La consommation moyenne d'hespéridine est assez variable d'un pays à l'autre, et au sein d'un même pays, d'une étude à l'autre. Ainsi, elle varie de 1 mg.j^{-1} en Ecosse (Duthie et al., 2003) à $22\text{-}89 \text{ mg.j}^{-1}$ au Royaume Uni (Gosnay et al., 2002; Woods et al., 2003). En Allemagne, elle serait de $13,2\text{-}29,5 \text{ mg.j}^{-1}$ (Linseisen et al., 1997; Radtke et al., 2002).

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

La biodisponibilité de l'hespéridine a été estimée inférieure à 25 % après consommation par des volontaires sains (hommes de 25 ans) de 500 mg d'hespéridine pure diluée dans l'eau ou de cette même quantité sous forme de jus d'orange ou de jus de pamplemousse. Aucune différence significative de l'absorption n'a été montrée entre ces 3 matrices (Ameer et al., 1996).

L'hespéridine pourrait diminuer la perméabilité et la fragilité des capillaires sanguins (Pizzorno and Murray, 1999).

En France, l'héspéridine est généralement utilisée pour ses propriétés pharmaceutiques sous forme d'associations, notamment avec la vitamine C. De plus, elle est utilisée sous forme de dérivé hémisynthétique : l'héspéridoside méthylchalcone qui est sans amertume. On la retrouve notamment dans une spécialité pharmaceutique française pour laquelle sont listés les effets indésirables suivants : troubles digestifs banals et troubles neurovégétatifs n'obligeant pas à l'arrêt du traitement.

Etudes sur modèles animaux

En général, les bioflavonoïdes présents dans les agrumes, y compris l'héspéridine, semblent parfaitement sûrs et sans effets secondaires (même au cours de la grossesse) (Pizzorno and Murray, 1999).

Une revue de synthèse sur les effets du médicament à base d'héspéridine méthylchalcone rapporte que la dose létale 50 du principe actif est supérieure à $3 \text{ g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et que son ingestion chronique pendant 13 à 26 semaines à des doses représentant respectivement 180 et 35 fois la dose thérapeutique, chez des rats et des primates, n'engendre pas d'effet toxique. Cette revue rapporte une absence d'action mutagène (testée par 4 types de test différents) et d'effets significatifs sur les fonctions reproductives avec des doses de 12 à 48 fois la dose thérapeutique selon le test (Meyer, 1994).

L'ingestion d'héspéridine n'affecte pas la quantité de nourriture ingérée quotidiennement, le poids corporel et l'efficacité nutritionnelle des aliments ingérés (Kawaguchi et al., 1997).

Etudes chez l'Homme

La même revue de synthèse indique que ce médicament, administré par voie orale en raison de de 2 comprimés par jour soit 1000 mg d'héspéridine méthylchalcone, pendant des durées de 6 semaines à 1 an sur un total de 2850 sujets, induit des effets indésirables mineurs chez 10 % des sujets contre 13,9 % dans le groupe placebo (Meyer, 1994).

Cependant, quelques études rapportent l'existence d'interaction entre héspéridine (Mitsunaga et al., 2000), héspéridine (Melzig et al., 1997) et certains médicaments. Notamment, une interaction a été démontrée entre l'héspéridine et la daunomycine (médicament anticancéreux) (Melzig et al., 1997) et entre l'héspéridine (mais pas l'héspéridine) et la vincristine (médicament anticancéreux) (Mitsunaga et al., 2000). Dans son Symposium international sur les interactions entre les médicaments, les aliments et les produits de santé naturels, Santé Canada (Foster et al., 2007) indique que certains constituants du pamplemousse (dont les flavonoïdes) peuvent inhiber le cytochrome CYP3A4, une enzyme du métabolisme des xénobiotiques, ainsi que le transport des médicaments par le biais de la glycoprotéine P, et ainsi modifier la biodisponibilité des médicaments. Le risque d'interaction entre le pamplemousse et certains médicaments est tel que pour certaines pathologies, il est recommandé de ne pas consommer de pamplemousse. Ainsi, dans son avis du 21 juin 2002 (http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2002/2002_49_f.html), Santé Canada indiquait que « le pamplemousse renferme plusieurs substances qui influencent la réaction du métabolisme à certains médicaments. La consommation (...) de pamplemousse (...) peut augmenter ou, parfois, diminuer l'effet de certains médicaments, ce qui peut avoir des conséquences graves, voire mortelles. ». Il indique de plus une liste non exhaustive de pathologies dont le traitement peut interagir avec le pamplemousse : « anxiété, dépression, hypertension artérielle, VIH/sida, cancer, rythme cardiaque irrégulier, infections, problèmes psychotiques, dysfonction érectile, angine, convulsions, reflux gastro-intestinaux, taux de lipides (cholestérol) élevé, rejet d'organes greffés. »

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en héspéridine pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

L'Afssa considère que si un certain nombre de données est disponible pour les dérivés de l'héspéridine, très peu existent sur la sécurité d'emploi de l'héspéridine elle-même. De plus, il existe des interactions entre héspéridine et médicaments, certaines étant connues, d'autres pas. De ce fait, l'Afssa estime que le manque de données scientifiques ne permet pas d'évaluation de la sécurité d'utilisation de l'héspéridine.

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique à l'héspéridine.

L'inositol

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

La Dgccrf propose une dose de $2000 \text{ mg}\cdot\text{j}^{-1}$, qui correspond à la demande d'un opérateur. Des avis de l'Afssa concernent l'inositol notamment un avis du 12 mars 2003 (Afssa, 2003c) indiquant qu'un apport d'inositol à hauteur de $1250 \text{ mg}\cdot\text{j}^{-1}$ pendant 3 mois ne présente pas de danger pour la santé du consommateur.

L'inositol a le statut GRAS (generally recognised as safe) au Etats-Unis (FDA, 1975).

Nature chimique et source

L'inositol est un polyol cyclique de formule brute $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ dont l'isomère actif est le myo-inositol ou inositol monophosphate. Ses principales sources alimentaires sont les haricots, les citruses, les noix, le riz, le veau, le porc et le germe de blé. L'inositol est de plus incorporé dans certaines boissons dites « énergisantes ».

Données de consommation

Il ne semble pas y avoir de données de consommation française ni européenne concernant l'inositol.

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

L'inositol a longtemps été considéré à tort comme une vitamine du groupe B (appelée alors vitamine B7) mais il est en fait synthétisé par l'organisme. Il n'y a pas de symptômes connus de déficience en inositol.

Dans l'organisme, l'inositol est métabolisé en phosphatidylinositol (classe de phospholipides constitués de glycérol, d'acides gras et d'inositol) qui agit comme second messager pour stimuler la libération de calcium au niveau de son site de stockage intracellulaire dans le réticulum endoplasmique.

L'inositol est le substrat de nombreuses enzymes impliquées dans la signalisation cellulaire car il peut être phosphorylé par plusieurs kinases sur ses groupes hydroxyl 3, 4 et 5 en 7 combinaisons possibles. Ces 7 formes sont retrouvées dans le règne animal mais uniquement 6 d'entre elles sont présentes dans les plantes.

Les teneurs musculaires en myo-inositol seraient positivement corrélées avec des signes de régénération nerveuse observés chez les individus atteints de lésions nerveuses et d'engourdissements des membres liés à un diabète.

Etudes sur modèles animaux

Des effets du myo-inositol ont été trouvés chez l'animal sur le métabolisme lipidique (Yagi and Kotaki, 1969; Shepherd and Taylor, 1974; Okazaki et al., 2006), au cours du cancer du poumon (Witschi et al., 2004; Estensen et al., 2004), de la neuropathie (Nakamura et al., 1997) et la cataracte diabétique (Beyer-Mears et al., 1989), lorsqu'il est incorporé dans l'aliment hauteur de 0,2 à 3 %. A notre connaissance, aucun effet indésirable n'a été décrit au cours de ces études.

Etudes chez l'Homme

Des essais de supplémentation ont été réalisés chez l'Homme avec des résultats divers concernant la neuropathie diabétique (Agostini et al., 2006), les troubles de l'humeur, la rétinopathie spécifique de la prématurité (Friedman et al., 2000), ou la prévention du cancer du poumon (Lam et al., 2006). Cette dernière étude a, dans un 1^{er} temps, évalué l'effet du myoinositol apporté à des doses croissantes de 12 à $30 \text{ g}\cdot\text{j}^{-1}$ chez 16 sujets pendant 1 mois. Ainsi une dose maximale sans effets indésirables a pu être déterminée à $18 \text{ g}\cdot\text{j}^{-1}$, les effets indésirables étant des troubles

gastrointestinaux légers. Dans un 2^{ème} temps, les effets du myoinositol ont été évalués chez 10 sujets, à une dose de 18 g.j⁻¹ pendant 3 mois sans que des effets indésirables n'aient été observés. Les auteurs en concluent que le myo-inositol apporté à cette dernière dose pendant 3 mois est sans risque et bien toléré.

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en inositol pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

Cependant, l'Afssa considère qu'il n'y a pas d'élément allant à l'encontre d'un apport supplémentaire (compléments alimentaires et enrichissements confondus) d'inositol à une dose de 2000 mg.j⁻¹.

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique à l'inositol.

L'inuline

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

Dans l'avis du 22 décembre 2000 (Afssa, 2000), l'Afssa a considéré une dose de 9 g.j⁻¹ d'inuline considérée comme sans risque.

Nature chimique et source

L'inuline est un polymère linéaire d'unités fructose GF_n (n=2 à 60) liées en β(2-1) et terminé par une unité glucose. Elle est présente dans des racines (chicorée, topinambour...), des bulbes (oignon, ail...), des légumes (salsifis, poireaux, artichaut) ou des fruits (banane). En Europe, la principale source industrielle d'inuline est la racine de chicorée qui présente un degré de polymérisation (DP) moyen de 9 (Roberfroid, 2005). L'inuline est considérée comme une fibre alimentaire (Afssa, 2002).

Données de consommation

L'inuline est utilisée comme ingrédient alimentaire dans différents aliments dont les produits de boulangerie ou les produits laitiers. Elle y joue le rôle de substance de charge et est également introduite dans les aliments pour ses propriétés prébiotiques. En Europe, la consommation d'inuline est évaluée entre 3 et 11 g.j⁻¹ (Carabin and Flamm, 1999).

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

Les études ont porté sur les fonctions/propriétés suivantes:

- l'activité prébiotique, notamment sur le développement des bifidobactéries et lactobacilles (Gibson et al., 1995; Kleessen et al., 1997; Kruse et al., 1999);
- le transit intestinal (Kleessen et al., 1997) ;
- l'absorption du calcium (van den Heuvel et al., 1999; Abrams et al., 2005) ;
- les lipides circulants (Causey, 2000; van Dokkum et al., 1999; Meyer, 1999).

Etudes sur modèles animaux

Carabin et Flamm considèrent que, compte tenu des similitudes physiologiques entre l'inuline et le FOS, les résultats de toxicologie obtenus pour le FOS sont prédictifs des effets de l'inuline. Les études ont démontré que l'inuline et ses dérivés, même administrés dans l'alimentation à des doses élevées, n'ont pas de conséquences sur la mortalité, la morbidité, la toxicité (sur des organes cibles, au niveau du développement ou de la reproduction) ou la carcinogénicité (Carabin and Flamm, 1999).

Par ailleurs, de nombreuses études sur l'inuline ont été réalisées sur des animaux pour étudier différentes propriétés de l'inuline et aucun effet délétère n'y est mentionné (Van Loo, 2007; Tako et al., 2008; Rehman et al., 2007; Roller et al., 2004; Hussein et al., 1999; Hughes and Rowland, 2001; Coudray et al., 2003).

Etudes chez l'Homme

Comme l'indiquent Carabin & Flamm (1999) dans une revue de synthèse, les études cliniques n'ont jamais révélé d'intolérance digestive à l'inuline même à des doses élevées (20 g.j⁻¹). Au-delà de ces doses, l'inuline pourrait entraîner des troubles intestinaux (flatulences, crampes abdominales...). La tolérance est cependant très variable en fonction des individus. L'avis du 22 décembre 2000 (Afssa, 2000) précise qu'il peut y avoir « apparition possible de troubles intestinaux en cas de consommation supérieure à 20 g.j⁻¹ » et que « des cas de sensibilisation aux polysaccharides à motif répétitif avec production d'anticorps antiglycides ont été observés » et que par conséquent « des risques d'allergies à l'inuline sont envisageables ». Quelques cas de réaction à l'inuline ont été décrits. L'un d'eux est un choc anaphylactique observé chez une patiente allergique à l'artichaut (Franck et al., 2005). Il est possible qu'une protéine liée à l'inuline soit responsable des manifestations cliniques observées (œdème de Quincke, urticaire géant). Un autre cas, décrit par Gay-Crosier et al. (Gay-Crosier et al., 2000) concerne un homme dont les symptômes allergiques sont apparus après la consommation de feuilles d'artichaut et de salsifis.

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en inuline pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

L'Afssa considère qu'il est utile d'informer le consommateur qu'une consommation excessive peut entraîner des troubles intestinaux et par conséquent de ne pas promouvoir des compléments alimentaires à teneur élevée en inuline. L'Afssa considère qu'il n'y a pas d'élément scientifique s'opposant à l'apport supplémentaire (compléments alimentaires et enrichissements confondus) de 9 g.j⁻¹ d'inuline et rappelle également que l'inuline peut présenter un risque pour les sujets allergiques (Afssa, 2000).

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique à l'inuline.

La lactase

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

Aucune dose n'est proposée par la Dgccrf. Ni l'Afssa ni d'autres commissions n'ont évalué la substance.

Nature chimique et source

La lactase ou β -D-galactosidase est une enzyme naturellement sécrétée au niveau des microvillosités intestinales des mammifères. La β -D-galactosidase est également produite par des moisissures (*Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*) et des bactéries (lactobacilles, *Lactococcus lactis*, *Kluyveromyces lactis*,...). Une activité lactasique est présente dans de nombreux produits laitiers fermentés non thermisés.

Données de consommation

Il n'existe pas de données de consommation.

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

La lactase ou β -D-galactosidase hydrolyse le lactose en galactose et glucose.

Etudes sur modèles animaux

La toxicité de la préparation de Lactase Neutralact® a été évaluée chez le rat (Coenen et al., 2000). L'administration de l'enzyme à des doses de 500, 3000 et 10000 mg.j⁻¹.kg⁻¹ de poids corporel pendant 28 jours n'a pas induit d'effet notable de toxicité. La dose sans effet délétère observé (NOAEL) de la préparation enzymatique est de 10000 mg.j⁻¹.kg⁻¹ de poids corporel. Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas de risque de toxicité avec cette préparation de lactase.

Etudes chez l'Homme

Quelques études ont testé les effets d'une dose unique de lactase fongique, provenant d'*Aspergillus oryzae* ou d'*Aspergillus niger*, à des doses comprises entre 250 et 1000 mg (Moskovitz et al., 1987; Ramirez et al., 1994; Rosado et al., 1984; Rosado et al., 1986) ou d'une lactase bactérienne, *Kluyveromyces Lactis*, à des doses comprise entre 1000 et 6000 UI (Solomons et al., 1985; Lami et al., 1988; Montalto et al., 2005). Ces publications ne font pas état d'effet néfaste consécutif à la consommation de lactase. Aucune étude portant sur les effets à moyen ou long terme de lactase n'est disponible chez l'Homme

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en lactase pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

En l'absence de données sur la consommation de lactase à moyen ou long terme chez l'Homme, l'Afssa considère que les données ne sont pas suffisantes pour garantir la sécurité de consommation de compléments alimentaires contenant de la lactase.

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique à l'inuline.

La lactoferrine*Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation*

L'Afssa a considéré comme sans risque une dose de 100 mg de lactoferrine dans un complément alimentaire (Afssa, 2006c).

Nature chimique et source

La lactoferrine est une glycoprotéine d'un poids moléculaire de 80 KDa, composée de 689 acides aminés, dont les glucides associés représentent 7 %. C'est une métalloprotéine dont la chaîne polypeptidique est bilobée, chaque lobe présentant un site de fixation du fer ferrique et un site de liaison aux bicarbonates. Elle a été isolée dans le lait humain et dans la plupart des laits de mammifères. Elle a été détectée dans la plupart des sécrétions exocrines (salive, bile, sucs gastrique et pancréatique,...) et dans les granules des polynucléaires. Cette protéine renferme tous les acides aminés naturels, et les acides aminés indispensables représentent 34 % des acides aminés totaux. Cependant, la lactoferrine est pauvre en méthionine et en tryptophane. Elle appartient à la famille des transferrines et présente une très forte affinité pour les ions ferriques.

Sa concentration est élevée dans le lait de femme (1 à 2 g.L⁻¹) et surtout dans le colostrum où elle peut atteindre 7 g.L⁻¹. Cette concentration est plus faible dans le lait de vache, en moyenne 0,1 g.L⁻¹ avec des extrêmes de 0,02 et 0,5 g.L⁻¹, et elle est également plus élevée dans le colostrum où elle dépasse 1,5 g.L⁻¹ (Steijns and van Hooijdonk, 2000; Cheng et al., 2008). La principale source industrielle de lactoferrine actuellement disponible est la lactoferrine extraite du colostrum ou du lait de vache. On trouve aussi de la lactoferrine humaine produite par génie génétique à partir d'*Aspergillus niger var. awamori* ou à partir de riz.

Données de consommation

Aux Etats-Unis, les apports de lactoferrine par l'alimentation courante seraient pour le 90^{ème} percentile de respectivement 75 et 50 mg.j⁻¹ chez les adolescents de 13 à 19 ans et les adultes de

plus de 19 ans (FDA, 2001a). Dans la population des sportifs, les apports pour le 90^{ème} percentile ont été estimés à 189 mg.j⁻¹ en moyenne (FDA, 2001b; FDA, 2004).

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

À l'origine, la lactoferrine a été considérée comme une protéine de transport du fer dans le lait. Par la suite, elle s'est révélée être une protéine multifonctionnelle avec de nombreux rôles physiologiques potentiels (Ward et al., 2005).

Une des fonctions les plus importantes de la lactoferrine serait sa participation au contrôle des réactions inflammatoire et immunitaire par la régulation de la croissance et de la différenciation cellulaire, notamment des lymphocytes T auxiliaires (Fischer et al., 2006).

Des études ont été menées sur son implication dans :

- le développement des tumeurs et métastases au niveau de l'œsophage, de l'estomac, du foie ou du côlon (Parodi, 2007) ; le développement bactérien au niveau du tractus digestif (Takakura et al., 2003; Di Mario et al., 2003) ;
- les stades précoces d'infection virale (Okada et al., 2002).

Etudes sur modèles animaux

Des études de toxicité réalisées chez le rat recevant durant 13 semaines soit un extrait de lait de vache enrichi en lactoferrine bovine (Dyer et al., 2008), soit de la lactoferrine bovine purifiée (Yamauchi et al., 2000b), soit de la lactoferrine humaine recombinante (Appel et al., 2006) ne montrent aucun effet toxique ou indésirable de la lactoferrine administrée, pour des doses allant jusqu'à 2 g.j⁻¹.kg⁻¹. Selon ces études, on peut conclure à une NOAEL de 2g.j⁻¹.kg⁻¹ chez le rat. Des études chez la souris recevant de la lactoferrine bovine par voie orale durant quelques semaines montrent aussi des résultats analogues (Sfeir et al., 2004; Debbabi et al., 1998).

Chez l'animal, aucune altération des organes et fonctions examinés n'a été détectée dans une étude de toxicologie réalisée pendant 28 jours chez le rat en croissance pour des doses de 1 g.j⁻¹.kg⁻¹ (Uchida, 2006).

Etudes chez l'Homme

Chez l'Homme, des doses croissantes de lactoferrine bovine (1,8 à 7,2 g.j⁻¹) administrées pendant 8 semaines à 45 patients souffrant d'hépatite C (Okada et al., 2002) ou des doses de 600 mg.j⁻¹ pendant un an (Ishii et al., 2003) n'induisent aucun effet indésirable. Diverses études cliniques chez l'Homme ont montré des effets protecteurs de la lactoferrine bovine administrée oralement chez des patients souffrant d'infection digestive à *Helicobacter pylori* (Di Mario et al., 2003), d'hépatite C chronique (Okada et al., 2002) ou de dermatose du pied (*tinea pedis* ou pied d'athlète) (Yamauchi et al., 2000a). L'administration pendant une durée de 30 jours de 0,2 g.j⁻¹ de lactoferrine bovine saturée en fer à 30 % améliore plus efficacement que le sulfate de fer (à la dose de 520 mg une fois par jour) les valeurs d'hémoglobine et de fer sérique total chez des femmes au cours de la grossesse (Paesano et al., 2006), et ce sans effet indésirable. Chez les nouveau-nés, l'administration de lait enrichi en lactoferrine bovine à la concentration de 850 mg.L⁻¹ pendant une durée de 12 mois réduit les infections du tractus respiratoire, de même sans effet indésirable (King et al., 2007).

Il n'existe pas de preuve de risque avéré de la consommation de lactoferrines. A ce jour, aucun effet délétère n'a été attribué spécifiquement à ce composé même s'il a été envisagé qu'il puisse être impliqué dans des problèmes d'allergie ou de maladies auto-immunes, mais ce risque a, pour le moment, été jugé minime (Afssa, 2006c; FDA, 2001b)

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en lactoferrine pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

Dans l'état actuel des connaissances, la lactoferrine ne semble pas provoquer d'effet indésirable notable après administration orale, mais les conséquences d'une consommation prolongée ne sont pas connues. L'Afssa considère qu'il n'y a pas d'élément scientifique s'opposant à l'apport supplémentaire (compléments alimentaires et enrichissements confondus) de lactoferrine à la dose

de 100 mg.j⁻¹ évaluée dans l'avis 2005-SA-0240 (Afssa, 2006c). L'Afssa rappelle que la lactoferrine peut présenter un risque pour les sujets allergiques aux protéines de lait de vache.

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique à la lactoferrine.

La lutéine et la zéaxanthine

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

La Dgccrf propose une dose de 6 mg.j⁻¹ déjà évaluée par l'Afssa pour un mélange de lutéine et de zéaxanthine dans son avis du 23 janvier 2004 (Afssa, 2004b) et considérée comme sans risque.

Nature chimique et source

La lutéine et son stéréo-isomère, la zéaxanthine, sont des caroténoïdes, plus précisément des xanthophylles. La lutéine et la zéaxanthine sont présentes surtout dans les légumes à feuilles vertes (épinard (15 mg/100g), chou (20 mg/100g), (USDA, 2007)).

Données de consommation

Les tables de composition disponibles (USDA, 2007) ne présentent souvent que les teneurs en « lutéine et zéaxanthine » associées. La consommation de lutéine et de zéaxanthine *via* l'alimentation est estimée en Europe à 2,2 mg.j⁻¹ (O'Neill et al., 2001).

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

Dans leur revue, Alves-Rodriguez et Shao détaillent le métabolisme et les effets métaboliques de la lutéine, notamment ses effets antioxydants (Alves-Rodrigues and Shao, 2004). Elle est surtout présente dans la région maculaire de l'œil, la rétine, le cristallin et le sérum sanguin. La lutéine est impliquée dans la filtration de la lumière bleue.

Etudes sur modèles animaux

Jenkins et al. et Kruger et al. ont testé chez des rats des doses de lutéine de respectivement 35 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et 639 mg.kg⁻¹.j⁻¹ sans observer d'effet délétère (Jenkins et al., 2000; Kruger et al., 2002). Cependant, l'absorption et le métabolisme des caroténoïdes chez le rat sont très différents de ceux chez l'Homme (Castenmiller and West, 1998; West and Castenmiller, 1998; Borel, 2003), ce qui rend l'extrapolation de ces données difficile. A ce jour, la dose létale 50 de la *tout-trans* lutéine n'a pas pu être établie.

Etudes chez l'Homme

Il existe de nombreuses études cliniques publiées impliquant la lutéine ou l'association de lutéine et de zéaxanthine. Il n'existe aucune étude spécifique faisant intervenir la zéaxanthine seule en supplémentation, car elle est toujours associée à la lutéine. Une publication récente de Shao et Hathcock procède à une revue exhaustive de l'évaluation des risques de consommation de la lutéine. Les auteurs ont retenu les résultats des études d'une durée supérieure à 7 jours et avec une quantité de lutéine consommée 5 à 20 fois supérieure à la consommation spontanée. Aucun effet délétère n'a été observé mais ces études n'ont pas spécifiquement examiné les effets d'une exposition prolongée (d'une durée supérieure à 12 mois). Le seul effet secondaire connu lié à la surconsommation de lutéine est une coloration orangée de la peau dénommée en anglais carotenoderma (Shao and Hathcock, 2006b). Ce phénomène est réversible et plus généralement observé lors d'une consommation élevée de β -carotène (supérieure à 30 mg.j⁻¹, (Bendich, 1988)). Seules deux études (Granado et al., 1998; Olmedilla et al., 2002) utilisant 15 mg.j⁻¹ de lutéine pendant 4 à 5 mois ont montré cet effet. Cependant, l'Institute of Medicine (IOM, 2000) a considéré cet effet secondaire comme inoffensif.

Les auteurs proposent une OSL (Observed safe level), dose maximale utilisée dans le cadre d'études cliniques ne présentant pas d'effets indésirables, pour le *tout-trans* lutéine de 20 mg.j⁻¹ et

une ULS (Upper level for Supplement) c'est-à-dire une dose maximale d'apport dans le cadre d'une supplémentation à 20 mg.j^{-1} (Shao and Hathcock, 2006b).

Cependant, l'état actuel des connaissances ne permet pas d'apprécier les risques éventuels associés à une consommation à long terme de lutéine ou de lutéine associée à la zéaxanthine.

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en lutéine et zéaxanthine pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

Aucune étude chez l'homme publiée à ce jour n'a rapporté d'effets délétères liés à la consommation à court terme de lutéine ou de lutéine associée à la zéaxanthine. L'Afssa estime qu'il n'est pas recommandé de dépasser une consommation totale, y compris *via* les compléments alimentaires, de 20 mg.j^{-1} de *tout-trans* lutéine seule ou associée à la zéaxanthine. L'Afssa considère qu'il n'y a pas d'élément scientifique s'opposant à l'apport supplémentaire (compléments alimentaires et enrichissements confondus) de 6 mg.j^{-1} de *tout-trans* lutéine seule ou associée à la zéaxanthine (Afssa, 2004b).

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique à la lutéine et à la zéaxanthine.

Le lycopène

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

La Dgccrf propose une dose de 2 mg.j^{-1} . L'Afssa a rendu de nombreux avis relatifs à l'emploi de lycopène en tant qu'ingrédient alimentaire (Afssa, 2004c; Afssa, 2004d; Afssa, 2007) dont l'avis de portée générale du 25 juillet 2005 (Afssa, 2005) et l'avis du 23 janvier 2004 (Afssa, 2004a) qui considèrent que l'incorporation du lycopène à hauteur de 6 mg associé à un complexe huileux, dans les compléments alimentaires est sans risque.

Nature chimique et source

Le lycopène est un hydrocarbure aliphatique de structure chimique branchée de poids moléculaire 536,9 Daltons. Il appartient à la famille des caroténoïdes et, contrairement au β -carotène, les deux extrémités de la chaîne isoprénique ne sont pas cyclisées.

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

Il est sensible à la lumière et à la température. Il existe dans la nature de façon prédominante sous la forme *tout-trans*, conformation thermodynamique la plus stable.

Données de consommation

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

D'après une étude réalisée par l'Institut National de Recherche Agronomique (INRA) (Combris, 1998), la consommation moyenne de lycopène a été estimée en France à environ 5 mg.j^{-1} , le 97,5^{ème} percentile atteignant 18 mg.j^{-1} .

Les données issues de l'enquête INCA₁ (Enquête individuelle nationale de consommation alimentaire, 1998-1999) montrent que la consommation moyenne de lycopène en France est de $2,1 \pm 2,2 \text{ mg.j}^{-1}$ chez le sujet adulte et que cette consommation atteint $7,7 \text{ mg.j}^{-1}$ pour le 97,5^{ème}

percentile. Cependant ce niveau d'apport de $7,7 \text{ mg.j}^{-1}$ est largement dépassé dans d'autres études (Combris, 1998).

Les données de l'étude SU.VI.MAX (Supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants) permettent d'estimer que la consommation de tomate-légume est en moyenne de 19 g.j^{-1} dans l'ensemble de la population masculine, de 29 g.j^{-1} chez les forts consommateurs de légumes et de fruits avec, dans ce dernier cas, un 95^{ème} percentile à 75 g.j^{-1} et une consommation maximale d'environ 300 g.j^{-1} . Cette valeur équivaut à un apport de 10 mg.j^{-1} de lycopène par ce vecteur (pour une teneur minimale de l'ordre de $3 \text{ mg}/100 \text{ g}$ de tomate). Les produits à base de tomate n'ont pas été pris en compte à ce jour, mais on peut estimer que l'apport de lycopène, quelle que soit sa forme de consommation, serait dans ce cas au moins de 20 mg.j^{-1} (Hercberg, 2005).

En ce qui concerne sa biodisponibilité, l'avis de l'Afssa du 25 juillet 2005 (Afssa, 2005) rappelle que la forme d'apport du lycopène influence considérablement sa biodisponibilité : celle-ci est plus élevée pour les formes synthétiques dans un complexe huileux que pour les formes naturelles présentes dans des extraits de purée de tomates. De plus, des études cliniques indiquent que l'absorption du lycopène est saturable. En effet, *in vivo*, avec des apports de 6 à 9 mg, au moins 1,2 % de la dose apparaît dans le sérum (Tang et al., 2005) alors qu'une fraction plus faible de l'ingéré (de 0,1 à 0,5 %), passe dans le sérum lorsque les apports atteignent plus de 25 mg (Stahl and Sies, 1992; Richelle et al., 2002).

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

Le lycopène est une molécule antioxydante qui réagit avec l'oxygène singulet $^1\text{O}_2$, généré en particulier par l'exposition photonique de la peau (IARC, 1998; Bilton, 2001). Contrairement au β -carotène, le lycopène n'a pas une activité pro-vitaminique A, il n'est donc pas précurseur de l'acide rétinolique impliqué dans de nombreux processus de prolifération et de différenciation cellulaires.

Etudes sur modèles animaux

Plusieurs études de toxicité (aiguë, sub-chronique ou chronique) ont été réalisées chez l'animal. Le lycopène ne présente pas de toxicité aiguë dans les études chez l'animal (Matulka et al., 2004).

Les études de toxicité sub-chronique par voie orale chez l'animal présentées par (McClain, 2003) n'ont mis en évidence qu'un effet secondaire indésirable (doses de 50 à $500 \text{ mg.j}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ de poids corporel, chez 26 rats, pendant 14 semaines, à savoir une coloration jaune orangée du foie probablement due à une accumulation intracellulaire de lycopène réversible à l'arrêt de l'administration, et sans altération structurelle ou fonctionnelle de l'organe. Dans une autre étude de toxicité sub-chronique (90 jours) chez le rat, la dose sans effets observés (NOAEL, no observed adverse effect level) est la dose maximale testée, soit $586 \text{ mg.j}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ de poids corporel (Jonker et al., 2003).

Le lycopène n'a pas montré d'effet mutagène sur la base des données disponibles (test d'Ames, recherche d'aberrations chromosomiques, de micronoyaux ou de synthèse d'ADN non programmée). Toutefois, des études ont rapporté que le lycopène pourrait exercer un effet pro-mutagène, c'est-à-dire qu'il pourrait augmenter la mutagenicité potentielle d'un carcinogène. En effet, l'étude de Guttenplan et al (2001) a montré d'une part, une inhibition non significative de la mutagenèse spontanée au niveau de la prostate, du poumon et du côlon de souris *LacZ* à la plus forte dose de lycopène administrée et d'autre part, dans le cadre d'une mutagenèse induite par le benzo(a)pyrène, une augmentation de la mutagenèse au niveau du côlon et du poumon, mais une inhibition au niveau de la prostate. Les auteurs concluent que ces résultats semblent indiquer que les effets antimutagéniques du lycopène sous forme d'oléorésine pourraient être spécifiques à certains organes (Guttenplan et al., 2001). Cependant, les conclusions de cette étude sont critiquables : l'implication réelle du lycopène dans ces effets reste ambiguë dans la mesure où l'étude a concerné une association lycopène/ β -carotène/autres substances. En outre, les études ont été conduites sur des souris transgéniques et ces résultats n'ont pas été confirmés à ce jour.

Cette étude évoque l'effet promoteur du β -carotène observé dans un contexte d'exposition à des carcinogènes environnementaux (CARET : (Omenn et al., 1996a; Smigel, 1996), ATBC (1994), Liebler, 1993; Omaye et al., 1997; Everett et al., 1996; Mayne, 1996; Palozza et al., 1995).

Etudes chez l'Homme

Il existe plus de 30 études cliniques publiées impliquant les différentes formes de lycopène. Une récente publication réalisée par Shao et Hathcock (2006) procède à une revue exhaustive sur l'évaluation des risques de consommation du lycopène. Les auteurs ont retenu les résultats des études d'intervention randomisées en double aveugle d'une durée d'étude supérieure à 7 jours et avec une quantité de lycopène consommée supérieure à 8 mg.j⁻¹. Dans la nature, le lycopène se trouve sous différentes formes isomériques, mais la forme majoritaire du lycopène utilisée pour les études de supplémentation (d'origine naturelle ou synthétique) est la forme trans. Sur l'ensemble des études réalisées ayant pour objectif les effets bénéfiques d'une consommation de lycopène seules quelques-unes ont également considéré les éventuels effets indésirables (Shao and Hathcock, 2006b). Aucune de ces études n'a montré d'effet délétère de la supplémentation en lycopène.

La coloration orangée de la peau dénommée en anglais « carotenoderma » est un effet secondaire connu lié à la consommation élevée de lycopène. Ce phénomène est réversible et plus généralement observé lors de la consommation élevée de β -carotène (supérieure à 30 mg.j⁻¹, (Bendich, 1988)). L'Institute of Medicine (IOM, 2000) a reconnu cet effet secondaire comme inoffensif.

Une dizaine d'études cliniques a montré quelques effets indésirables du lycopène à la dose de 0,5 mg.j⁻¹ pendant 4 semaines à 75 mg.j⁻¹ pendant 1 semaine : une altération du profil des acides gras (AG) circulants avec diminution du rapport AG polyinsaturés/AG saturés a été rapportée pour une dose de lycopène de 15 mg.j⁻¹ pendant 26 jours (Wright et al., 1999) ainsi que des perturbations gastrointestinales (observées chez 3 sujets sur 22) pour une dose de 30 mg.j⁻¹ pendant 3 semaines (Chen et al., 2001).

Les auteurs proposent une OSL (Observed safe level), dose maximale utilisée dans le cadre d'études cliniques ne présentant pas d'effets indésirables, pour le lycopène de 75 mg.j⁻¹ et une ULS (Upper level for Supplement) c'est-à-dire une dose maximale d'apport dans le cadre d'une supplémentation à 75 mg.j⁻¹ (Shao and Hathcock, 2006b). Aucune étude n'a concerné les effets d'une consommation à long terme de lycopène.

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en lycopène pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

Par ailleurs, l'Afssa met en garde contre un éventuel effet promoteur du lycopène, compte tenu de son appartenance à la famille des caroténoïdes, dans un contexte d'exposition à des carcinogènes environnementaux mutagènes (fumée de tabac, exposition à l'amiante, pollution atmosphérique). Elle rappelle également que la biodisponibilité du lycopène varie en fonction de sa forme d'apport, naturelle ou synthétique, et en fonction de son vecteur, qu'il s'agisse ou non d'un complexe huileux.

L'Afssa considère qu'il n'y a pas d'élément scientifique s'opposant à l'apport supplémentaire (compléments alimentaires et enrichissements confondus) de lycopène à la dose de 6 mg.j⁻¹ évaluée dans son avis du 23 janvier 2004 pour un extrait de tomates associé à un complexe huileux (oléorésine) (Afssa, 2004a).

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique au lycopène.

Les pectines

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

Aucune dose n'est proposée par la Dgccrf. Ni l'Afssa ni d'autres commissions n'ont évalué la substance.

Nature chimique et source

Les pectines sont des polysaccharides complexes constitutifs des parois cellulaires végétales. Elles se caractérisent par une structure dominante linéaire constituée d'unités d'acide D-galacturonique liées en α -(1->4) avec une proportion variable des fonctions carboxyliques estérifiées en méthylesters. Cette chaîne linéaire est généralement attachée à des polysaccharides neutres (arabinanes, arabinogalactanes et galactanes) attachés à des régions rhamnogalacturonanes qui ont un squelette d'unités L-rhamnose liées en α -(1->2) alternant avec des unités d'acide D-galacturonique liées en α -(1->4). D'autres structures peuvent également être observées dans les pectines : xylogalacturonanes, rhamnogalacturonanes II et apiogalacturonanes (Schols and Voragen, 1996).

Les pectines sont des constituants naturels des fruits et légumes. Ils sont des ingrédients d'aliments supplémentés en fibres et sont des additifs de certains aliments gélifiés. Les pectines sont le plus fréquemment extraites de pulpes de betterave issues de l'industrie sucrière, de marc de pomme ou des résidus de l'extraction de jus de citron mais d'autres sources sont potentiellement intéressantes : tournesol (fleurs), pomme de terre, pelures d'oignons, feuilles de tabac, résidus de la production de jus de fruits tropicaux (papaye, mangue, café, chocolat)(Voragen, 1995).

Données de consommation

Il n'existe pas d'estimation connue de la consommation de pectines.

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

On distingue 2 types de pectines :

- les pectines hautement méthylées (de degré de méthylation de 58 à 77 %), utilisées dans la fabrication des confitures. Elles gélifient en présence de sucre (>60 %) et d'acide ;
- des pectines faiblement méthylées (de degré de méthylation inférieur à 50 %) qui gélifient en présence de cation divalent (calcium pour les applications alimentaires). Pour obtenir la gélification, le pH doit être compris entre 2,5 et 6 et l'addition de saccharose n'est pas nécessaire. Elles sont utilisées dans les produits gélifiés à basse calorie, les laits gélifiés, les préparations de fruits pour yaourts...

Les pectines sont également utilisées dans une spécialité médicamenteuse, Gélpectose® (360 mg/100mL à 600 mg/100mL), pour traiter les régurgitations du nourrisson : elles permettent d'augmenter la viscosité du bol alimentaire et d'épaissir le contenu gastrique. Des cas de lithiases rénales et occlusions intestinales ont été exceptionnellement rapportés comme effets secondaires.

Etudes sur modèles animaux et in vitro

Des études de toxicité ont été réalisées par une équipe japonaise (Takagi et al., 1997) qui a déterminé la dose sans effet délétère observé (NOAEL, no observed adverse effect level) à 545 et 657 mg.kg⁻¹.j⁻¹ respectivement chez des rats (F344) mâles et femelles. Il existe de très nombreuses études chez les rongeurs (hamster, cochon d'Inde, lapin, rat) et les mini-porcs avec des taux d'incorporations de pectines de 3 à 11 % du régime sur des périodes de 4 à 36 semaines (Wilson et al., 1984; Tinker et al., 1994; Cerda et al., 1994). Ces études concernent principalement l'effet de pectines sur le métabolisme des lipides.

Une étude chez des porcs en croissance a montré un effet légèrement délétère des pectines de pommes faiblement méthylées à la dose de 2,5 % dans le régime sur le bilan de calcium, magnésium et zinc, contrairement aux pectines de pommes hautement méthylées qui n'ont pas eu d'effet marqué (Bagheri and Gueguen, 1985). *A contrario*, une étude utilisant un modèle de digestion *in vitro* rapporte que la supplémentation des préparations pour nourrissons en pectines hautement méthylées (3 g de pectines / 100 g de matière sèche) et pas en pectines faiblement

méthylées entraîne une diminution d'environ 10 % de la biodisponibilité du calcium (Bosscher et al., 2003). Une diminution significative de la biodisponibilité du fer des préparations a de plus été observée par addition de pectines hautement et faiblement méthylées.

Etudes chez l'Homme

Les pectines ont fait l'objet de nombreuses études qui avaient pour objectif principal d'exploiter les propriétés rhéologiques (forte viscosité dans les conditions optimales propres à chaque pectine) et/ou d'échange d'ions de ces fibres. Ces études permettent de considérer que les pectines sont fermentescibles mais ne sont pas connues pour induire beaucoup de flatulence. Elles ne sont pas irritantes pour le tube digestif contrairement à d'autres fibres particulièrement insolubles comme le son de blé.

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en pectine pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

Le principal effet négatif que pourrait avoir la consommation de pectines est lié à leur capacité à complexer des minéraux les rendant moins biodisponibles, comme cela est observé *in vitro* et *in vivo* sur des modèles animaux. Etant donné le peu de données disponibles chez l'Homme sur l'impact de la pectine sur la biodisponibilité minérale, l'Afssa considère que les informations ne sont pas suffisantes pour proposer une dose qui permette de garantir la sécurité de consommation de compléments alimentaires riches en pectine.

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique aux pectines.

La propolis

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

Aucune dose n'est proposée par la Dgccrf. Ni l'Afssa ni d'autres commissions n'ont évalué la substance.

Nature chimique et source

La propolis (ou « bee glue ») désigne toute une série de substances résineuses, gommeuses et balsamiques, de consistance visqueuse, recueillies sur certaines parties (bourgeons et écorces essentiellement) de végétaux par les abeilles qui les rapportent à la ruche et les modifient en partie avec l'ajout de leurs propres sécrétions salivaires et de cire. En France, les principales essences d'arbres connues pour être productrices de propolis sont représentées par différents conifères (pin, sapin, épicéa), peupliers (qui semble la source la plus importante), l'aulne, le saule, le marronnier d'Inde, le bouleau, le prunier, le frêne, le chêne et l'orme. La composition de la propolis est complexe et variable selon la source végétale visitée par les abeilles et donc selon leur provenance géographique. Néanmoins un certain nombre de substances s'y retrouvent de façon constante et relativement stable. Ainsi, la propolis est constituée de :

- 50 à 55 % de résines et baumes;
- 30 % en moyenne de cires ;
- 10 % d'huiles volatiles ou essentielles ;
- 5 % de matières organiques et minérales ;
- 5 % de pollens (retrouvés dans la ruche).

Différentes préparations peuvent être obtenues à partir de la propolis : la propolis brute est lavée à l'eau froide et la solubilisation dans l'éthanol à 95% permet de séparer les éléments indésirables (40 % de cire, pollen et autres impuretés) et de produire une teinture, un baume et un extrait

d'éthanol de propolis (Burdock, 1998). Parmi les centaines de constituants identifiés à ce jour, les principaux sont les suivants :

- acides organiques : benzoïque et gallique ;
- acides phénoliques : caféique, cinnamique, férulique, isoférulique, p-coumarinique ;
- aldéhydes aromatiques : vanilline, isovanilline ;
- coumarines : esculétole, scopolétole ;
- de très nombreux pigments flavonoïdes : flavones, flavonols, flavonones, flavononols ;
- chryisine (qui est à l'origine de la couleur jaune de la propolis et de la cire) ;
- éléments minéraux : aluminium, argent, baryum, bore, chrome, cobalt, cuivre, étain, fer, magnésium, manganèse, molybdène, nickel, plomb, sélénium, silicium, strontium, titane, vanadium, zinc ;
- vitamines : provitamine A et vitamines du groupe B, notamment la vitamine B3 (PP) ;
- nombreux autres constituants divers, parmi lesquels : le xanthorrhéol, le ptérostilbène, des lactones, des polysaccharides, des acides aminés, la quercétine, les acides gentisique, hydrocaféique et salicylique.

Une étude récente (Mohammadzadeh et al., 2007) a identifié, par une analyse de chromatographie gazeuse couplée à une spectrométrie de masse (GC-MS), 119 composés différents dans un extrait hydro-alcoolique de propolis iranien.

Données de consommation

Aucune donnée de consommation n'est disponible. Cependant, il est préconisé pour les produits à base de propolis disponibles sur Internet une consommation allant de 100 mg.j⁻¹ à 10 g.j⁻¹.

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

Il n'existe à ce jour aucun consensus sur la dose optimale des produits à base de propolis commercialisés à visée thérapeutique.

La première étude de biodisponibilité du propolis vient d'être publiée (Gardana et al., 2007). Menée chez 5 sujets sains, elle rapporte que les flavonoïdes détectés par une technologie récente (de chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse en tandem, LC-MS-MS) ont une biodisponibilité supérieure à 85 %. Un cycle entérohépatique existe pour certains composés et certains sont métabolisés.

Etudes sur modèles animaux

Les études de toxicité aiguë par voie orale chez des rongeurs rapportent une dose létale 50 pouvant varier de 700 (Ghisalberti, 1979) à plus de 7340 mg.kg⁻¹ de poids corporel (Arvouet-Grand et al., 1993) selon les études et les extraits de propolis étudiés. Différentes études de toxicité sub-chronique chez des rongeurs ne montrent pas d'effets à des doses quotidiennes de 200 à 4000 mg.kg⁻¹ de poids corporel, pour des durées de 7 à 60 jours. Une étude plus longue (90 jours) chez la souris rapporte une augmentation de la concentration en urée chez les animaux consommant quotidiennement 4600 mg.kg⁻¹ de poids corporel, mais pas chez ceux consommant 1400 mg.kg⁻¹ de poids corporel (Hollands et al., 1991). La dose de 4600 mg.kg⁻¹ de poids corporel a ainsi été définie comme la dose la plus faible pour laquelle un effet indésirable a été observé (LOAEL, lowest observed adverse effect level) et celle de 1400 mg.kg⁻¹ de poids corporel comme la dose la plus élevée sans effets indésirables (NOAEL, no observed adverse effect level). Dans sa revue, Burdock utilise, sans aucune justification, un facteur de sécurité de 1000 et propose une limite de sécurité à 1,4 mg.kg⁻¹ de poids corporel, ce qui correspond chez l'homme à 84 mg.j⁻¹ (Burdock, 1998). L'utilisation d'un tel facteur de sécurité pourrait correspondre à la grande variabilité de composition de la propolis.

Aucune étude de toxicité chronique ou d'effets indésirables sur la reproduction n'a été réalisée à notre connaissance avec la propolis ou ses extraits selon les protocoles définis par l'OMS. Une étude récente rapporte une génotoxicité avec la consommation d'un extrait éthanolique de propolis brésilien à une teneur de 100 µg.mL⁻¹. C'est la seule étude positive connue à ce jour comme le soulignent ses auteurs (Tavares et al., 2006).

Etudes chez l'Homme

Risque toxicologique :

De nombreuses études ont évalué les effets des propolis chez l'Homme, mais peu d'études suivent une méthodologie rigoureuse sur un échantillon représentatif, et sont randomisées et contrôlées, en double aveugle, permettant d'évaluer les effets indésirables des propolis chez l'Homme. Bien que l'on ait mené relativement peu d'essais cliniques contre placebo visant à démontrer l'efficacité de la propolis, ses vertus antiseptiques, anti-inflammatoires et antioxydantes sont documentées chez l'Homme (Havsteen, 2002; Bankova, 2005; Jasprica et al., 2007).

Des études récentes ne rapportent pas d'effets toxiques à des doses plus élevées, remettant en cause la valeur de $1,4 \text{ mg.kg}^{-1}$ de poids corporel proposée par Burdock pour la limite de sécurité (Sforzin, 2007). Notamment la consommation de $1,95 \text{ g.j}^{-1}$ d'extrait sec de propolis (soit $48,75 \text{ mg.j}^{-1}$ de flavonoïdes) pendant 30 jours n'a pas entraîné d'effet indésirable (y compris de manifestations allergiques) chez 47 sujets sains, à l'exception d'une baisse légère mais statistiquement significative du nombre de globules rouges (-2,2 %) et de la concentration en hémoglobine (-2,4 %) observée chez les hommes mais pas chez les femmes (Jasprica et al., 2007).

Risque allergique :

Un grand nombre de rapports scientifiques traite de l'allergie de contact à la propolis chez l'Homme (dermatite). Les allergènes sont identifiés et bien connus. Le 3,3-diméthylallyl caffeate est répertorié comme un allergène de contact (occupational contact dermatitis) (Hausen et al., 1987; Burdock, 1998). La spécificité des manifestations allergiques observées chez l'Homme, la plupart d'expression cutanée, est discutée, car il existe une réactivité croisée entre la propolis et le baume du Pérou. Les descriptions de manifestations allergiques après ingestion de propolis sont limitées : une étude en rapporte chez des patients sidéens (Bellegrandi et al., 1996) mais ces résultats obtenus dans un groupe de patients à risque ne peuvent pas être extrapolés à l'ensemble de la population.

Risques liés aux contaminants :

Des concentrations élevées de plomb, allant de $2,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ à 1570 mg.kg^{-1} ont été relevées par la FSA (FSA, 1995) et la FDA (FDA, 1994) dans 20 extraits de propolis, alors que la dose limite réglementaire de plomb est de 1 mg.kg^{-1} au Royaume-Uni (The Lead in Food Regulations, 1979) et que le *Codex Alimentarius* fixe une concentration maximale de plomb dans les aliments en général à 2 mg.kg^{-1} (WHO-CEHA, 2000). Des contaminations spécifiques aux métaux des ruches sont par ailleurs à craindre.

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en propolis pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

Par ailleurs, l'Afssa considère qu'il n'existe pas assez d'études pour évaluer la sécurité de consommation de la propolis en général, du fait de la forte variabilité de sa composition et du manque de données scientifiques rigoureuses.

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique à la propolis.

La quercétine et la rutine

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

Aucune proposition n'est faite par la Dgccrf ou l'Afssa pour la quercétine ou la rutine. En 1977, le JEFCA n'avait pu se prononcer sur la toxicité éventuelle de la quercétine faute d'un nombre suffisant d'études toxicologiques. En 1999, l'IARC l'a classée en catégorie 3 (non classable dans les carcinogènes humains). Des compléments alimentaires contenant de la quercétine ont été commercialisés aux Etats-Unis à une dose quotidienne recommandée de 200 à 1200 mg.j^{-1} . Le statut de GRAS (generally recognised as safe) lui a été reconnu comme ingrédient d'enrichissement.

Nature chimique et source

La quercétine (ou pentahydroxyflavone en 3,3',4',5, 7) est un flavonol de la famille des flavonoïdes qui sont des composés phénoliques présents dans les plantes libres ou associés à une fraction glucidique où le glucose est généralement présent.

La rutine (ou rutoside) est un dérivé naturel de la quercétine, obtenu par liaison d'un 6-O- α -L-rhamnosyl-D-glucose (ou rutinose) sur le carbone 3 de la quercétine. Par hydrolyse acide, un gramme de rutine peut libérer presque un demi gramme de quercétine.

Les aliments contenant une quantité notable de quercétine sont le thé, la pomme, les oignons, suivis du vin rouge, du brocoli, des agrumes et des fruits rouges en général.

La rutine est présente dans de nombreux végétaux supérieurs, à des teneurs généralement assez faibles par rapport à l'ensemble des polyphénols d'une plante. Des teneurs très élevées ne se rencontrent que dans un nombre restreint d'espèces, lesquelles peuvent être des sources industrielles pour l'extraction : jusqu'à 20 % par rapport à la matière sèche dans les boutons floraux secs du *Sophora japonica* ; jusqu'à 8 % dans les feuilles de sarrasin *Fagopyrum esculentum*...

Données de consommation

L'apport quotidien de quercétine dans la population hollandaise, où le contributeur majeur est le thé, est estimé à 16 mg (Hollman and Katan, 1999). En Ecosse, une consommation quotidienne moyenne de 18 mg a été rapportée (Theodoratou et al., 2007) mais cette consommation est plus faible aux USA, de 12 à 14 mg (Adebamowo et al., 2005; McCann et al., 2005) et encore plus au Japon, de 8,3 mg.j⁻¹ (Kimira et al., 1998)

Les données de consommation de rutine sont rares, les polyphénols étant le plus souvent estimés dans leur totalité. Une seule étude (Kimira et al., 1998) évalue la consommation naturelle de rutine qui s'élèverait à 1,5 mg.j⁻¹ au Japon.

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

Le devenir de la quercétine et de ses dérivés glycosylés est complexe. Après ingestion, les formes glycosylées atteignent l'intestin grêle puis le côlon et seront déglycosylées par la flore colique. On sait maintenant qu'une partie de certains dérivés peut être également déglycosylée dans l'intestin grêle par la LPH (lactase phlorizine hydrolase), l'aglycone pouvant alors pénétrer la cellule épithéliale par diffusion passive et y être conjugué à l'acide glucuronique ou sulfaté. Alternativement, la forme glycosylée peut pénétrer la cellule grâce à un transporteur de glucide (SGLT-1) et sera déglycosylée dans la cellule par une autre enzyme (β -glucosidase cytosolique), puis conjuguée de la même façon. Les formes conjuguées peuvent ainsi passer dans la circulation sanguine, et subir d'autres transformations métaboliques dans le foie. Ainsi, lors de leur absorption dans l'intestin grêle, les formes aglycones ne sont pas soumises à la variabilité métabolique individuelle, qui est liée à la qualité de la flore colique, et au polymorphisme génétique des enzymes de phase I et II. On pense que 52 % de la quercétine ingérée est ainsi absorbée (Hollman and Katan, 1999), mais cette absorption varie avec la source, elle est de 50 % plus faible à partir du thé qu'à partir des oignons (Ross and Kasum, 2002). La biodisponibilité de la rutine serait de moitié ou du tiers plus faible que celle des autres glucosides de quercétine et nécessiterait au préalable sa déglycosylation par la microflore intestinale (Hollman et al., 1995; Hollman et al., 1997).

La pharmacocinétique des polyphénols est généralement caractérisée par un pic plasmatique survenant de 5 à 8 heures après l'absorption, et une persistance de taux significatifs jusqu'à 24 à 36 heures. Cependant, le pic plasmatique de la quercétine ainsi que son élimination varient avec l'aliment source (de Vries et al., 1998). Dans le cas de prises répétées, un plateau, dont la valeur dépend de la dose ingérée, est atteint.

Des propriétés antioxydantes ont été évoquées pour la quercétine et certains de ses dérivés et métabolites (Hollman et Katan, 1999).

La rutine étant hydrolysée dans l'intestin avant absorption, majoritairement si ce n'est en totalité, l'évaluation de sa toxicité doit prendre en compte les éventuels effets toxiques de la quercétine.

*Etudes sur modèles animaux*Etudes de toxicité de la rutine :

La dose létale 50 de la rutine par voie orale est établie à $9,11 \text{ g.kg}^{-1}$ (Radouco-Thomas et al., 1965) et à $17,0 \text{ g.kg}^{-1}$ (Lipkan, 1972). En administration chronique à hauteur de 1 % pendant 400 jours à des rats albinos, la rutine ne montre pas d'effet significatif ni sur les fonctions biologiques ni sur les organes (Wilson et al., 1947). Des supplémentations pendant 13 semaines à 0,2 %, 1 %, et 5 % de rutine et d'isoquercitrine (dérivé après libération du rhamnose) chez des rats Wistar ne montrent aucune perturbation biologique et anatomique chez le rat à 1 % chez le mâle et 5 % chez la femelle (Hasumura et al., 2004). La dose sans effet indésirable observé (NOAEL) est ainsi établie à 539 et 3227 mg.kg^{-1} chez les mâles et les femelles respectivement.

Etudes de toxicité de la quercétine :

Une revue exhaustive des études portant sur la toxicité de la quercétine a été récemment réalisée (Harwood et al., 2007). Elle observe d'abord que la quercétine est régulièrement mutagène *in vitro* dans le test de Ames, mais aussi dans les lymphocytes humains. Cependant cette mutagénicité ne se retrouve pas *in vivo*, et les études de carcinogénicité, globales ou testées sur les deux phases d'initiation et de promotion sont négatives, sauf dans 2 cas utilisant des doses quotidiennes particulièrement élevées (2 g.kg^{-1} de masse corporelle). Les études sur le développement et la reproduction n'ont montré aucun effet délétère.

*Etudes chez l'Homme*Données sur la rutine :

Une étude clinique a étudié les effets de la consommation de 500 mg.j^{-1} de rutine chez 18 sujets pendant 6 semaines. Cette étude ne rapporte aucun effet indésirable sur les paramètres biochimiques sanguins ou les fonctions hépatiques (Boyle et al., 2000).

Données sur la quercétine :

Quelques études cliniques utilisant des compléments apportant de 360 à 1000 mg.j^{-1} n'ont pas montré d'effets délétères pendant des durées de consommation de 28 jours à 12 semaines sur un nombre de sujets allant de 23 à 219 (Blardi et al., 1999; Shoskes et al., 1999; Edwards et al., 2007; Kiesewetter et al., 2000). L'étude menée avec le plus grand nombre de sujets (219 sujets) et sur la plus longue durée (3 mois) n'a montré aucun effet délétère pour une dose de 760 mg.j^{-1} (Kiesewetter et al., 2000). Ceci permet de dériver une dose maximale de quercétine dans les compléments alimentaires de 75 mg.j^{-1} , après division par un facteur de sécurité de 10. Par ailleurs, l'effet pro-oxydant de la quercétine et de la rutine doit être pris en compte dans la perspective de leur utilisation sous forme d'ingrédient alimentaire. En effet, il est logique de penser que dans un contexte alimentaire globalement riche en un réseau d'antioxydants, et dans un organisme dont le statut global antioxydant est suffisant, les métabolites oxydés de la quercétine ou de ses dérivés sont rapidement neutralisés. On a montré que, alors même que la cible de l'activité pro-oxydante de la quercétine est le glutathion, les métabolites quercétine-quinone n'induisent pas de déplétion en glutathion quand l'expérience est réalisée dans un milieu en contenant des quantités élevées (van der Woude et al., 2005).

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en quercétine ou rutine pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

Par ailleurs, l'Afssa propose une dose maximale de 75 mg.j^{-1} de quercétine en apport supplémentaire (compléments alimentaires et enrichissements confondus). Du fait que la rutine peut libérer une quantité moitié moindre de quercétine, cette valeur correspond à 150 mg.j^{-1} pour la rutine. L'Afssa souligne que ces doses concernent la quercétine et la rutine apportées séparément. Dans le cas d'un mélange, l'apport total de quercétine et de l'aglycone de quercétine provenant de la rutine, doit être inférieure ou égale à 75 mg.j^{-1} .

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique à la quercétine et à la rutine.

La superoxyde dismutase

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

Aucune dose n'est proposée par la Dgccrf. Ni l'Afssa ni d'autres commissions n'ont évalué la substance.

Nature chimique et source

La superoxyde dismutase (SOD) est une enzyme impliquée dans l'élimination des espèces réactives de l'oxygène. La SOD existe sous différentes isoformes (SOD à cuivre/zinc et SOD à manganèse) et est très largement répandue dans le règne vivant.

Données de consommation

La SOD n'est pas consommée en tant que telle mais est présente à l'état de traces dans la plupart des aliments d'origine animale et végétale. Dans les compléments alimentaires contenant de la SOD, l'origine de l'enzyme n'est qu'exceptionnellement précisée.

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

La SOD catalyse la dismutation de l'anion superoxyde O_2^- en peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , qui peut être ensuite réduit en H_2O par la catalase ou les glutathion peroxydases. D'un point de vue chimique, c'est une métalloprotéine, contenant suivant l'isoforme considérée, soit 380 μg de cuivre et 380 μg de zinc pour 100 mg, soit 60 μg de manganèse pour 100 mg. Comme telle, la SOD ingérée subit de toute évidence l'action des protéases gastriques et pancréatiques, même s'il n'existe pas d'étude abordant cette question de manière spécifique. L'hydrolyse de la SOD dans le tractus digestif contribue certainement à limiter de façon très importante la biodisponibilité de ce composé administré par voie orale. Les données concernant l'absorption intestinale de la SOD sont limitées et contradictoires. Dans une étude ancienne réalisée chez la souris, la récupération quasi complète des ions métalliques (zinc) associés à l'apoenzyme dans les fèces et l'absence de variation des activités SOD circulantes après administration orale de l'enzyme ont conduit les auteurs à conclure à une biodisponibilité très faible du produit (Giri and Misra, 1984). Une étude plus récente réalisée chez le rat conclut à une biodisponibilité maximale de 14 % de la SOD donnée sous forme libre et de 25 % pour une forme encapsulée dans des liposomes (Regnault et al., 1996). Ces dernières valeurs sont très élevées si on les compare aux biodisponibilités rapportées pour d'autres protéines données par voie orale, le plus souvent inférieures à 1 % et toujours au dessous de 10 % (Malik et al., 2007), et on ne peut pas totalement exclure l'existence de biais conduisant à une surestimation de l'absorption intestinale de la SOD dans cette étude.

Etudes chez l'Homme

Très peu de données permettant d'évaluer la sécurité d'utilisation de la SOD par voie alimentaire sont disponibles chez l'Homme et les données chez l'animal sont absentes. Une étude, en double insu contre placebo chez 49 volontaires sains, supplémentés avec le même produit et la même dose que précédemment, et visant à évaluer l'intérêt de la SOD dans la protection contre les coups de soleil ne montre également aucun effet secondaire du produit (Mac-Mary et al., 2007). S'agissant d'une protéine, on ne peut cependant pas exclure l'existence d'un risque allergique vis-à-vis de ce composé. La SOD a été identifiée comme l'un des allergènes du pollen de l'olivier (Butteroni et al., 2005) et une publication récente suggère l'existence de réactions croisées entre SOD d'origine différentes (Wagner et al., 2001). L'allergénicité de la SOD issue d'autres plantes ou espèces animales utilisées en alimentation humaine ne peut être écartée a priori.

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en SOD pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

Par ailleurs, la faiblesse des effectifs des deux études disponibles, l'absence d'une recherche spécifique et rigoureuse d'effets secondaires, le caractère non concluant des données de biodisponibilité et l'absence d'études toxicologiques chez l'animal publiées à ce jour ne permettent

pas d'évaluation satisfaisante de la sécurité d'utilisation de la SOD. La SOD peut, en outre, présenter un risque d'allergie. L'Afssa considère donc qu'il est nécessaire d'obtenir des données complémentaires avant de pouvoir statuer sur cette substance. Enfin, il est observé que les enzymes font l'objet d'une évaluation en France en tant qu'auxiliaire technologique et qu'un dispositif d'autorisation se met en place au niveau communautaire pour de telles substances.

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique à la SOD.

La taurine

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

La Dgccrf propose une dose de 200 mg.j⁻¹, équivalente à l'apport moyen quotidien d'après le SCF (SCF, 1999).

Nature chimique et source

La taurine ou acide 2-aminoéthanesulfonique est un dérivé d'acide aminé, la cystéine, particulièrement abondant dans l'organisme, mais qui n'entre pas dans la synthèse des protéines. Il est présent dans les produits d'origine animale – viandes, poissons, fruits de mer – à des concentrations comprises entre 40 et 500 mg/100 g. La taurine est également présente dans le lait et les produits laitiers (1 à 4 mg/100 g ou 100 mL) mais elle est absente des aliments d'origine végétale. La taurine peut de plus être synthétisée à partir de méthionine (Rana and Sanders, 1986).

Données de consommation

Les concentrations circulantes de taurine sont très dépendantes de son apport alimentaire et peuvent varier du simple au double suivant le type d'alimentation (Laidlaw et al., 1988). Les apports habituels sont de l'ordre de 100 mg.j⁻¹ dans la population générale mais sont très faibles chez les lacto-ovo-végétariens (17 mg.j⁻¹) et pratiquement nuls chez les végétaliens (Laidlaw et al., 1990). Cependant, les concentrations plasmatiques en taurine sont assez peu différentes entre omnivores et végétariens (Rana and Sanders, 1986; Laidlaw et al., 1988).

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

L'ensemble des données disponibles montre l'implication de la taurine endogène dans de nombreuses fonctions :

- au niveau hépatique, elle joue un rôle dans l'élimination du cholestérol *via* la synthèse de sels biliaires conjugués. Chez l'Homme, les acides taurocholique et taurochénodéoxycholique représentent environ un tiers des acides biliaires conjugués et cette proportion augmente en réponse à une administration orale de taurine. (Hansen, 2001) ;
- elle est également impliquée dans la régulation du volume cellulaire et aurait par ce biais une fonction cytoprotectrice. Ses caractéristiques physico-chimiques et l'existence d'un fort gradient de concentration entre le cytosol et le milieu extérieur entretenu par un transport Na⁺ et Cl⁻ dépendant en font un osmorégulateur efficace;
- la taurine active les récepteurs Gly α 2 et jouerait ainsi un rôle dans la différenciation des cellules en bâtonnets lors du développement fœtal. (Lima et al., 2001; Heller-Stilb et al., 2002) ;
- la taurine pourrait contrôler l'activité des cardiomyocytes *via* une modulation de l'échange Ca²⁺/Na⁺ (Bkaily et al., 1998; Satoh, 1994) ;
- la taurine semble avoir une action sur le stress oxydant (Zhang et al., 2004).

Etudes sur modèles animaux

La taurine serait un modulateur des flux calciques et affecterait ainsi l'excitabilité neuronale (Albrecht and Schousboe, 2005; Galarreta et al., 1996). Elle modifie les potentiels de préparation qui précèdent les mouvements volontaires, ce qui a largement été montré par des approches électrophysiologiques (Barthel et al., 2001). Les anomalies du comportement observées chez l'animal (auto-mutilation, sauts, attaques, crainte de l'expérimentateur, sensibilité au bruit) et l'hyperactivité évoquées dans les avis précédents de l'Afssa, après examen d'études présentées

par un industriel, constituent des signaux d'alerte de neurotoxicité (Afssa, 2001b; Afssa, 2003d; Afssa, 2006e), qui ne permettent pas de conclure à l'innocuité de la taurine.

Etudes chez l'Homme

Une douzaine d'études cliniques ont évalué les effets de la supplémentation en taurine. Leurs résultats, présentés dans la revue de Shao et Hathcock (2008), sont peu concluants : les études ont été menées avec des effectifs réduits (entre 11 et 58 adultes), sur des durées relativement courte (de 7 jours à 1 an), à des doses comprises entre 500 mg.j⁻¹ et 10 g.j⁻¹ et sur des sujets sains ou atteints de pathologies graves (insuffisance cardiaque congestive, hypertension ou encore affection rénale).. De plus, la moitié de ces études n'a pas recherché les effets néfastes ; les autres études, quant à elles, mentionnent qu'aucun effet néfaste n'a été observé. Sur la base de l'ensemble de ces études cliniques, les auteurs proposent une OSL (observed safe level), dose maximale utilisée dans le cadre d'études cliniques ne présentant pas d'effets indésirables, et une ULS (upper level for supplement) c'est-à-dire une dose maximale d'apport dans le cadre d'une supplémentation de 3000 mg.j⁻¹. Toutefois, l'Afssa considère que les faibles effectifs utilisés, la courte durée des études et l'hétérogénéité des populations étudiées ne suffisent pas à une évaluation fiable de l'innocuité de la taurine.

Conclusion

La supplémentation en taurine, considérée comme un acide aminé non indispensable, n'a aucune justification nutritionnelle chez l'adulte.

La faiblesse des données toxicologiques disponibles ne permet pas de conclure à l'innocuité de la taurine.

Ainsi, l'Afssa considère que les données disponibles à ce jour ne permettent pas de garantir la sécurité de consommation de taurine quelle qu'en soit la dose apportée.

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique à la taurine.

La troxérutine

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

Aucune dose n'est proposée par la Dgccrf. Ni l'Afssa ni d'autres commissions n'ont évalué la substance.

Nature chimique et source

La troxérutine ou 7', 3', 4'-tris[O-(2-hydroxyéthyl)]rutine, est un flavonoïde de synthèse dérivé de la rutine. C'est une molécule de la famille des rutosides avec une partie glycosylée (glucose et rhamnose). Elle appartient à la famille des O-(beta)-hydroxyéthyl rutosides. La troxérutine diffère de la rutine par la saturation de 3 des 4 fonctions hydroxyles de la rutine par des fonctions hydroxyéthyles. Cette molécule est utilisée dans des médicaments mais n'a pas été isolée de plantes comme d'autres rutosides telle la rutine.

Données de consommation

En raison de son origine synthétique, la consommation de troxérutine, en dehors de celle sous forme de compléments alimentaires et médicaments, est nulle. La troxérutine est largement utilisée en Europe pour le traitement par voie orale de l'insuffisance veineuse et des hémorroïdes. L'exposition chez l'homme à la troxérutine peut atteindre 4 g.j⁻¹.

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

La troxérutine possède des fonctions antioxydantes, anti-inflammatoires, vasoprotectrices et antithrombotiques. Aucune étude de biodisponibilité n'est publiée à ce jour (en dehors des dossiers d'AMM). Sur les trois groupements hydroxy-éthyles distinguant la troxérutine de la rutine, deux sont

hydrolysés pendant la digestion et un reste intact (Kienzler et al., 2002). Ainsi, la biodisponibilité de ces deux molécules est potentiellement différente.

Etudes sur modèles animaux

La toxicité de la troxérutine a été étudiée dans différents modèles animaux. Une dose létale 50 a pu être déterminée chez le rat à $27180 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (Radouco-Thomas et al., 1965). Dans une étude de toxicité sub-chronique, des babouins ont consommé pendant 26 semaines des doses de 0, 100, 300 ou $1000 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ d'un mélange de troxérutine et coumarine (coumarine/ troxérutine = 1/6). La dose de $1000 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ entraîne des vomissements, une perte de poids et d'appétit qui ont conduit au sacrifice des animaux. La leucine amino peptidase (LAD) et l'ornithine carbamoyl transférase (OCT) étaient légèrement augmentées et le foie légèrement hypertrophié (Pulsford et al., 1983). Des études de toxicité sur la reproduction et le développement ont été réalisées chez des rats (95 mâles et 190 femelles) sur 3 générations. Les mâles ont reçu pendant 10 semaines et les femelles pendant 3 semaines 7 -, 56 -, 448 - ou $896 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ d'un mélange de troxérutine et coumarine (coumarine/ troxérutine = 1/6). La dose de $896 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a entraîné une baisse du poids corporel ainsi que des lésions hépatiques dans le groupe parent (Preuss-Ueberschar et al., 1984; Preuss-Ueberschar and Ueberschar, 1988). Dans une autre étude réalisée chez le mini-porc Gottingen, 17 truies ont consommé entre le 6^{ème} et le 30^{ème} jour de gestation 25 ou $150 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ du même mélange de troxérutine et coumarine. Ces doses n'ont pas eu d'effet tératogène (Grote et al., 1977).

Dans toutes ces études, la troxérutine est associée à la coumarine, ce qui constitue une limite à l'évaluation de la troxérutine. La toxicité de la coumarine a été étudiée par le NTP (National Toxicological Program) (1993). Cette molécule est carcinogène à la dose de 200 mg.kg^{-1} en chronique. La mort est associée à une perte de poids corporel et des lésions hépatiques apparaissent à des doses plus faibles (100 mg.kg^{-1}). L'étude de Preuss-Ueberschär et al. (1984) rapporte ces mêmes signes toxiques, ce qui ne permet pas d'attribuer la toxicité uniquement à la troxérutine. Dans leur seconde étude (mêmes animaux), l'analyse des organes des parents montre une toxicité dès 448 mg.kg^{-1} de l'association coumarine/troxérutine, correspondant à $64 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de coumarine. Ceci permet d'établir, chez le rat, une dose sans effet délétère observé (NOAEL, no observed adverse effect level) de 56 mg.kg^{-1} pour l'association coumarine/troxérutine dans un rapport 1/6 soit 48 mg.kg^{-1} pour la troxérutine.

L'étude de Pulsford et al. (1983) permet de définir la dose la plus faible pour laquelle un effet délétère a été observé (LOAEL, lowest observed adverse effect level) de 300 mg.kg^{-1} de poids corporel chez le primate pour l'association troxérutine-coumarine après 26 semaines, correspondant à 257 mg.kg^{-1} de troxérutine.

La troxérutine n'est ni mutagène ni génotoxique (dans 4 tests négatifs); à la différence de l'hydroxyquercétine, ce qui a conduit les auteurs à conclure à une protection liée aux fonctions hydroxyéthyles présentes sur la troxérutine (Marzin et al., 1987).

Etudes chez l'Homme

De nombreuses études cliniques ont été réalisées pour évaluer l'efficacité des dérivés de la rutine (dont la troxérutine) dans l'amélioration de l'insuffisance veineuse, des hémorroïdes, des oedèmes et des lymphoedèmes. La plupart de ces études ont porté sur un médicament contenant un mélange standardisé de différents hydroxyéthylrutosides (dont la rutine fait partie) et non pas la troxérutine elle-même. Ces études ne rapportent pas d'effet indésirable avec des doses de 1 à 3 g.j^{-1} pendant des durées de 2 semaines à 6 mois (Piller et al., 1988; Incandela et al., 2002; Petruzzelli et al., 2002).

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en troxérutine pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

Par ailleurs, les études de toxicité chez l'animal rapportées ici sont réalisées en association avec la coumarine et ne permettent pas de statuer sur la toxicité de la troxérutine seule. Quant aux études chez l'Homme, elles ont été menées avec un mélange de différents hydroxyéthylrutosides, ce qui ne permet pas non plus de statuer sur la toxicité de la troxérutine seule. De ce fait, l'Afssa

considère que les données sont insuffisantes pour garantir la sécurité de consommation de la troxérutine sous forme de complément alimentaire.

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique à la troxerutine.

Le tryptophane

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

Aucune dose n'est proposée par la Dgccrf. Le Committee on toxicity (COT) rattaché à la Food Standards Agency a retenu la dose de 220 mg.j⁻¹ comme limite de consommation dans des compléments alimentaires (COT, 2004).

Nature chimique et source

Le tryptophane est un acide aminé protéinogène, caractérisé par l'existence d'un groupement indole sur sa chaîne latérale. C'est l'un des 9 acides aminés identifiés comme indispensables chez le sujet sain et aux différents âges de la vie. La concentration en tryptophane dans les protéines alimentaires varie de 30 à 380 mg/100 g suivant les matières premières protéiques. Les teneurs les plus basses sont observées dans les protéines de tubercules et de maïs et les produits carnés présentent les teneurs les plus élevées (Afssa, 2008a).

Données de consommation

L'apport moyen en tryptophane dans les populations occidentales est de 0,9 g.j⁻¹ chez l'adulte, d'après l'étude NHANES III (FNB/IOM, 2002). Cependant, la consommation est très variable. L'Afssa estime les besoins en cet acide aminé à 4 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (Afssa, 2008a).

Fonction et métabolisme

Le tryptophane est absorbé le long du tractus intestinal par le biais de deux transporteurs B0AT1 et LAT2. Le tryptophane peut également franchir la barrière hémato-encéphalique par le biais du transporteur LAT1, commun aux acides aminés neutres indispensables (Hawkins et al., 2006).

Outre son rôle protéinogène, le tryptophane est utilisé dans deux voies métaboliques importantes :

- la voie de la tryptophane pyrrolase conduit à la synthèse de niacine. En pratique, on estime que 2/3 du besoin net en niacine est couvert par le métabolisme du tryptophane dans cette voie et que le 1/3 restant doit être apporté sous forme de nicotinamide ou nicotinate alimentaire ;
- l'autre grande voie implique une première réaction d'hydroxylation catalysée par la tryptophane hydroxylase, conduisant à la formation de 5-hydroxytryptophane (5-HTP). Le 5-HTP est ensuite décarboxylé pour former de la 5-hydroxytryptamine ou sérotonine qui est un neuromédiateur et un composé induisant la contraction des muscles lisses. La sérotonine peut être catabolisée par la monoamine oxydase ou donner de la mélatonine par acétylation puis méthylation. La mélatonine est une neurohormone impliquée notamment dans la régulation des rythmes biologiques.

Le tryptophane est donc le précurseur indispensable de plusieurs composés particulièrement importants dans l'organisme.

Etudes sur modèles animaux

Il a été montré chez des rats consommant un régime à 20 % de caséine, pendant une durée allant jusqu'à 12 semaines, qu'une supplémentation de 5 % en tryptophane entraîne un ralentissement de la croissance. Cet effet s'accompagne d'atteintes tissulaires avec une infiltration de cellules inflammatoires dans les poumons, la rate et les muscles (Gross et al., 1999). Une seconde étude montre chez le rat une élévation de la peroxydation lipidique dans le muscle après 3 semaines de consommation d'un régime enrichi en tryptophane à hauteur de 1 % (Ronen et al., 1999). Plusieurs études de supplémentation chronique ont également été réalisées chez le porc ou le porcelet, dans

le but de réduire le stress lié au transport ou aux conditions d'élevage (Peeters et al., 2006; Li et al., 2006; Koopmans et al., 2006), avec 0,5 % de tryptophane dans le régime ou l'eau de boisson. Aucun effet délétère de la supplémentation en tryptophane n'est rapporté chez le porc à cette dose, mais aucune de ces études n'inclut une évaluation de paramètres biochimiques ou histologiques qui puissent permettre de mettre en évidence un risque toxique.

Etudes chez l'Homme

Chez l'Homme, de nombreuses études ont évalué les conséquences d'une supplémentation en tryptophane, à des doses comprises entre 1 et 3 g.j⁻¹, à court et moyen terme, sur le sommeil, la douleur, la fatigue, le comportement ou l'humeur (Segura and Ventura, 1988; Sandyk and Fisher, 1989; Stockstill et al., 1989; Ekblom et al., 1991; Etzel et al., 1991; Stensrud et al., 1992; Moskowitz et al., 2001; Luciana et al., 2001; Jones et al., 2004; Murphy et al., 2006). Aucune de ces études ne rapporte d'effet secondaire indésirable, mais comme chez l'animal, on note une absence de suivi des paramètres biochimiques et hématologiques qui limite les possibilités de conclusions quant à l'innocuité du composé. En aigu, une dose de 5 g.j⁻¹ de tryptophane provoque des nausées et des céphalées (Greenwood et al., 1975).

Parmi les effets secondaires possibles, le syndrome sérotoninergique a été évoqué chez des patients prenant des compléments alimentaires contenant du tryptophane et traités par les antidépresseurs appartenant aux familles des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) (Martin, 1996; Young, 1991). Ce syndrome se caractérise par l'apparition subite des signes suivants : confusion, hypomanie, agitation, myoclonies, hyperréflexie, sueurs, frissons, fièvre, tremblement, diarrhée, incoordination. Habituellement de forme mineure, il peut menacer le pronostic vital dans ses formes sévères avec une hyperthermie supérieure à 40°C, état de choc, coma et rhabdomyolyse (Mégabarne and Delahaye, 2003). Le nombre de cas rapportés impliquant le tryptophane est cependant faible - moins d'une quarantaine - et les formes le plus souvent mineures. Les notices de médicaments à base de Velafaxine ou de fluoxétine mettent en garde les consommateurs contre la prise simultanée de tryptophane.

Un autre effet secondaire lié à la prise de tryptophane est le syndrome myalgique éosinophilique (SME). De 1989 à 1993, plus de 1500 cas de ce syndrome sont survenus chez des consommateurs de compléments alimentaires à base de tryptophane, aux Etats-Unis, au Canada, en Allemagne et au Royaume Uni, dont 35 ont conduit au décès des patients. Ce syndrome associe principalement des atteintes cutanées, musculaires (faiblesse, myalgie), neurologiques, pulmonaires et intestinales avec une hyperéosinophilie (Kilbourne et al., 1996; Shapiro, 1994). Cet épisode a été corrélé spécifiquement à la présence, dans les lots de tryptophane obtenus par génie génétique, de plusieurs contaminants estimés responsables de l'apparition de ce syndrome toxique. Une analyse détaillée des données disponibles a été réalisée par le *Committee on toxicity* (COT) rattaché à la *Food Standards Agency* (COT, 2004). Cette expertise conclut que la consommation de tryptophane ne peut pas être tenue pour responsable d'une augmentation du risque de SME. Le COT propose de retenir comme dose maximale de consommation journalière dans des compléments alimentaires 1/10 de la dose moyenne de tryptophane administrée sous forme de médicament, en s'appuyant sur une spécialité disponible uniquement sur prescription, contenant du tryptophane de qualité conforme à la pharmacopée européenne. La dose moyenne de tryptophane chez les sujets traités par ce médicament étant de 2228 mg.j⁻¹ et aucun cas de SME n'ayant été recensé chez des sujets recevant ce produit, le COT a retenu la dose de 220 mg.j⁻¹ comme limite de consommation dans des compléments alimentaires, sous réserve que le tryptophane réponde aux critères de qualité de la pharmacopée européenne (COT, 2004).

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en tryptophane pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

Par ailleurs, l'Afssa considère que compte tenu du risque lié aux contaminants, il est nécessaire que le tryptophane soit de qualité conforme à la pharmacopée européenne.

Elle estime de plus que le risque de syndrome sérotoninergique lié à l'association du tryptophane et de certaines classes d'antidépresseurs ne peut être écarté, d'autant plus que les allégations

associées aux compléments alimentaires contenant du tryptophane conseillent leur consommation en cas de dépression.

L'Afssa considère qu'il n'y a pas d'élément scientifique s'opposant à l'apport supplémentaire (compléments alimentaires et enrichissements confondus) de tryptophane à la dose de 220 mg.j⁻¹ proposée par la COT, sauf pour les personnes suivant un traitement anti-dépresseur pour lesquelles il est fortement déconseillé d'en consommer.

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique au tryptophane.

Le L-5-hydroxytryptophane (L-5-HTP)

Proposition de dose maximale d'apport en supplémentation

La Dgccrf propose une dose de 100 mg.j⁻¹, qui correspond à une demande d'un opérateur.

Nature chimique et source

Le 5-hydroxytryptophane (L-5-HTP) est un acide aminé non protéinogène, dérivé du tryptophane par hydroxylation. Il n'est pas naturellement présent dans notre alimentation et n'est retrouvé en quantité notable que dans quelques plantes et produits d'origine végétale, dont la graine de *Griffonia Simplicifolia* qui peut renfermer jusqu'à 7 % de L-5-HTP.

Données de consommation

La consommation de L-5-HTP est nulle en dehors des compléments alimentaires et médicaments.

Biodisponibilité et fonctions métaboliques

Dans l'organisme, le L-5-HTP est produit à partir du tryptophane sous l'action de la tryptophane hydroxylase et est le précurseur direct de sérotonine. Il partage avec le tryptophane les voies métaboliques situées en aval (synthèse de sérotonine et de mélatonine). Il est transporté au niveau intestinal et au niveau de la barrière hémato-encéphalique par les mêmes transporteurs que le tryptophane.

Etudes sur modèles animaux

Quelques effets néfastes de la prise de 5-HTP ont été rapportés chez l'animal. Chez le rat et la souris, de fortes doses (200 mg.kg⁻¹) de 5-HTP administrées par voie intraveineuse ou intrapéritonéale, induisent une hypoglycémie due à une hypersécrétion d'insuline (Furman and Wilson, 1980; Lindstrom, 1984; Lindstrom and Sehlin, 1983; Yamada et al., 2003). Cependant, il n'existe pas d'étude montrant un effet hypoglycémiant du L-5-HTP donné par voie orale. Chez le chien, quelques cas de réactions secondaires présentant des similitudes avec le syndrome sérotoninergique ont été rapportés après consommation de L-5-HTP, utilisé pour réduire l'agressivité des animaux (Gwaltney-Brant et al., 2000). La plus faible dose ayant potentiellement entraîné ces réactions est 23,6 mg.kg⁻¹.

Etudes chez l'Homme

Chez l'Homme, le L-5-HTP a été utilisé dans de très nombreux essais cliniques visant à évaluer ses effets sur l'humeur, le comportement et la perception de la douleur (De Benedittis and Massei, 1985; Ceci et al., 1989; Caruso et al., 1990; Cangiano et al., 1992; Cangiano et al., 1991; Goldbloom et al., 1996; Kahn et al., 1987; Gijnsman et al., 2002; Jacobsen et al., 1987; Lado-Abeal et al., 1998; Nicolodi and Sicuteri, 1999; Ribeiro, 2000; Santucci et al., 1986; Schruers et al., 2002; Shaw et al., 2001; Trouillas et al., 1995; Vlasses et al., 1989; Lowe et al., 2006; Bruni et al., 2004). Quelques effets secondaires ont été rapportés à l'occasion de ces différentes études. Dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo, chez 31 patients recevant pendant 2 mois 400 mg.j⁻¹ de L-5-HTP, des effets secondaires légers et transitoires (sécheresse de la bouche,

nausées et troubles gastro-intestinaux) ont été rapportés chez 19 % des sujets traités (De Benedittis and Massei, 1985). Il s'agit cependant d'une valeur particulièrement élevée. En effet, la fréquence des effets secondaires rapportée dans les autres études utilisant des dosages pouvant aller jusqu'à 900 mg.j⁻¹ est plus faible (<10 %) et non différente de la fréquence constatée dans les groupes placebo (Kahn et al., 1987; Cangiano et al., 1992; Cangiano et al., 1991 ; Nicolodi and Sicuteri, 1999).

En France, il existe une spécialité pharmaceutique, disponible uniquement sur prescription médicale, et dont l'unique principe actif est le L-5-HTP, le traitement des myoclonies postanoxiques de Lance et Adams, et la posologie de 700 à 1000 mg.j⁻¹ chez l'adulte. La notice de cette spécialité rapporte des effets secondaires, parmi lesquels des nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales, qualifiés de fréquents à très fréquents avec, pour l'ensemble des effets gastro-intestinaux, une fréquence déclarée de 23 %. Les autres effets secondaires fréquents déclarés sont des effets comportementaux (désinhibition, agitation, irritabilité, agressivité, euphorie et confusions), ou des affections du système nerveux (somnolence, céphalées). Ce médicament présente de nombreux autres effets secondaires plus rares (affections hématologiques, psychiatriques ou cutanées).

Les risques de survenue de syndrome myalgique éosinophilique (SME) chez des individus consommant du L-5-HTP ont été évoqués après l'accident majeur observé chez les consommateurs de tryptophane. Un cas de SME a ainsi été rapporté en 1994 chez un sujet consommant du L-5-HTP et la présence de contaminants apparentés à ceux retrouvés dans les lots de tryptophane impliqués dans l'épidémie de SME a été observée dans quelques lots de compléments alimentaires à base de L-5-HTP (Klarskov et al., 1999; Klarskov et al., 2003). Cependant, cette interprétation a été récemment contestée sur la base des faiblesses des méthodes analytiques mises en œuvre ainsi que sur l'absence de mécanisme moléculaire plausible pouvant expliquer la présence du contaminant suspecté dans les préparations de L-5-HTP (Das et al., 2004). Le lien entre la consommation de L-5-HTP et ce cas de SME n'est pas strictement démontré.

Conclusion

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en L-5-HTP pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins.

Le risque de survenue d'effets secondaires gastro-intestinaux et comportementaux associés à la prise de L-5-HTP est loin d'être négligeable. Ces effets apparaissent à une fréquence élevée pour une dose de 700 à 1000 mg.j⁻¹. En l'absence de données de sécurité du L-5-HTP apporté à des doses inférieures, l'Afssa ne peut proposer de dose d'apport de L-5-HTP qui garantisse la sécurité de consommation de cette substance.

L'Afssa rappelle que l'ensemble des considérations générales présentées en introduction du présent avis s'applique au L-5-HTP.

Mots clés : .plantes, compléments alimentaires, substances à but nutritionnel ou physiologique, réglementation (arrêté)

La Directrice Générale

Pascale BRIAND

Références

- (1993) NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Coumarin (CAS No. 91-64-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies), *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*, **422**, 1-340.
- (1994) The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers., *N Engl J Med*, **330**, 1029-35.
- Abdou, A. M., Higashiguchi, S., Horie, K., Kim, M., Hatta, H. and Yokogoshi, H. (2006) Relaxation and immunity enhancement effects of gamma-aminobutyric acid (GABA) administration in humans, *Biofactors*, **26**, 201-8.
- Abrams, S. A., Griffin, I. J., Hawthorne, K. M., Liang, L., Gunn, S. K., Darlington, G. and Ellis, K. J. (2005) A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents, *Am J Clin Nutr*, **82**, 471-6.
- Abu-Lafi, S. and Turujman, S. A. (1997) A chiral HPLC method for the simultaneous separation of configurational isomers of the predominant cis/trans forms of astaxanthin, *Enantiomer*, **2**, 17-25.
- Adebamowo, C. A., Cho, E., Sampson, L., Katan, M. B., Spiegelman, D., Willett, W. C. and Holmes, M. D. (2005) Dietary flavonols and flavonol-rich foods intake and the risk of breast cancer, *Int J Cancer*, **114**, 628-33.
- Afssa (2000) Saisine 2000-SA-0134: Avis du 22 décembre 2000 relatif à l'évaluation de justifications des allégations concernant l'effet de l'inuline sur la flore intestinale humaine, <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2000sa0134.pdf>.
- Afssa (2001a) L'évaluation des risques présentés par la créatine pour le consommateur- véricité des allégations relatives à la performance sportive ou à l'augmentation de la masse musculaire. pp. <http://www.afssa.fr>
- Afssa (2001b) Saisine 2000-SA-0191: Avis du 27 mars 2001 relatif à l'évaluation de l'emploi de diverses substances nutritives et de caféine dans une boisson présentée comme « énergisante », <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2000sa0191.pdf>.
- Afssa (2001c) Saisine 2001-SA-0036. Avis de l'Afssa du 30 juillet 2001 relatif à la justification d'allégations faisant état de propriétés amincissantes ("réduction de l'absorption de graisses", "contribue à l'amincissement ou au contrôle du poids") d'un complément alimentaire contenant du chitosan., <http://www.afssa.fr>.
- Afssa (2002) Les fibres alimentaires : définitions, méthodes de dosage, allégations nutritionnelles. pp. <http://www.afssa.fr>
- Afssa (2003a) Acides gras alimentaires et cancers :état des connaissances et perspectives., pp. <http://www.afssa.fr>.
- Afssa (2003b) Acides gras de la famille oméga 3 et système cardiovasculaire:intérêt nutritionnel et allégations., pp. <http://www.afssa.fr>.
- Afssa (2003c) Saisine 2002-SA-0256: Avis du 12 mars 2003 relatif à l'évaluation des justificatifs concernant l'allégation "contribuent à la croissance et à la formation des cheveux et des ongles" d'un complément alimentaire et de l'emploi de l'inositol, non admis dans les compléments alimentaires., <http://www.afssa.fr>.
- Afssa (2003d) Saisine 2002-SA-0260: Avis du 5 mai 2003 relatif à l'évaluation de à l'emploi de taurine, D-glucuronolactone, de diverses vitamines et de caféine (à une dose supérieure à celle actuellement admise dans les boissons) dans une boisson dite « énergétique », <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2002sa0260Er.pdf>.
- Afssa (2004a) Saisine 2003-SA-0197: Avis du 23 janvier 2004 relatif à l'évaluation de la sécurité d'emploi d'un complément alimentaire associant trois composés actifs : un extrait de tomate riche en lycopène associé à des lacto-protéines dénommé « lactolycopène », un extrait de soja riche en isoflavones et de la vitamine C, <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2003sa0197.pdf>.
- Afssa (2004b) Saisine 2003-SA-0205: Avis du 23 janvier 2004 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, <http://www.afssa.fr>.

- Afssa (2004c) Saisine 2004-SA-0198: Avis du 28 juin 2004 relatif à l'emploi de lycopène dérivé de *Blakeslea trispora*, comme ingrédient alimentaire, <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2004sa0198.pdf>.
- Afssa (2004d) Saisine 2004-SA-0354: Avis du 18 octobre 2004 relatif aux compléments d'information fournis après la publication de l'avis relatif à l'emploi de lycopène dérivé de *Blakeslea trispora*, comme ingrédient alimentaire, <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2004sa0354.pdf>.
- Afssa (2005) Saisine 2004-SA-0336: Avis du 25 juillet 2005 relatif à l'évaluation des risques éventuels liés à l'emploi de lycopène en tant qu'ingrédient alimentaire, <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2004sa0336.pdf>.
- Afssa (2006a) Saisine 2004-SA-0213: Avis de l'Afssa du 25 juillet 2006 relatif à l'évaluation de l'emploi de l'huile de lin dans un complément alimentaire à teneur garantie en acide alpha-linolénique., <http://www.afssa.fr>.
- Afssa (2006b) Saisine 2004-SA-0409: Avis de l'Afssa du 25 juillet 2006 relatif à l'évaluation de l'emploi de l'huile de lin, nature ou en mélange, dans l'alimentation courante ainsi que de son intérêt nutritionnel en matière d'apport d'acide alpha-linolénique., <http://www.afssa.fr>.
- Afssa (2006c) Saisine 2005-SA-0240: Avis du 21 avril 2006 relatif à l'évaluation de l'emploi de lactoferrine dans un complément alimentaire., <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2005sa0240.pdf>.
- Afssa (2006d) Saisine 2005-SA-0438: Avis du 23 novembre 2006 relatif à l'évaluation des justificatifs concernant les allégations : « 8g/ j d'oligofructose enrichi en inuline augmentent l'absorption de calcium » et « 8g/ j d'oligofructose enrichi en inuline augmentent la densité en calcium de l'os ». <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2005sa0438.pdf>.
- Afssa (2006e) Saisine 2006-SA-0236: Avis du 9 novembre 2006 relatif à l'évaluation des risques liés à la consommation d'une boisson présentée comme « énergisante » additionnée de substances autres qu'additifs technologiques : taurine, D-glucuronolactone, inositol, vitamines B2, B3, B5, B6 et B12., <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2006sa0236.pdf>.
- Afssa (2007) Saisine 2006-SA-0335: Avis du 8 janvier 2007 relatif à l'évaluation du rapport initial établi par les autorités néerlandaises sur le dossier relatif à la demande l'autorisation de mise sur le marché de lycopène synthétique, en poudre et en suspension huileuse, comme ingrédient alimentaire, <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2006sa0335.pdf>.
- Afssa (2008a) Evaluation des besoins et apports nutritionnels conseillés en protéines et acides aminés indispensables. In *Apport en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations*, pp. 143-179 sous presse <http://www.afssa.fr>.
- Afssa (2008b) Métabolisme non protéinogène des acides aminés et toxicité. In *Apport en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations*., pp. sous presse 98-142. <http://www.afssa.fr>.
- Agostini, R., Rossi, F. and Pajalich, R. (2006) Myoinositol/folic acid combination for the treatment of erectile dysfunction in type 2 diabetes men: a double-blind, randomized, placebo-controlled study, *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, **10**, 247-50.
- Albrecht, J. and Schousboe, A. (2005) Taurine interaction with neurotransmitter receptors in the CNS: an update, *Neurochem Res*, **30**, 1615-21.
- Alves-Rodrigues, A. and Shao, A. (2004) The science behind lutein, *Toxicol Lett*, **150**, 57-83.
- Ameer, B., Weintraub, R. A., Johnson, J. V., Yost, R. A. and Rouseff, R. L. (1996) Flavanone absorption after naringin, hesperidin, and citrus administration, *Clin Pharmacol Ther*, **60**, 34-40.
- Anderson, J. W., Nicolosi, R. J. and Borzelleca, J. F. (2005) Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy, *Food Chem Toxicol*, **43**, 187-201.

- Andersson, S. O., Wolk, A., Bergstrom, R., Giovannucci, E., Lindgren, C., Baron, J. and Adami, H. O. (1996) Energy, nutrient intake and prostate cancer risk: a population-based case-control study in Sweden, *Int J Cancer*, **68**, 716-22.
- Aoki, H., Furuya, Y., Endo, Y. and Fujimoto, K. (2003) Effect of γ -Aminobutyric Acid-enriched Tempeh-like Fermented Soybean (GABA-Tempeh) on the Blood Pressure of Spontaneously Hypertensive Rats, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **67**, 1806-1808.
- Appel, M. J., van Veen, H. A., Vietsch, H., Salaheddine, M., Nuijens, J. H., Ziere, B. and de Loos, F. (2006) Sub-chronic (13-week) oral toxicity study in rats with recombinant human lactoferrin produced in the milk of transgenic cows, *Food Chem Toxicol*, **44**, 964-73.
- Arvouet-Grand, A., Lejeune, B., Bastide, P., Pourrat, A., Privat, A. M. and Legret, P. (1993) [Propolis extract. I. Acute toxicity and determination of acute primary cutaneous irritation index], *J Pharm Belg*, **48**, 165-70.
- Astorg, P., Arnault, N., Czernichow, S., Noisette, N., Galan, P. and Hercberg, S. (2004) Dietary intakes and food sources of n-6 and n-3 PUFA in French adult men and women, *Lipids*, **39**, 527-35.
- Astorg, P., Bertrais, S., Laporte, F., Arnault, N., Estaquio, C., Galan, P., Favier, A. and Hercberg, S. (2007) Plasma n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids as biomarkers of their dietary intakes: a cross-sectional study within a cohort of middle-aged French men and women, *Eur J Clin Nutr*.
- Atlante, A., Calissano, P., Bobba, A., Giannattasio, S., Marra, E. and Passarella, S. (2001) Glutamate neurotoxicity, oxidative stress and mitochondria, *FEBS Lett*, **497**, 1-5.
- Ausar, S. F., Morcillo, M., Leon, A. E., Ribotta, P. D., Masih, R., Vilaro Mainero, M., Amigone, J. L., Rubin, G., Lescano, C., Castagna, L. F., Beltramo, D. M., Diaz, G. and Bianco, I. D. (2003) Improvement of HDL- and LDL-cholesterol levels in diabetic subjects by feeding bread containing chitosan, *J Med Food*, **6**, 397-9.
- Bagheri, S. and Gueguen, L. (1985) Effect of wheat bran and pectin on the absorption and retention of phosphorus, calcium, magnesium and zinc by the growing pig, *Reprod Nutr Dev*, **25**, 705-16.
- Bain, M. A., Fornasini, G. and Evans, A. M. (2005) Trimethylamine: metabolic, pharmacokinetic and safety aspects, *Curr Drug Metab*, **6**, 227-40.
- Balsom, P. D., Harridge, S. D., Soderlund, K., Sjodin, B. and Ekblom, B. (1993) Creatine supplementation per se does not enhance endurance exercise performance, *Acta Physiol Scand*, **149**, 521-3.
- Bana, G., Jamard, B., Verrouil, E. and Mazieres, B. (2006) Chondroitin sulfate in the management of hip and knee osteoarthritis: an overview, *Adv Pharmacol*, **53**, 507-22.
- Bankova, V. (2005) Recent trends and important developments in propolis research, *Evid Based Complement Alternat Med*, **2**, 29-32.
- Barroso Aranda, J., Contreras, F., Bagchi, D. and Preuss, H. G. (2002) Efficacy of a novel chitosan formulation on fecal fat excretion: a double-blind, crossover, placebo-controlled study, *J Med*, **33**, 209-25.
- Barthel, T., Mechau, D., Wehr, T., Schnittker, R., Liesen, H. and Weiss, M. (2001) Readiness potential in different states of physical activation and after ingestion of taurine and/or caffeine containing drinks, *Amino Acids*, **20**, 63-73.
- Bech, B. H., Nohr, E. A., Vaeth, M., Henriksen, T. B. and Olsen, J. (2005) Coffee and fetal death: a cohort study with prospective data, *Am J Epidemiol*, **162**, 983-90.
- Becque, M. D., Lochmann, J. D. and Melrose, D. R. (2000) Effects of oral creatine supplementation on muscular strength and body composition, *Med Sci Sports Exerc*, **32**, 654-8.
- Bellegrandi, S., D'Offizi, G., Ansotegui, I. J., Ferrara, R., Scala, E. and Paganelli, R. (1996) Propolis allergy in an HIV-positive patient, *J Am Acad Dermatol*, **35**, 644.
- Bendich, A. (1988) The safety of beta-carotene, *Nutr Cancer*, **11**, 207-14.
- Beyer-Mears, A., Bucci, F. A., Jr., Del Val, M. and Cruz, E. (1989) Dietary myo-inositol effect on sugar cataractogenesis, *Pharmacology*, **39**, 59-68.
- Bhagavan, H. N. and Chopra, R. K. (2006) Coenzyme Q10: absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics, *Free Radic Res*, **40**, 445-53.

- Bidoli, E., Talamini, R., Bosetti, C., Negri, E., Maruzzi, D., Montella, M., Franceschi, S. and La Vecchia, C. (2005) Macronutrients, fatty acids, cholesterol and prostate cancer risk, *Ann Oncol*, **16**, 152-157.
- Bigal, M. E., Sheftell, F. D., Rapoport, A. M., Tepper, S. J. and Lipton, R. B. (2002) Chronic daily headache: identification of factors associated with induction and transformation, *Headache*, **42**, 575-81.
- Bilton, R., Gerber, M., Grolier, P., Leoni, C. (2001) The White Book on Antioxidants in Tomatoes and Tomato Products and Their Health Benefits: Role and Control of Antioxidants in the Tomato Processing Industry, Fair CT-97-3233.
- Birch, R., Noble, D. and Greenhaff, P. L. (1994) The influence of dietary creatine supplementation on performance during repeated bouts of maximal isokinetic cycling in man, *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, **69**, 268-76.
- Bizzarini, E. and De Angelis, L. (2004) Is the use of oral creatine supplementation safe?, *J Sports Med Phys Fitness*, **44**, 411-6.
- Bkaily, G., Jaalouk, D., Sader, S., Shbaklo, H., Pothier, P., Jacques, D., D'Orleans-Juste, P., Cragoe, E. J., Jr. and Bose, R. (1998) Taurine indirectly increases [Ca]²⁺ by inducing Ca²⁺ influx through the Na⁽⁺⁾-Ca²⁺ exchanger, *Mol Cell Biochem*, **188**, 187-97.
- Blardi, P., De Lalla, A., Volpi, L. and Di Perri, T. (1999) Stimulation of endogenous adenosine release by oral administration of quercetin and resveratrol in man, *Drugs Exp Clin Res*, **25**, 105-10.
- Bloomer, R. J., Fry, A., Schilling, B., Chiu, L., Hori, N. and Weiss, L. (2005) Astaxanthin supplementation does not attenuate muscle injury following eccentric exercise in resistance-trained men, *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, **15**, 401-12.
- Bokura, H. and Kobayashi, S. (2003) Chitosan decreases total cholesterol in women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Eur J Clin Nutr*, **57**, 721-5.
- Boll, M., Foltz, M., Rubio-Aliaga, I., Kottra, G. and Daniel, H. (2002) Functional characterization of two novel mammalian electrogenic proton-dependent amino acid cotransporters, *J Biol Chem*, **277**, 22966-73.
- Borel, P. (2003) Factors affecting intestinal absorption of highly lipophilic food microconstituents (fat-soluble vitamins, carotenoids and phytoosterols), *Clin Chem Lab Med*, **41**, 979-94.
- Bosscher, D., Van Caillie-Bertrand, M., Van Cauwenbergh, R. and Deelstra, H. (2003) Availabilities of calcium, iron, and zinc from dairy infant formulas is affected by soluble dietary fibers and modified starch fractions, *Nutrition*, **19**, 641-5.
- Bougnoux, P. and Chajes, V. (2003) Alpha-linolenic acid and cancer. In *Flaxseed in human nutrition, 2nd Ed*(Eds, Thompson, L. and Cunnane, S.) AOCS Press, pp. 234-244.
- Bougnoux, P., Corpet, D. and Gerber, M. (1996) Acides gras alimentaires et cancérogenèse. In *Alimentation et cancer, évaluation des données scientifiques*(Eds, Riboli, E., Declôitre, F. and Collet-Ribbing, C.) Lavoisier TEC & DOC, pp. 281-314.
- Bouhnik, Y., Achour, L., Paineau, D., Riottot, M., Attar, A. and Bornet, F. (2007) Four-week short chain fructo-oligosaccharides ingestion leads to increasing fecal bifidobacteria and cholesterol excretion in healthy elderly volunteers, *Nutr J*, **6**, 42.
- Boutron-Ruault, M. C., Marteau, P., Lavergne-Slove, A., Myara, A., Gerhardt, M. F., Franchisseur, C. and Bornet, F. (2005) Effects of a 3-mo consumption of short-chain fructo-oligosaccharides on parameters of colorectal carcinogenesis in patients with or without small or large colorectal adenomas, *Nutr Cancer*, **53**, 160-8.
- Boyle, S. P., Dobson, V. L., Duthie, S. J., Hinselwood, D. C., Kyle, J. A. and Collins, A. R. (2000) Bioavailability and efficiency of rutin as an antioxidant: a human supplementation study, *Eur J Clin Nutr*, **54**, 774-82.
- Braham, R., Dawson, B. and Goodman, C. (2003) The effect of glucosamine supplementation on people experiencing regular knee pain, *Br J Sports Med*, **37**, 45-9; discussion 49.
- Brass, E. P. (2000) Supplemental carnitine and exercise, *Am J Clin Nutr*, **72**, 618S-23S.
- Brass, E. P. (2004) Carnitine and sports medicine: use or abuse?, *Ann N Y Acad Sci*, **1033**, 67-78.
- Briet, F., Achour, L., Flourie, B., Beaugerie, L., Pellier, P., Franchisseur, C., Bornet, F. and Rambaud, J. C. (1995) Symptomatic response to varying levels of fructo-oligosaccharides consumed occasionally or regularly, *Eur J Clin Nutr*, **49**, 501-7.

- Broderick, P. J., Benjamin, A. B. and Dennis, L. W. (2005) Caffeine and psychiatric medication interactions: a review, *J Okla State Med Assoc*, **98**, 380-4.
- Browne, M. L. (2006) Maternal exposure to caffeine and risk of congenital anomalies: a systematic review, *Epidemiology*, **17**, 324-31.
- Bruni, O., Ferri, R., Miano, S. and Verrillo, E. (2004) L -5-Hydroxytryptophan treatment of sleep terrors in children, *Eur J Pediatr*, **163**, 402-7.
- Buchman, A. L., O'Brien, W., Ou, C. N., Rognerud, C., Alvarez, M., Dennis, K. and Ahn, C. (1999) The effect of arginine or glycine supplementation on gastrointestinal function, muscle injury, serum amino acid concentrations and performance during a marathon run, *Int J Sports Med*, **20**, 315-21.
- Burdock, G. A. (1998) Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis), *Food Chem Toxicol*, **36**, 347-63.
- Butteroni, C., Afferni, C., Barletta, B., Iacovacci, P., Corinti, S., Brunetto, B., Tinghino, R., Ariano, R., Panzani, R. C., Pini, C. and Di Felice, G. (2005) Cloning and Expression of the Olea europaea allergen Ole e 5, the pollen Cu/Zn superoxide dismutase, *Int Arch Allergy Immunol*, **137**, 9-17.
- Calder, P. C. (1997) N-3 polyunsaturated fatty acids and immune cell function, *Adv Enzyme Regul*, **37**, 197-237.
- Calomme, M., Pieters, L., Vlietinck, A. and Vanden Berghe, D. (1996) Inhibition of bacterial mutagenesis by Citrus flavonoids, *Planta Med*, **62**, 222-6.
- Cangiano, C., Ceci, F., Cairella, M., Cascino, A., Del Ben, M., Laviano, A., Muscaritoli, M. and Rossi-Fanelli, F. (1991) Effects of 5-hydroxytryptophan on eating behavior and adherence to dietary prescriptions in obese adult subjects, *Adv Exp Med Biol*, **294**, 591-3.
- Cangiano, C., Ceci, F., Cascino, A., Del Ben, M., Laviano, A., Muscaritoli, M., Antonucci, F. and Rossi-Fanelli, F. (1992) Eating behavior and adherence to dietary prescriptions in obese adult subjects treated with 5-hydroxytryptophan, *Am J Clin Nutr*, **56**, 863-7.
- Carabin, I. G. and Flamm, W. G. (1999) Evaluation of Safety of Inulin and Oligofructose as Dietary Fiber, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **30**, 268-282.
- Carli, F., Chiellini, E. E., Bellich, B., Macchiavelli, S. and Cadelli, G. (2005) Ubidecarenone nanoemulsified composite systems, *Int J Pharm*, **291**, 113-8.
- Carriere, I., Delcourt, C., Lacroux, A. and Gerber, M. (2007) Nutrient intake in an elderly population in southern France (POLANUT): deficiency in some vitamins, minerals and omega-3 PUFA, *Int J Vitam Nutr Res*, **77**, 57-65.
- Caruso, I., Sarzi Puttini, P., Cazzola, M. and Azzolini, V. (1990) Double-blind study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome, *J Int Med Res*, **18**, 201-9.
- Casey, A., Constantin-Teodosiu, D., Howell, S., Hultman, E. and Greenhaff, P. L. (1996) Creatine ingestion favorably affects performance and muscle metabolism during maximal exercise in humans, *Am J Physiol*, **271**, E31-7.
- Castenmiller, J. J. and West, C. E. (1998) Bioavailability and bioconversion of carotenoids, *Annu Rev Nutr*, **18**, 19-38.
- Caughey, G. E., Mantzioris, E., Gibson, R. A., Cleland, L. G. and James, M. J. (1996) The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil, *Am J Clin Nutr*, **63**, 116-22.
- Causey, J. L., Feirtag, J.M., Gallaher, D.D., Tunglund, B.C., Slavin, J.L. (2000) Effect of dietary inulin on serum lipids, blood glucose and the gastrointestinal environment in hypercholesterolemic men, *Nutr. Rev*, **20**, 191-201.
- Cavagnini, F., Invitti, C., Pinto, M., Maraschini, C., Di Landro, A., Dubini, A. and Marelli, A. (1980) Effect of acute and repeated administration of gamma aminobutyric acid (GABA) on growth hormone and prolactin secretion in man, *Acta Endocrinol (Copenh)*, **93**, 149-54.
- Cavagnini, F., Pinto, M., Dubini, A., Invitti, C., Cappelletti, G. and Polli, E. E. (1982) Effects of gamma aminobutyric acid (GABA) and muscimol on endocrine pancreatic function in man, *Metabolism*, **31**, 73-7.

- Ceci, F., Cangiano, C., Cairella, M., Cascino, A., Del Ben, M., Muscaritoli, M., Sibilia, L. and Rossi Fanelli, F. (1989) The effects of oral 5-hydroxytryptophan administration on feeding behavior in obese adult female subjects, *J Neural Transm*, **76**, 109-17.
- Cerda, J. J., Normann, S. J., Sullivan, M. P., Burgin, C. W., Robbins, F. L., Vathada, S. and Leelachaikul, P. (1994) Inhibition of atherosclerosis by dietary pectin in microswine with sustained hypercholesterolemia, *Circulation*, **89**, 1247-53.
- Chavarro, J. E., Stampfer, M. J., Li, H., Campos, H., Kurth, T. and Ma, J. (2007) A Prospective Study of Polyunsaturated Fatty Acid Levels in Blood and Prostate Cancer Risk, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.
- Chen, L., Stacewicz-Sapuntzakis, M., Duncan, C., Sharifi, R., Ghosh, L., van Breemen, R., Ashton, D. and Bowen, P. E. (2001) Oxidative DNA damage in prostate cancer patients consuming tomato sauce-based entrees as a whole-food intervention, *J Natl Cancer Inst*, **93**, 1872-9.
- Cheng, J. B., Wang, J. Q., Bu, D. P., Liu, G. L., Zhang, C. G., Wei, H. Y., Zhou, L. Y. and Wang, J. Z. (2008) Factors affecting the lactoferrin concentration in bovine milk, *J Dairy Sci*, **91**, 970-6.
- Chiba, J., Nakano, N., Morooka, N., Nakazawa, S. and Watanabe, Y. (1972) Inhibitory effects of fusarenon-X, a sesqui-terpene mycotoxin, on lipid synthesis and phosphate uptake in *Tetrahymena pyriformis*, *Jpn J Med Sci Biol*, **25**, 291-6.
- Choi, D. W. and Rothman, S. M. (1990) The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death, *Annu Rev Neurosci*, **13**, 171-82.
- Cloarec, M., Caillard, P., Provost, J. C., Dever, J. M., Elbeze, Y. and Zamaria, N. (2007) GliSODin, a vegetal sod with gliadin, as preventative agent vs. atherosclerosis, as confirmed with carotid ultrasound-B imaging, *Allerg Immunol (Paris)*, **39**, 45-50.
- CMNR (2001) Caffeine for the sustainment of mental task performance: formulations for military operations, national Academic Press, Washington.
- Cnattingius, S., Signorello, L. B., Anneren, G., Clausson, B., Ekblom, A., Ljunger, E., Blot, W. J., McLaughlin, J. K., Petersson, G., Rane, A. and Granath, F. (2000) Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion, *N Engl J Med*, **343**, 1839-45.
- Coenen, T. M., Bertens, A. M., de Hoog, S. C. and Verspeek-Rip, C. M. (2000) Safety evaluation of a lactase enzyme preparation derived from *Kluyveromyces lactis*, *Food Chem Toxicol*, **38**, 671-7.
- Cohen, L. A., Choi, K., Weisburger, J. H. and Rose, D. P. (1986) Effect of varying proportions of dietary fat on the development of N-nitrosomethylurea-induced rat mammary tumors, *Anticancer Res*, **6**, 215-8.
- Colombani, P., Wenk, C., Kunz, I., Krahenbuhl, S., Kuhnt, M., Arnold, M., Frey-Rindova, P., Frey, W. and Langhans, W. (1996) Effects of L-carnitine supplementation on physical performance and energy metabolism of endurance-trained athletes: a double-blind crossover field study, *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, **73**, 434-9.
- Combe, N. and Boué, C. (2001) Apports alimentaires en acide linoléique et alpha-linolénique d'une population d'Aquitaine, *Oléagineux Corps Gras Lipides*, **8**, 118-121.
- Combris, P., Bertail, P., Boizot, C. (1998) La consommation alimentaire en 1995: distribution des quantités consommées à domicile.
- Cornelis, M. C. and El-Sohemy, A. (2007) Coffee, caffeine, and coronary heart disease, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, **10**, 745-51.
- Cornelis, M. C., El-Sohemy, A. and Campos, H. (2007) Genetic polymorphism of the adenosine A2A receptor is associated with habitual caffeine consumption, *Am J Clin Nutr*, **86**, 240-4.
- Cornelis, M. C., El-Sohemy, A., Kabagambe, E. K. and Campos, H. (2006) Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction, *Jama*, **295**, 1135-41.
- COT (2004) COT statement on tryptophan and the eosinophilia-myalgia syndrome. pp. 1-14
- Coudray, C., Demigne, C. and Rayssiguier, Y. (2003) Effects of dietary fibers on magnesium absorption in animals and humans, *J Nutr*, **133**, 1-4.
- Cremer, D. R., Rabeler, R., Roberts, A. and Lynch, B. (2006) Safety evaluation of [alpha]-lipoic acid (ALA), *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **46**, 29-41.

- Dalmeijer, G. W., Olthof, M. R., Verhoef, P., Bots, M. L. and van der Schouw, Y. T. (2007) Prospective study on dietary intakes of folate, betaine, and choline and cardiovascular disease risk in women, *Eur J Clin Nutr*.
- Daly, J. W. and Fredholm, B. B. (1998) Caffeine--an atypical drug of dependence, *Drug Alcohol Depend*, **51**, 199-206.
- Das, Y. T., Bagchi, M., Bagchi, D. and Preuss, H. G. (2004) Safety of 5-hydroxy-L-tryptophan, *Toxicol Lett*, **150**, 111-22.
- De Benedittis, G. and Massei, R. (1985) Serotonin precursors in chronic primary headache. A double-blind cross-over study with L-5-hydroxytryptophan vs. placebo, *J Neurosurg Sci*, **29**, 239-48.
- de Vries, J. H., Hollman, P. C., Meyboom, S., Buysman, M. N., Zock, P. L., van Staveren, W. A. and Katan, M. B. (1998) Plasma concentrations and urinary excretion of the antioxidant flavonols quercetin and kaempferol as biomarkers for dietary intake, *Am J Clin Nutr*, **68**, 60-5.
- Debbabi, H., Dubarry, M., Rautureau, M. and Tome, D. (1998) Bovine lactoferrin induces both mucosal and systemic immune response in mice, *J Dairy Res*, **65**, 283-93.
- Demark-Wahnefried, W., Price, D. T., Polascik, T. J., Robertson, C. N., Anderson, E. E., Paulson, D. F., Walther, P. J., Gannon, M. and Vollmer, R. T. (2001) Pilot study of dietary fat restriction and flaxseed supplementation in men with prostate cancer before surgery: exploring the effects on hormonal levels, prostate-specific antigen, and histopathologic features, *Urology*, **58**, 47-52.
- Dennis, L. K., Snetselaar, L. G., Smith, B. J., Stewart, R. E. and Robbins, M. E. (2004) Problems with the assessment of dietary fat in prostate cancer studies, *Am J Epidemiol*, **160**, 436-444.
- Deuchi, K., Kanauchi, O., Shizukuishi, M. and Kobayashi, E. (1995) Continuous and massive intake of chitosan affects mineral and fat-soluble vitamin status in rats fed on a high-fat diet, *Biosci Biotechnol Biochem*, **59**, 1211-6.
- Dews, P. B., O'Brien, C. P. and Bergman, J. (2002) Caffeine: behavioral effects of withdrawal and related issues, *Food Chem Toxicol*, **40**, 1257-61.
- Di Mario, F., Aragona, G., Dal Bo, N., Cavestro, G. M., Cavallaro, L., Iori, V., Comparato, G., Leandro, G., Pilotto, A. and Franze, A. (2003) Use of bovine lactoferrin for *Helicobacter pylori* eradication, *Dig Liver Dis*, **35**, 706-10.
- Dilger, R. N., Toue, S., Kimura, T., Sakai, R. and Baker, D. H. (2007) Excess dietary L-cysteine, but not L-cystine, is lethal for chicks but not for rats or pigs, *J Nutr*, **137**, 331-8.
- Duthie, G. G., Gardner, P. T. and Kyle, J. A. (2003) Plant polyphenols: are they the new magic bullet?, *Proc Nutr Soc*, **62**, 599-603.
- Dwivedi, C., Muller, L. A., Goetz-Parten, D. E., Kasperson, K. and Mistry, V. V. (2003) Chemopreventive effects of dietary mustard oil on colon tumor development, *Cancer Lett*, **196**, 29-34.
- Dwivedi, C., Natarajan, K. and Matthees, D. P. (2005) Chemopreventive effects of dietary flaxseed oil on colon tumor development, *Nutr Cancer*, **51**, 52-8.
- Dyer, A. R., Burdock, G. A., Carabin, I. G., Haas, M. C., Boyce, J., Alsaker, R. and Read, L. C. (2008) In vitro and in vivo safety studies of a proprietary whey extract, *Food Chem Toxicol*, **46**, 1659-65.
- Earnest, C. P., Snell, P. G., Rodriguez, R., Almada, A. L. and Mitchell, T. L. (1995) The effect of creatine monohydrate ingestion on anaerobic power indices, muscular strength and body composition, *Acta Physiol Scand*, **153**, 207-9.
- Edmunds, J. W., Jayapalan, S., DiMarco, N. M., Saboorian, M. H. and Aukema, H. M. (2001) Creatine supplementation increases renal disease progression in Han:SPRD-cy rats, *Am J Kidney Dis*, **37**, 73-78.
- Edwards, R. L., Lyon, T., Litwin, S. E., Rabovsky, A., Symons, J. D. and Jalili, T. (2007) Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects, *J Nutr*, **137**, 2405-11.
- EFSA (2003) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavouring Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to L-Carnitine-L-Tartrate for use in foods for particular nutritional uses, *The EFSA journal*, **19**, 1-13.

- EFSA (2004) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavouring Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Creatine monohydrate for use in foods for particular nutritional uses, *The EFSA Journal*, **36**, 1-6.
- EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to an application concerning the use of betaine as a novel food in the EU., *EFSA journal*, **191**, 1-17
[http://www.efsa.europa.eu/EFSA/Scientific Opinion/opiniononbetaine1,2.pdf](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/Scientific%20Opinion/opiniononbetaine1,2.pdf).
- EFSA (2007) Safety and efficacy of CAROPHYLL^(r) Staty-Pink (astaxanthin dimethyldisuccinate) as feed additive for salmon and trout., *The EFSA Journal*, **574**, 1-25
[http://www.efsa.europa.eu/EFSA/Scientific Opinion/feedap_op_ej574 carophyll slm tt en_0.pdf](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/Scientific%20Opinion/feedap_op_ej574_carophyll_slm_tt_en_0.pdf).
- Eklblom, A., Hansson, P. and Thomsson, M. (1991) L-tryptophan supplementation does not affect postoperative pain intensity or consumption of analgesics, *Pain*, **44**, 249-54.
- Enna, S. J. and Bowery, N. G. (2004) GABAB receptor alterations as indicators of physiological and pharmacological function, *Biochemical Pharmacology*, **68**, 1541-1548.
- Estensen, R. D., Jordan, M. M., Wiedmann, T. S., Galbraith, A. R., Steele, V. E. and Wattenberg, L. W. (2004) Effect of chemopreventive agents on separate stages of progression of benzo[alpha]pyrene induced lung tumors in A/J mice, *Carcinogenesis*, **25**, 197-201.
- Etzel, K. R., Stockstill, J. W., Rugh, J. D. and Fisher, J. G. (1991) Tryptophan supplementation for nocturnal bruxism: report of negative results, *J Craniomandib Disord*, **5**, 115-20.
- Evans, W. C. (1996) Trease and Evan's pharmacognosy, (Eds, Saunders, W.) The Alden Press, Oxford. pp. 584.
- Everett, S. A., Dennis, M. F., Patel, K. B., Maddix, S., Kundu, S. C. and Willson, R. L. (1996) Scavenging of nitrogen dioxide, thyl, and sulfonyl free radicals by the nutritional antioxidant beta-carotene, *J Biol Chem*, **271**, 3988-94.
- FDA (1994) FDA Enforcement Report, October 19th,
<http://www.fda.gov/bbs/topics/ENFORCE/ENF00343.html>.
- FDA (2001a), <http://www.cfsan.fda.gov/~rdb/opa-g067.html>.
- FDA (2001b), <http://www.cfsan.fda.gov/~rdb/opa-g077.html>.
- FDA (2004), <http://www.cfsan.fda.gov/~rdb/opag130a.html>.
- Febbraio, M. A., Flanagan, T. R., Snow, R. J., Zhao, S. and Carey, M. F. (1995) Effect of creatine supplementation on intramuscular TCr, metabolism and performance during intermittent, supramaximal exercise in humans, *Acta Physiol Scand*, **155**, 387-95.
- Finnegan, Y. E., Minihane, A. M., Leigh-Firbank, E. C., Kew, S., Meijer, G. W., Muggli, R., Calder, P. C. and Williams, C. M. (2003) Plant- and marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids have differential effects on fasting and postprandial blood lipid concentrations and on the susceptibility of LDL to oxidative modification in moderately hyperlipidemic subjects, *Am J Clin Nutr*, **77**, 783-95.
- Fischer, R., Debbabi, H., Dubarry, M., Boyaka, P. and Tome, D. (2006) Regulation of physiological and pathological Th1 and Th2 responses by lactoferrin, *Biochem Cell Biol*, **84**, 303-11.
- FNB/IOM (2002) Protein and amino acids. In *Dietary reference intakes for energy, carbohydrates, fiber, fat, protein and amino acids (macronutrients)*(Ed, FNB/IOM) The National Academies Press, Washington D.C., pp. 1-143.
- Foster, B. C., Griffiths, J., Rotstein, J. and Ernst, E. (2007) Symposium international de Santé Canada sur les interactions entre les médicaments, les aliments et les produits de santé naturels. pp. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/pubs/interaction_symposium_rop_crd_vf_f.pdf
- Franck, P., Moneret-Vautrin, D. A., Morisset, M., Kanny, G., Megret-Gabeaux, M. L. and Olivier, J. L. (2005) Anaphylactic reaction to inulin: first identification of specific IgEs to an inulin protein compound, *Int Arch Allergy Immunol*, **136**, 155-8.
- Frary, C. D., Johnson, R. K. and Wang, M. Q. (2005) Food sources and intakes of caffeine in the diets of persons in the United States, *J Am Diet Assoc*, **105**, 110-3.
- Friedman, C. A., McVey, J., Borne, M. J., James, M., May, W. L., Temple, D. M., Robbins, K. K., Miller, C. J. and Rawson, J. E. (2000) Relationship between serum inositol concentration

- and development of retinopathy of prematurity: a prospective study, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, **37**, 79-86.
- FSA (1995) UK Food Standards Agency, maff uk-analysis of bee products for heavy metals Food Surveillance, Information Sheet, Number 53. pp. <http://archive.food.gov.uk/maff/archive/food/infosheet/1995/no53/53bee.htm>
- Furman, B. L. and Wilson, G. A. (1980) Further studies on the effects of 5-hydroxytryptophan on plasma glucose and insulin in the mouse, *Diabetologia*, **19**, 386-90.
- Furukawa, N., Miyamura, N., Nishida, K., Motoshima, H., Taketa, K. and Araki, E. (2007) Possible relevance of alpha lipoic acid contained in a health supplement in a case of insulin autoimmune syndrome, *Diabetes Res Clin Pract*, **75**, 366-7.
- Galarreta, M., Bustamante, J., del Rio, R. M. and Solis, J. M. (1996) A new neuromodulatory action of taurine: long-lasting increase of synaptic potentials, *Adv Exp Med Biol*, **403**, 463-71.
- Gannon, M. C., Nuttall, J. A. and Nuttall, F. Q. (2002) The metabolic response to ingested glycine, *Am J Clin Nutr*, **76**, 1302-7.
- Gardana, C., Simonetti, P., Berti, C. and Pietta, P. (2007) Evaluation of propolis polyphenols absorption in humans by liquid chromatography/tandem mass spectrometry, *Rapid Commun Mass Spectrom*, **21**, 3849-54.
- Gay-Crosier, F., Schreiber, G. and Hauser, C. (2000) Anaphylaxis from inulin in vegetables and processed food, *N Engl J Med*, **342**, 1372.
- Gazit, V., Ben-Abraham, R., Coleman, R., Weizman, A. and Katz, Y. (2004) Cysteine-induced hypoglycemic brain damage: an alternative mechanism to excitotoxicity, *Amino Acids*, **26**, 163-8.
- Ghisalberti, E. L. (1979) Propolis: a review., *Bee World*, **60**, 59-84.
- Gibson, G. R., Beatty, E. R., Wang, X. and Cummings, J. H. (1995) Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin, *Gastroenterology*, **108**, 975-82.
- Gijsman, H. J., van Gerven, J. M., de Kam, M. L., Schoemaker, R. C., Pieters, M. S., Weemaes, M., de Rijk, R., van der Post, J. and Cohen, A. F. (2002) Placebo-controlled comparison of three dose-regimens of 5-hydroxytryptophan challenge test in healthy volunteers, *J Clin Psychopharmacol*, **22**, 183-9.
- Gilbert, S. G., Rice, D. C., Reuhl, K. R. and Stavric, B. (1988) Adverse pregnancy outcome in the monkey (*Macaca fascicularis*) after chronic caffeine exposure, *J Pharmacol Exp Ther*, **245**, 1048-53.
- Giovannucci, E., Liu, Y., Platz, E. A., Stampfer, M. J. and Willett, W. C. (2007) Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study, *Int J Cancer*.
- Giovannucci, E., Rimm, E. B., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Ascherio, A., Chute, C. C. and Willett, W. C. (1993) A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer, *J Natl Cancer Inst*, **85**, 1571-1579.
- Giri, S. N. and Misra, H. P. (1984) Fate of superoxide dismutase in mice following oral route of administration, *Med Biol*, **62**, 285-9.
- Goldbloom, D. S., Garfinkel, P. E., Katz, R. and Brown, G. M. (1996) The hormonal response to intravenous 5-hydroxytryptophan in bulimia nervosa, *J Psychosom Res*, **40**, 289-97.
- Gosnay, S. L., Bishop, J. A., New, S. A., Catterick, J. and Clifford, M. N. (2002) Estimation of the mean intakes of fourteen classes of dietary phenolics in a population of young British women aged 20-30 years, *Proc Nutr Soc*, **61**, 125A.
- Granado, F., Olmedilla, B., Gil-Martinez, E. and Blanco, I. (1998) Lutein ester in serum after lutein supplementation in human subjects, *Br J Nutr*, **80**, 445-9.
- Greenhaff, P. L., Casey, A., Short, A. H., Harris, R., Soderlund, K. and Hultman, E. (1993) Influence of oral creatine supplementation of muscle torque during repeated bouts of maximal voluntary exercise in man, *Clin Sci (Lond)*, **84**, 565-71.
- Greenwood, M., Kreider, R. B., Greenwood, L. and Byars, A. (2003) Cramping and Injury Incidence in Collegiate Football Players Are Reduced by Creatine Supplementation, *J Athl Train*, **38**, 216-219.

- Greenwood, M. H., Lader, M. H., Kantamneni, B. D. and Curzon, G. (1975) The acute effects of oral (–)-tryptophan in human subjects, *Br J Clin Pharmacol*, **2**, 165-72.
- Grimm, V. E. and Frieder, B. (1988) Prenatal caffeine causes long lasting behavioral and neurochemical changes, *Int J Neurosci*, **41**, 15-28.
- Gross, B., Ronen, N., Honigman, S. and Livne, E. (1999) Tryptophan toxicity--time and dose response in rats, *Adv Exp Med Biol*, **467**, 507-16.
- Grosso, L. M. and Bracken, M. B. (2005) Caffeine metabolism, genetics, and perinatal outcomes: a review of exposure assessment considerations during pregnancy, *Ann Epidemiol*, **15**, 460-6.
- Grote, W., Schulz, L. C., Drommer, W., Uberschar, S. and Schafer, E. A. (1977) [Test of combination of the agents coumarin and troxerutin for embryotoxic and teratogenic side-effects in Gottingen miniature pigs (author's transl)], *Arzneimittelforschung*, **27**, 613-7.
- Guerin, M., Huntley, M. E. and Olaizola, M. (2003) Haematococcus astaxanthin: applications for human health and nutrition, *Trends Biotechnol*, **21**, 210-6.
- Guha, S., Pal, S. K., Chatterjee, N., Sarkar, G., Pal, S., Basu, A. K. and Banerjee, R. (2005) Effect of chitosan on lipid levels when administered concurrently with atorvastatin--a placebo controlled study, *J Indian Med Assoc*, **103**, 418, 420.
- Guttenplan, J. B., Chen, M., Kosinska, W., Thompson, S., Zhao, Z. and Cohen, L. A. (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.
- Gwaltney-Brant, S. M., Albrechtsen, J. C. and Khan, S. A. (2000) 5-Hydroxytryptophan toxicosis in dogs: 21 cases (1989-1999), *J Am Vet Med Assoc*, **216**, 1937-40.
- Hagen, T. M., Wierzbicka, G. T., Sillau, A. H., Bowman, B. B. and Jones, D. P. (1990) Bioavailability of dietary glutathione: effect on plasma concentration, *Am J Physiol*, **259**, G524-9.
- Hall, M. N., Campos, H., Li, H., Sesso, H. D., Stampfer, M. J., Willett, W. C. and Ma, J. (2007) Blood levels of long-chain polyunsaturated fatty acids, aspirin, and the risk of colorectal cancer, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **16**, 314-321.
- Hansen, S. H. (2001) The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications, *Diabetes Metab Res Rev*, **17**, 330-46.
- Harvei, S., Bjerve, K. S., Tretli, S., Jellum, E., Robsahm, T. E. and Vatten, L. (1997) Prediagnostic level of fatty acids in serum phospholipids: omega-3 and omega-6 fatty acids and the risk of prostate cancer, *Int J Cancer*, **71**, 545-551.
- Harwood, M., Danielewska-Nikiel, B., Borzelleca, J. F., Flamm, G. W., Williams, G. M. and Lines, T. C. (2007) A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties, *Food Chem Toxicol*, **45**, 2179-205.
- Hasumura, M., Yasuhara, K., Tamura, T., Imai, T., Mitsumori, K. and Hirose, M. (2004) Evaluation of the toxicity of enzymatically decomposed rutin with 13-weeks dietary administration to Wistar rats, *Food Chem Toxicol*, **42**, 439-44.
- Hathcock, J. N. and Shao, A. (2006a) Risk assessment for carnitine, *Regul Toxicol Pharmacol*, **46**, 23-8.
- Hathcock, J. N. and Shao, A. (2006b) Risk assessment for coenzyme Q10 (Ubiquinone), *Regul Toxicol Pharmacol*, **45**, 282-8.
- Hathcock, J. N. and Shao, A. (2007) Risk assessment for glucosamine and chondroitin sulfate, *Regul Toxicol Pharmacol*, **47**, 78-83.
- Hausen, B. M., Wollenweber, E., Senff, H. and Post, B. (1987) Propolis allergy. (I). Origin, properties, usage and literature review, *Contact Dermatitis*, **17**, 163-70.
- Havsteen, B. H. (2002) The biochemistry and medical significance of the flavonoids, *Pharmacol Ther*, **96**, 67-202.
- Hawkins, R. A., O'Kane, R. L., Simpson, I. A. and Vina, J. R. (2006) Structure of the Blood-Brain Barrier and Its Role in the Transport of Amino Acids, *J. Nutr.*, **136**, 218S-226.
- Hedelin, M., Chang, E. T., Wiklund, F., Bellocco, R., Klint, A., Adolfsson, J., Shahedi, K., Xu, J., Adami, H. O., Gronberg, H. and Balter, K. A. (2007) Association of frequent consumption of

- fatty fish with prostate cancer risk is modified by COX-2 polymorphism, *Int J Cancer*, **120**, 398-405.
- Heller-Stilb, B., van Roeyen, C., Rascher, K., Hartwig, H. G., Huth, A., Seeliger, M. W., Warskulat, U. and Haussinger, D. (2002) Disruption of the taurine transporter gene (*taut*) leads to retinal degeneration in mice, *Faseb J*, **16**, 231-3.
- Hercberg, S. (2005) Communication personnelle.
- Heresco-Levy, U., Ermilov, M., Lichtenberg, P., Bar, G. and Javitt, D. C. (2004) High-dose glycine added to olanzapine and risperidone for the treatment of schizophrenia, *Biological Psychiatry*, **55**, 165-171.
- Heresco-Levy, U., Javitt, D. C., Ermilov, M., Mordel, C., Silipo, G. and Lichtenstein, M. (1999) Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia, *Arch Gen Psychiatry*, **56**, 29-36.
- Hering-Hanit, R. and Gadoth, N. (2003) Caffeine-induced headache in children and adolescents, *Cephalalgia*, **23**, 332-5.
- Higdon, J. V. and Frei, B. (2006) Coffee and health: a review of recent human research, *Crit Rev Food Sci Nutr*, **46**, 101-23.
- Hodge, A. M., English, D. R., McCredie, M. R., Severi, G., Boyle, P., Hopper, J. L. and Giles, G. G. (2004) Foods, nutrients and prostate cancer, *Cancer Causes Control*, **15**, 11-20.
- Hollands, I., Vidal, A., Gra, B. and Sotolongo, M. (1991) Evaluation of the subchronic toxicity of Cuban propolis., *Rev. Cubana Cienc. Vet.*, **22**, 91-100.
- Hollman, P. C., de Vries, J. H., van Leeuwen, S. D., Mengelers, M. J. and Katan, M. B. (1995) Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers, *Am J Clin Nutr*, **62**, 1276-82.
- Hollman, P. C. and Katan, M. B. (1999) Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability, *Food Chem Toxicol*, **37**, 937-42.
- Hollman, P. C., van Trijp, J. M., Buysman, M. N., van der Gaag, M. S., Mengelers, M. J., de Vries, J. H. and Katan, M. B. (1997) Relative bioavailability of the antioxidant flavonoid quercetin from various foods in man, *FEBS Lett*, **418**, 152-6.
- Honda, K., Tominaga, S., Oshikata, T., Kamiya, K., Hamamura, M., Kawasaki, T. and Wakigawa, K. (2007) Thirteen-week repeated dose oral toxicity study of coenzyme Q10 in rats, *J Toxicol Sci*, **32**, 437-48.
- Hughes, R. and Rowland, I. R. (2001) Stimulation of apoptosis by two prebiotic chicory fructans in the rat colon, *Carcinogenesis*, **22**, 43-47.
- Hussein, H. S., Flickinger, E. A. and Fahey, G. C., Jr. (1999) Petfood applications of inulin and oligofructose, *J Nutr*, **129**, 1454S-6S.
- IARC (1998) Carotenoids.
- Iglesias, M. T., Martin-Alvarez, P. J., Polo, M. C., deLorenzo, C., Gonzalez, M. and Pueyo, E. (2006) Changes in the Free Amino Acid Contents of Honeys During Storage at Ambient Temperature, *J. Agric. Food Chem.*, **54**, 9099-9104.
- Ikeda, K., Suzuki, Y. and Yoshimjura, I. (2005) Mutagenicity of coenzyme Q10, *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, **51**, 45-7.
- Incandela, L., Belcaro, G., Renton, S., DeSanctis, M. T., Cesarone, M. R., Bavera, P., Ippolito, E., Bucci, M., Griffin, M., Geroulakos, G., Dugall, M., Golden, G. and Acerbi, G. (2002) HR (Paroven, Venoruton; 0-(beta-hydroxyethyl)-rutosides) in venous hypertensive microangiopathy: a prospective, placebo-controlled, randomized trial, *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, **7 Suppl 1**, S7-S10.
- Inoue, K., Shirai, T., Ochiai, H., Kasao, M., Hayakawa, K., Kimura, M. and Sansawa, H. (2003) Blood-pressure-lowering effect of a novel fermented milk containing gamma-aminobutyric acid (GABA) in mild hypertensives, *Eur J Clin Nutr*, **57**, 490-5.
- IOM (2000) Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids, 325-382.
- Ishida, Y., Ohara, T., Okuno, Y., Ito, T., Hirota, Y., Furukawa, K., Sakaguchi, K., Ogawa, W. and Kasuga, M. (2007) Alpha-lipoic acid and insulin autoimmune syndrome, *Diabetes Care*, **30**, 2240-1.

- Ishii, K., Takamura, N., Shinohara, M., Wakui, N., Shin, H., Sumino, Y., Ohmoto, Y., Teraguchi, S. and Yamauchi, K. (2003) Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients treated with oral lactoferrin for 12 months, *Hepatol Res*, **25**, 226-233.
- Iwamoto, T., Hosoda, K., Hirano, R., Kurata, H., Matsumoto, A., Miki, W., Kamiyama, M., Itakura, H., Yamamoto, S. and Kondo, K. (2000) Inhibition of low-density lipoprotein oxidation by astaxanthin, *J Atheroscler Thromb*, **7**, 216-22.
- Jacobsen, F. M., Sack, D. A., Wehr, T. A., Rogers, S. and Rosenthal, N. E. (1987) Neuroendocrine response to 5-hydroxytryptophan in seasonal affective disorder, *Arch Gen Psychiatry*, **44**, 1086-91.
- Janaky, R., Varga, V., Hermann, A., Saransaari, P. and Oja, S. S. (2000) Mechanisms of L-cysteine neurotoxicity, *Neurochem Res*, **25**, 1397-405.
- Jasprica, I., Mornar, A., Debeljak, Z., Smolic-Bubalo, A., Medic-Saric, M., Mayer, L., Romcic, Z., Bucan, K., Balog, T., Sobocanec, S. and Sverko, V. (2007) In vivo study of propolis supplementation effects on antioxidative status and red blood cells, *J Ethnopharmacol*, **110**, 548-54.
- Javitt, D. C., Silipo, G., Cienfuegos, A., Shelley, A. M., Bark, N., Park, M., Lindenmayer, J. P., Suckow, R. and Zukin, S. R. (2001) Adjunctive high-dose glycine in the treatment of schizophrenia, *Int J Neuropsychopharmacol*, **4**, 385-91.
- Javitt, D. C., Zylberman, I., Zukin, S. R., Heresco-Levy, U. and Lindenmayer, J. P. (1994) Amelioration of negative symptoms in schizophrenia by glycine, *Am J Psychiatry*, **151**, 1234-6.
- Jenkins, M. Y., Mitchell, G. V. and Grundel, E. (2000) Natural tocopherols in a dietary supplement of lutein affect tissue distribution of tocopherols in young rats, *Nutr Cancer*, **37**, 207-14.
- Jones, H. E., Johnson, R. E., Bigelow, G. E., Silverman, K., Mudric, T. and Strain, E. C. (2004) Safety and efficacy of L-tryptophan and behavioral incentives for treatment of cocaine dependence: a randomized clinical trial, *Am J Addict*, **13**, 421-37.
- Jonker, D., Kuper, C. F., Fraile, N., Estrella, A. and Rodriguez Otero, C. (2003) Ninety-day oral toxicity study of lycopene from *Blakeslea trispora* in rats, *Regul Toxicol Pharmacol*, **37**, 396-406.
- Jung, W. K., Moon, S. H. and Kim, S. K. (2006) Effect of chitooligosaccharides on calcium bioavailability and bone strength in ovariectomized rats, *Life Sci*, **78**, 970-6.
- Kahn, R. S., Westenberg, H. G., Verhoeven, W. M., Gispen-de Wied, C. C. and Kamerbeek, W. D. (1987) Effect of a serotonin precursor and uptake inhibitor in anxiety disorders; a double-blind comparison of 5-hydroxytryptophan, clomipramine and placebo, *Int Clin Psychopharmacol*, **2**, 33-45.
- Kato, Y., Yagami, A. and Matsunaga, K. (2005) [A case of anaphylaxis caused by the health food chitosan], *Arerugi*, **54**, 1427-9.
- Kawaguchi, K., Mizuno, T., Aida, K. and Uchino, K. (1997) Hesperidin as an inhibitor of lipases from porcine pancreas and *Pseudomonas*, *Biosci Biotechnol Biochem*, **61**, 102-4.
- Kelley, D. S., Branch, L. B., Love, J. E., Taylor, P. C., Rivera, Y. M. and Iacono, J. M. (1991) Dietary alpha-linolenic acid and immunocompetence in humans, *Am J Clin Nutr*, **53**, 40-6.
- Kienzler, J. L., Sallin, D., Schifflers, M. H. and Ghika, A. (2002) Pharmacokinetics of mono-3'- and mono-4'-O-(beta-hydroxyethyl)-rutoside derivatives, after single doses of Venoruton powder in healthy volunteers, *Eur J Clin Pharmacol*, **58**, 395-402.
- Kiesewetter, H., Koscielny, J., Kalus, U., Vix, J. M., Peil, H., Petrini, O., van Toor, B. S. and de Mey, C. (2000) Efficacy of orally administered extract of red vine leaf AS 195 (*folia vitis viniferae*) in chronic venous insufficiency (stages I-II). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arzneimittelforschung*, **50**, 109-17.
- Kilbourne, E. M., Philen, R. M., Kamb, M. L. and Falk, H. (1996) Tryptophan produced by *Showa Denko* and epidemic eosinophilia-myalgia syndrome, *J Rheumatol Suppl*, **46**, 81-8; discussion 89-91.
- Kimira, M., Arai, Y., Shimoi, K. and Watanabe, S. (1998) Japanese intake of flavonoids and isoflavonoids from foods, *J Epidemiol*, **8**, 168-75.
- Kimura, Y., Kono, S., Toyomura, K., Nagano, J., Mizoue, T., Moore, M. A., Mibu, R., Tanaka, M., Kakeji, Y., Maehara, Y., Okamura, T., Ikejiri, K., Futami, K., Yasunami, Y., Maekawa, T.,

- Takenaka, K., Ichimiya, H. and Imaizumi, N. (2007) Meat, fish and fat intake in relation to subsite-specific risk of colorectal cancer: The Fukuoka Colorectal Cancer Study, *Cancer Sci*, **98**, 590-597.
- King, J. C., Jr., Cummings, G. E., Guo, N., Trivedi, L., Readmond, B. X., Keane, V., Feigelman, S. and de Waard, R. (2007) A double-blind, placebo-controlled, pilot study of bovine lactoferrin supplementation in bottle-fed infants, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, **44**, 245-51.
- Klarskov, K., Johnson, K. L., Benson, L. M., Cragun, J. D., Gleich, G. J., Wrona, M., Jiang, X. R., Dryhurst, G. and Naylor, S. (2003) Structural characterization of a case-implicated contaminant, "Peak X," in commercial preparations of 5-hydroxytryptophan, *J Rheumatol*, **30**, 89-95.
- Klarskov, K., Johnson, K. L., Benson, L. M., Gleich, G. J. and Naylor, S. (1999) Eosinophilia-myalgia syndrome case-associated contaminants in commercially available 5-hydroxytryptophan, *Adv Exp Med Biol*, **467**, 461-8.
- Kleessen, B., Sykura, B., Zunft, H. J. and Blaut, M. (1997) Effects of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity, and bowel habit in elderly constipated persons, *Am J Clin Nutr*, **65**, 1397-402.
- Knight, C. A., Knight, I., Mitchell, D. C. and Zepp, J. E. (2004) Beverage caffeine intake in US consumers and subpopulations of interest: estimates from the Share of Intake Panel survey, *Food Chem Toxicol*, **42**, 1923-30.
- Koh, W. P., Yuan, J. M., Van Den, B. D., Lee, H. P. and Yu, M. C. (2004) Interaction between cyclooxygenase-2 gene polymorphism and dietary n-6 polyunsaturated fatty acids on colon cancer risk: the Singapore Chinese Health Study, *Br J Cancer*, **90**, 1760-1764.
- Kojima, M., Wakai, K., Tokudome, S., Suzuki, K., Tamakoshi, K., Watanabe, Y., Kawado, M., Hashimoto, S., Hayakawa, N., Ozasa, K., Toyoshima, H., Suzuki, S., Ito, Y. and Tamakoshi, A. (2005) Serum levels of polyunsaturated fatty acids and risk of colorectal cancer: a prospective study, *Am J Epidemiol*, **161**, 462-471.
- Koopmans, S. J., Guzik, A. C., van der Meulen, J., Dekker, R., Kogut, J., Kerr, B. J. and Southern, L. L. (2006) Effects of supplemental L-tryptophan on serotonin, cortisol, intestinal integrity, and behavior in weanling piglets, *J Anim Sci*, **84**, 963-71.
- Koralek, D. O., Peters, U., Andriole, G., Reding, D., Kirsh, V., Subar, A., Schatzkin, A., Hayes, R. and Leitzmann, M. F. (2006) A prospective study of dietary alpha-linolenic acid and the risk of prostate cancer (United States), *Cancer Causes Control*, **17**, 783-791.
- Kraemer, W. J. and Volek, J. S. (1999) Creatine supplementation. Its role in human performance, *Clin Sports Med*, **18**, 651-66, ix.
- Kreider, R. B., Ferreira, M., Wilson, M., Grindstaff, P., Plisk, S., Reinardy, J., Cantler, E. and Almada, A. L. (1998) Effects of creatine supplementation on body composition, strength, and sprint performance, *Med Sci Sports Exerc*, **30**, 73-82.
- Kreider, R. B., Melton, C., Rasmussen, C. J., Greenwood, M., Lancaster, S., Cantler, E. C., Milnor, P. and Almada, A. L. (2003) Long-term creatine supplementation does not significantly affect clinical markers of health in athletes, *Mol Cell Biochem*, **244**, 95-104.
- Kruger, C. L., Murphy, M., DeFreitas, Z., Pfannkuch, F. and 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 Chem Toxicol*, **40**, 1535-49.
- Kruse, H. P., Kleessen, B. and Blaut, M. (1999) Effects of inulin on faecal bifidobacteria in human subjects, *Br J Nutr*, **82**, 375-82.
- Kuriki, K., Wakai, K., Hirose, K., Matsuo, K., Ito, H., Suzuki, T., Saito, T., Kanemitsu, Y., Hirai, T., Kato, T., Tatematsu, M. and Tajima, K. (2006) Risk of colorectal cancer is linked to erythrocyte compositions of fatty acids as biomarkers for dietary intakes of fish, fat, and fatty acids, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **15**, 1791-1798.
- Kutz, M. R. and Gunter, M. J. (2003) Creatine monohydrate supplementation on body weight and percent body fat, *J Strength Cond Res*, **17**, 817-21.
- Laaksonen, R., Riihimaki, A., Laitila, J., Martensson, K., Tikkanen, M. J. and Himberg, J. J. (1995) Serum and muscle tissue ubiquinone levels in healthy subjects, *J Lab Clin Med*, **125**, 517-21.

- Lado-Abeal, J., Grana, M., Rey, C. and Cabezas-Cerrato, J. (1998) L-5-hydroxytryptophan does not stimulate LH secretion directly from the pituitary in patients with gonadotrophin releasing hormone deficiency, *Clin Endocrinol (Oxf)*, **49**, 203-7.
- Laidlaw, S. A., Grosvenor, M. and Kopple, J. D. (1990) The taurine content of common foodstuffs, *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, **14**, 183-8.
- Laidlaw, S. A., Shultz, T. D., Cecchino, J. T. and Kopple, J. D. (1988) Plasma and urine taurine levels in vegans, *Am J Clin Nutr*, **47**, 660-3.
- Lam, S., McWilliams, A., LeRiche, J., MacAulay, C., Wattenberg, L. and Szabo, E. (2006) A phase I study of myo-inositol for lung cancer chemoprevention, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **15**, 1526-31.
- Lami, F., Callegari, C., Tatali, M., Graziano, L., Guidetti, C., Miglioli, M. and Barbara, L. (1988) Efficacy of addition of exogenous lactase to milk in adult lactase deficiency, *Am J Gastroenterol*, **83**, 1145-9.
- Le Borgne, F. and Demarquoy, J. (2003) Carnitine et performance physique, *Science & Sports*, **18**, 125-133.
- Le Marchand, L., Wilkens, L. R., Hankin, J. H., Kolonel, L. N. and Lyu, L. C. (1997) A case-control study of diet and colorectal cancer in a multiethnic population in Hawaii (United States): lipids and foods of animal origin, *Cancer Causes Control*, **8**, 637-648.
- Legrand, P., Bourre, J. M., Descops, B., Durand, G. and Renaud, S. (2001) Lipides. In *Apports Nutritionnels conseillés pour la population française* Editions Tec et Doc, Paris, pp. 63-82.
- Leitzmann, M. F., Stampfer, M. J., Michaud, D. S., Augustsson, K., Colditz, G. C., Willett, W. C. and Giovannucci, E. L. (2004) Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer, *Am J Clin Nutr*, **80**, 204-216.
- Li, H., Miyahara, T., Tezuka, Y., Watanabe, M., Nemoto, N., Seto, H. and Kadota, S. (1999) The effect of low molecular weight chitosan on bone resorption in vitro and in vivo, *Phytomedicine*, **6**, 305-10.
- Li, Y. Z., Kerr, B. J., Kidd, M. T. and Gonyou, H. W. (2006) Use of supplementary tryptophan to modify the behavior of pigs, *J Anim Sci*, **84**, 212-20.
- Liebler, D. C. (1993) Antioxidant reactions of carotenoids, *Ann N Y Acad Sci*, **691**, 20-31.
- Lima, L., Obregon, F., Cubillos, S., Fazzino, F. and Jaimes, I. (2001) Taurine as a micronutrient in development and regeneration of the central nervous system, *Nutr Neurosci*, **4**, 439-43.
- Lin, J., Zhang, S. M., Cook, N. R., Lee, I. M. and Buring, J. E. (2004) Dietary fat and fatty acids and risk of colorectal cancer in women, *Am J Epidemiol*, **160**, 1011-1022.
- Lindstrom, P. (1984) Kinetics of 5-hydroxytryptophan potentiation of glucose-induced insulin release, *Acta Endocrinol (Copenh)*, **106**, 248-53.
- Lindstrom, P. and Sehlin, J. (1983) Mechanisms underlying the effects of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptophan in pancreatic islets. A proposed role for L-aromatic amino acid decarboxylase, *Endocrinology*, **112**, 1524-9.
- Linseisen, J., Radtke, J. and Wolfram, G. (1997) [Flavonoid intake of adults in a Bavarian subgroup of the national food consumption survey], *Z Ernährungswiss*, **36**, 403-12.
- Lipkan, G. (1972) Acute toxicity of vitamin preparations in mice, *Fiziologicheskii Aktivnye Veshchestva*, **4**, 129-130.
- Liu, C., Russell, R. M., Smith, D. E., Bronson, R. T., Milbury, P. E., Furukawa, S., Wang, X. D. and Blumberg, J. B. (2004) The effect of dietary glutathione and coenzyme Q10 on the prevention and treatment of inflammatory bowel disease in mice, *Int J Vitam Nutr Res*, **74**, 74-85.
- Lowe, S. L., Yeo, K. P., Teng, L., Soon, D. K., Pan, A., Wise, S. D. and Peck, R. W. (2006) L-5-Hydroxytryptophan augments the neuroendocrine response to a SSRI, *Psychoneuroendocrinology*, **31**, 473-84.
- Luciana, M., Burgund, E. D., Berman, M. and Hanson, K. L. (2001) Effects of tryptophan loading on verbal, spatial and affective working memory functions in healthy adults, *J Psychopharmacol*, **15**, 219-30.

- Mac-Mary, S., Sainthillier, J. M., Courderotmasuyer, C., Creidi, P. and Humbert, P. (2007) Could a photobiological test be a suitable method to assess the anti-oxidant effect of a nutritional supplement Glisodin?, *Eur J Dermatol*, **17**, 254-5.
- Maganaris, C. N. and Maughan, R. J. (1998) Creatine supplementation enhances maximum voluntary isometric force and endurance capacity in resistance trained men, *Acta Physiol Scand*, **163**, 279-87.
- Malik, D. K., Baboota, S., Ahuja, A., Hasan, S. and Ali, J. (2007) Recent advances in protein and peptide drug delivery systems, *Curr Drug Deliv*, **4**, 141-51.
- Mannisto, S., Pietinen, P., Virtanen, M. J., Salminen, I., Albanes, D., Giovannucci, E. and Virtamo, J. (2003) Fatty acids and risk of prostate cancer in a nested case-control study in male smokers, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **12**, 1422-1428.
- Martin, T. G. (1996) Serotonin syndrome, *Ann Emerg Med*, **28**, 520-6.
- Marzin, D., Phi, H. V., Olivier, P. and Sauzies, J. (1987) Study of mutagenic activity of troxerutin, a flavonoid derivative, *Toxicol Lett*, **35**, 297-305.
- Matijasevich, A., Barros, F. C., Santos, I. S. and Yemini, A. (2006) Maternal caffeine consumption and fetal death: a case-control study in Uruguay, *Paediatr Perinat Epidemiol*, **20**, 100-9.
- Matsuoka, R., Uno, H., Tanaka, H., Kerr, C. S., Nakazawa, K. and Nadal-Ginard, B. (1987) Caffeine induces cardiac and other malformations in the rat, *Am J Med Genet Suppl*, **3**, 433-43.
- Matulka, R. A., Hood, A. M. and Griffiths, J. C. (2004) Safety evaluation of a natural tomato oleoresin extract derived from food-processing tomatoes, *Regul Toxicol Pharmacol*, **39**, 390-402.
- Mayne, S. T. (1996) Beta-carotene, carotenoids, and disease prevention in humans, *Faseb J*, **10**, 690-701.
- McAlindon, T. E., LaValley, M. P., Gulin, J. P. and Felson, D. T. (2000) Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis, *Jama*, **283**, 1469-75.
- McCann, S. E., Ambrosone, C. B., Moysich, K. B., Brasure, J., Marshall, J. R., Freudenheim, J. L., Wilkinson, G. S. and Graham, S. (2005) Intakes of selected nutrients, foods, and phytochemicals and prostate cancer risk in western New York, *Nutr Cancer*, **53**, 33-41.
- McClain, R., Bausch, J. (2003) Summary of safety studies conducted with synthetic lycopene, *Regul Toxicol Pharmacol*, **37**, 274-85.
- McCusker, R. R., Goldberger, B. A. and Cone, E. J. (2006) Caffeine content of energy drinks, carbonated sodas, and other beverages, *J Anal Toxicol*, **30**, 112-4.
- McGregor, D. O., Dellow, W. J., Robson, R. A., Lever, M., George, P. M. and Chambers, S. T. (2002) Betaine supplementation decreases post-methionine hyperhomocysteinemia in chronic renal failure, *Kidney Int*, **61**, 1040-6.
- Mégabarne, B. and Delahaye, A. (2003) Syndrome sérotoninergique et intoxication par les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). In *Encyclopédie Orphanet*(Ed, Baud, F.), pp. 1-9.
- Melzig, M. F., Loose, R. and Schonherr, G. (1997) Effect of flavonoids on daunomycin-induced toxicity in cultivated endothelial cells, *Pharmazie*, **52**, 793-6.
- Mercke Odeberg, J., Lignell, A., Pettersson, A. and Hoglund, P. (2003) Oral bioavailability of the antioxidant astaxanthin in humans is enhanced by incorporation of lipid based formulations, *Eur J Pharm Sci*, **19**, 299-304.
- Meyer, O. C. (1994) Safety and security of Daflon 500 mg in venous insufficiency and in hemorrhoidal disease, *Angiology*, **45**, 579-84.
- Meyer, P. D. (1999) A prebiotic ingredient with a heart, *Ingredients Health & Nutr.*, **2**, 26-27.
- Mhurchu, C. N., Dunshea-Mooij, C., Bennett, D. and Rodgers, A. (2005) Effect of chitosan on weight loss in overweight and obese individuals: a systematic review of randomized controlled trials, *Obes Rev*, **6**, 35-42.
- Mhurchu, C. N., Poppitt, S. D., McGill, A. T., Leahy, F. E., Bennett, D. A., Lin, R. B., Ormrod, D., Ward, L., Strik, C. and Rodgers, A. (2004) The effect of the dietary supplement, Chitosan,

- on body weight: a randomised controlled trial in 250 overweight and obese adults, *Int J Obes Relat Metab Disord*, **28**, 1149-56.
- Miller, E. E., Evans, A. E. and Cohn, M. (1993) Inhibition of rate of tumor growth by creatine and cyclocreatine, *Proc Natl Acad Sci U S A*, **90**, 3304-8.
- Mitsunaga, Y., Takanaga, H., Matsuo, H., Naito, M., Tsuruo, T., Ohtani, H. and Sawada, Y. (2000) Effect of bioflavonoids on vincristine transport across blood-brain barrier, *Eur J Pharmacol*, **395**, 193-201.
- Mohammadzadeh, M. A., Hossain-Akbar, M. and Ejtemaee-Mehr, S. (2007) Vascular lesions in intravascular drug abusers in Guilan, north of Iran, *Arch Iran Med*, **10**, 522-4.
- Montalto, M., Nucera, G., Santoro, L., Curigliano, V., Vastola, M., Covino, M., Cuoco, L., Manna, R., Gasbarrini, A. and Gasbarrini, G. (2005) Effect of exogenous beta-galactosidase in patients with lactose malabsorption and intolerance: a crossover double-blind placebo-controlled study, *Eur J Clin Nutr*, **59**, 489-93.
- Morikawa, T., Yasuno, R. and Wada, H. (2001) Do mammalian cells synthesize lipoic acid? Identification of a mouse cDNA encoding a lipoic acid synthase located in mitochondria, *FEBS Lett*, **498**, 16-21.
- Moskovitz, M., Curtis, C. and Gavalier, J. (1987) Does oral enzyme replacement therapy reverse intestinal lactose malabsorption?, *Am J Gastroenterol*, **82**, 632-5.
- Moskowitz, D. S., Pinard, G., Zuroff, D. C., Annable, L. and Young, S. N. (2001) The effect of tryptophan on social interaction in everyday life: a placebo-controlled study, *Neuropsychopharmacology*, **25**, 277-89.
- Mujika, I., Chatard, J. C., Lacoste, L., Barale, F. and Geysant, A. (1996) Creatine supplementation does not improve sprint performance in competitive swimmers, *Med Sci Sports Exerc*, **28**, 1435-41.
- Muniyappa, R., Karne, R. J., Hall, G., Crandon, S. K., Bronstein, J. A., Ver, M. R., Hortin, G. L. and Quon, M. J. (2006) Oral glucosamine for 6 weeks at standard doses does not cause or worsen insulin resistance or endothelial dysfunction in lean or obese subjects, *Diabetes*, **55**, 3142-50.
- Murphy, S. E., Longhitano, C., Ayres, R. E., Cowen, P. J. and Harmer, C. J. (2006) Tryptophan supplementation induces a positive bias in the processing of emotional material in healthy female volunteers, *Psychopharmacology (Berl)*, **187**, 121-30.
- Nakagawa, T., Yokozawa, T., Kim, H. J. and Shibahara, N. (2005) Protective effects of gamma-aminobutyric acid in rats with streptozotocin-induced diabetes, *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, **51**, 278-82.
- Nakamura, J., Koh, N., Sakakibara, F., Hamada, Y., Wakao, T., Sasaki, H., Mori, K., Nakashima, E., Naruse, K. and Hotta, N. (1997) Diabetic neuropathy in sucrose-fed Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats: effect of an aldose reductase inhibitor, TAT, *Life Sci*, **60**, 1847-57.
- Narisawa, T., Fukaura, Y., Yazawa, K., Ishikawa, C., Isoda, Y. and Nishizawa, Y. (1994) Colon cancer prevention with a small amount of dietary perilla oil high in alpha-linolenic acid in an animal model, *Cancer*, **73**, 2069-75.
- Narisawa, T., Takahashi, M., Kotanagi, H., Kusaka, H., Yamazaki, Y., Koyama, H., Fukaura, Y., Nishizawa, Y., Kotsugai, M., Isoda, Y. and et al. (1991) Inhibitory effect of dietary perilla oil rich in the n-3 polyunsaturated fatty acid alpha-linolenic acid on colon carcinogenesis in rats, *Jpn J Cancer Res*, **82**, 1089-96.
- Nawrot, P., Jordan, S., Eastwood, J., Rotstein, J., Hugenholtz, A. and Feeley, M. (2003) Effects of caffeine on human health, *Food Addit Contam*, **20**, 1-30.
- Nestel, P. J., Pomeroy, S. E., Sasahara, T., Yamashita, T., Liang, Y. L., Dart, A. M., Jennings, G. L., Abbey, M. and Cameron, J. D. (1997) Arterial compliance in obese subjects is improved with dietary plant n-3 fatty acid from flaxseed oil despite increased LDL oxidizability, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **17**, 1163-70.
- Nicolodi, M. and Sicuteri, F. (1999) L-5-hydroxytryptophan can prevent nociceptive disorders in man, *Adv Exp Med Biol*, **467**, 177-82.
- Nuku, K., Matsuoka, Y., Yamagishi, T., Miyawaki, H. and Sato, K. (2007) Safety assessment of PureSorb-Q40 in healthy subjects and serum coenzyme Q10 level in excessive dosing, *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, **53**, 198-206.

- Odland, L. M., MacDougall, J. D., Tarnopolsky, M. A., Elorriaga, A. and Borgmann, A. (1997) Effect of oral creatine supplementation on muscle [PCr] and short-term maximum power output, *Med Sci Sports Exerc*, **29**, 216-9.
- Ohira, Y. and Inoue, N. (1995) Effects of creatine and beta-guanidinopropionic acid on the growth of Ehrlich ascites tumor cells: i.p. injection and culture study, *Biochim Biophys Acta*, **1243**, 367-72.
- Okada, S., Tanaka, K., Sato, T., Ueno, H., Saito, S., Okusaka, T., Sato, K., Yamamoto, S. and Kakizoe, T. (2002) Dose-response trial of lactoferrin in patients with chronic hepatitis C, *Jpn J Cancer Res*, **93**, 1063-9.
- Okazaki, Y., Setoguchi, T. and Katayama, T. (2006) Effects of dietary myo-inositol, D-chiro-inositol and L-chiro-inositol on hepatic lipids with reference to the hepatic myo-inositol status in rats fed on 1,1,1-trichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl) ethane, *Biosci Biotechnol Biochem*, **70**, 2766-70.
- Olesen, M. and Gudmand-Hoyer, E. (2000) Efficacy, safety, and tolerability of fructooligosaccharides in the treatment of irritable bowel syndrome, *Am J Clin Nutr*, **72**, 1570-5.
- Olmedilla, B., Granado, F., Southon, S., Wright, A. J., Blanco, I., Gil-Martinez, E., van den Berg, H., Thurnham, D., Corridan, B., Chopra, M. and Hininger, I. (2002) A European multicentre, placebo-controlled supplementation study with alpha-tocopherol, carotene-rich palm oil, lutein or lycopene: analysis of serum responses, *Clin Sci (Lond)*, **102**, 447-56.
- Olthof, M. R., van Vliet, T., Verhoef, P., Zock, P. L. and Katan, M. B. (2005) Effect of homocysteine-lowering nutrients on blood lipids: results from four randomised, placebo-controlled studies in healthy humans, *PLoS Med*, **2**, e135.
- Omaye, S. T., Krinsky, N. I., Kagan, V. E., Mayne, S. T., Liebler, D. C. and Bidlack, W. R. (1997) beta-carotene: friend or foe?, *Fundam Appl Toxicol*, **40**, 163-74.
- Omenn, G. S., Goodman, G., Thornquist, M., Barnhart, S., Balmes, J., Cherniack, M., Cullen, M., Glass, A., Keogh, J., Liu, D., Meyskens, F., Jr., Perloff, M., Valanis, B. and Williams, J., Jr. (1996a) Chemoprevention of lung cancer: the beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) in high-risk smokers and asbestos-exposed workers, *IARC Sci Publ*, 67-85.
- Omenn, G. S., Goodman, G. E., Thornquist, M. D., Balmes, J., Cullen, M. R., Glass, A., Keogh, J. P., Meyskens, F. L., Jr., Valanis, B., Williams, J. H., Jr., Barnhart, S., Cherniack, M. G., Brodtkin, C. A. and Hammar, S. (1996b) Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial, *J Natl Cancer Inst*, **88**, 1550-9.
- O'Neill, M. E., Carroll, Y., Corridan, B., Olmedilla, B., Granado, F., Blanco, I., Van den Berg, H., Hininger, I., Rousell, A. M., Chopra, M., Southon, S. and Thurnham, D. I. (2001) A European carotenoid database to assess carotenoid intakes and its use in a five-country comparative study, *Br J Nutr*, **85**, 499-507.
- Paddon-Jones, D., Borsheim, E. and Wolfe, R. R. (2004) Potential ergogenic effects of arginine and creatine supplementation, *J Nutr*, **134**, 2888S-2894S; discussion 2895S.
- Paesano, R., Torcia, F., Berlutti, F., Pacifici, E., Ebano, V., Moscarini, M. and Valenti, P. (2006) Oral administration of lactoferrin increases hemoglobin and total serum iron in pregnant women, *Biochem Cell Biol*, **84**, 377-80.
- Palozza, P., Calviello, G. and Bartoli, G. M. (1995) Prooxidant activity of beta-carotene under 100% oxygen pressure in rat liver microsomes, *Free Radic Biol Med*, **19**, 887-92.
- Park, S. Y., Murphy, S. P., Wilkens, L. R., Henderson, B. E. and Kolonel, L. N. (2007) Fat and meat intake and prostate cancer risk: The multiethnic cohort study, *Int J Cancer*.
- Parodi, P. W. (2007) A role for milk proteins and their peptides in cancer prevention, *Curr Pharm Des*, **13**, 813-28.
- Parthimos, T., Tsopanakis, C., Angelogianni, P., Schulpis, K. H., Parthimos, N. and Tsakiris, S. (2007) L-cysteine supplementation prevents exercise-induced alterations in human erythrocyte membrane acetylcholinesterase and Na⁺,K⁺-ATPase activities, *Clin Chem Lab Med*, **45**, 67-72.

- Peeters, E., Driessen, B. and Geers, R. (2006) Influence of supplemental magnesium, tryptophan, vitamin C, vitamin E, and herbs on stress responses and pork quality, *J Anim Sci*, **84**, 1827-38.
- Petri, D. and Lundebye, A.-K. (2007) Tissue distribution of astaxanthin in rats following exposure to graded levels in the feed, *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, **145**, 202-209.
- Petruzzellis, V., Troccoli, T., Candiani, C., Guarisco, R., Lospalluti, M., Belcaro, G. and Dugall, M. (2002) Oxerutins (Venoruton): efficacy in chronic venous insufficiency--a double-blind, randomized, controlled study, *Angiology*, **53**, 257-63.
- Pietinen, P., Malila, N., Virtanen, M., Hartman, T. J., Tangrea, J. A., Albanes, D. and Virtamo, J. (1999) Diet and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men, *Cancer Causes Control*, **10**, 387-396.
- Pietinen, P., Rimm, E. B., Korhonen, P., Hartman, A. M., Willett, W. C., Albanes, D. and Virtamo, J. (1996) Intake of dietary fiber and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study, *Circulation*, **94**, 2720-7.
- Piller, N. B., Morgan, R. G. and Casley-Smith, J. R. (1988) A double-blind, cross-over trial of O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides (benzo-pyrone) in the treatment of lymphoedema of the arms and legs, *Br J Plast Surg*, **41**, 20-7.
- Pizzorno, J. and Murray, M. (1999) Textbook of natural medicine. 2nd Ed, Churchill Livingstone, New-York. pp. 1393.
- Poortmans, J. R. and Francaux, M. (1999) Long-term oral creatine supplementation does not impair renal function in healthy athletes, *Med Sci Sports Exerc*, **31**, 1108-10.
- Poortmans, J. R. and Francaux, M. (2000) Adverse effects of creatine supplementation: fact or fiction?, *Sports Med*, **30**, 155-70.
- Potkin, S. G., Jin, Y., Bunney, B. G., Costa, J. and Gulasekaram, B. (1999) Effect of clozapine and adjunctive high-dose glycine in treatment-resistant schizophrenia, *Am J Psychiatry*, **156**, 145-7.
- Prasad, P. D., Wang, H., Huang, W., Fei, Y. J., Leibach, F. H., Devoe, L. D. and Ganapathy, V. (1999) Molecular and functional characterization of the intestinal Na⁺-dependent multivitamin transporter, *Arch Biochem Biophys*, **366**, 95-106.
- Preuss-Ueberschar, C. and Ueberschar, S. (1988) [Light and electron microscopic studies on the dose and time dependency of the hepatotoxicity of benzopyrones], *Arzneimittelforschung*, **38**, 1318-26.
- Preuss-Ueberschar, C., Ueberschar, S. and Grote, W. (1984) [Reproduction toxicologic studies on rats following oral administration of benzopyrone preparations], *Arzneimittelforschung*, **34**, 1305-13.
- Pulsford, A. H., Heywood, R., Street, A. E. and Majeed, S. K. (1983) Toxicity of venalot (a mixture of coumarin and troxerutin) in the baboon, *Toxicol Lett*, **15**, 167-74.
- Radouco-Thomas, S., Grumbach, P., Nosal, G. and Garcin, F. (1965) [Toxicological study of some P factors], *Therapie*, **20**, 879-88.
- Radtke, J., Linseisen, J. and Wolfram, G. (2002) Fasting plasma concentrations of selected flavonoids as markers of their ordinary dietary intake, *Eur J Nutr*, **41**, 203-9.
- Ramirez, F. C., Lee, K. and Graham, D. Y. (1994) All lactase preparations are not the same: results of a prospective, randomized, placebo-controlled trial, *Am J Gastroenterol*, **89**, 566-70.
- Rana, S. K. and Sanders, T. A. (1986) Taurine concentrations in the diet, plasma, urine and breast milk of vegans compared with omnivores, *Br J Nutr*, **56**, 17-27.
- Rebouche, C. J. (1992) Carnitine function and requirements during the life cycle, *Faseb J*, **6**, 3379-86.
- Reboul, E., Borel, P., Mikail, C., Abou, L., Charbonnier, M., Caris-Veyrat, C., Goupy, P., Portugal, H., Lairon, D. and Amiot, M. J. (2005) Enrichment of tomato paste with 6% tomato peel increases lycopene and beta-carotene bioavailability in men, *J Nutr*, **135**, 790-4.
- Regnault, C., Soursac, M., Roch-Arveiller, M., Postaire, E. and Hazebroucq, G. (1996) Pharmacokinetics of superoxide dismutase in rats after oral administration, *Biopharm Drug Dispos*, **17**, 165-74.

- Rehman, H., Rosenkranz, C., Bohm, J. and Zentek, J. (2007) Dietary inulin affects the morphology but not the sodium-dependent glucose and glutamine transport in the jejunum of broilers, *Poult Sci*, **86**, 118-22.
- Reljanovic, M., Reichel, G., Rett, K., Lobisch, M., Schuette, K., Moller, W., Tritschler, H. J. and Mehnert, H. (1999) Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy, *Free Radic Res*, **31**, 171-9.
- Ribeiro, C. A. (2000) L-5-Hydroxytryptophan in the prophylaxis of chronic tension-type headache: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. For the Portuguese Head Society, *Headache*, **40**, 451-6.
- Richelle, M., Bortlik, K., Liardet, S., Hager, C., Lambelet, P., Baur, M., Applegate, L. A. and Offord, E. A. (2002) A food-based formulation provides lycopene with the same bioavailability to humans as that from tomato paste, *J Nutr*, **132**, 404-8.
- Richy, F., Bruyere, O., Ethgen, O., Cucherat, M., Henrotin, Y. and Reginster, J. Y. (2003) Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis, *Arch Intern Med*, **163**, 1514-22.
- Roberfroid, M. B. (2005) Introducing inulin-type fructans, *Br J Nutr*, **93 Suppl 1**, S13-25.
- Roller, M., Rechkemmer, G. and Watzl, B. (2004) Prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* modulates intestinal immune functions in rats, *J Nutr*, **134**, 153-6.
- Ronca, F., Palmieri, L., Panicucci, P. and Ronca, G. (1998) Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate, *Osteoarthritis Cartilage*, **6 Suppl A**, 14-21.
- Ronen, N., Livne, E. and Gross, B. (1999) Oxidative damage in rat tissue following excessive L-tryptophan and atherogenic diets, *Adv Exp Med Biol*, **467**, 497-505.
- Rosado, J. L., Deodhar, A. D., Bourges, H. and Solomons, N. W. (1986) The effect of the digestion products of lactose (glucose and galactose) on its intraintestinal, in vivo hydrolysis by exogenous microbial beta-D-galactosidase, *J Am Coll Nutr*, **5**, 281-90.
- Rosado, J. L., Solomons, N. W., Lisker, R. and Bourges, H. (1984) Enzyme replacement therapy for primary adult lactase deficiency. Effective reduction of lactose malabsorption and milk intolerance by direct addition of beta-galactosidase to milk at mealtime, *Gastroenterology*, **87**, 1072-82.
- Ross, J. A. and Kasum, C. M. (2002) Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety, *Annu Rev Nutr*, **22**, 19-34.
- Rosse, R. B., Theut, S. K., Banay-Schwartz, M., Leighton, M., Scarcella, E., Cohen, C. G. and Deutsch, S. I. (1989) Glycine adjuvant therapy to conventional neuroleptic treatment in schizophrenia: an open-label, pilot study, *Clin Neuropharmacol*, **12**, 416-24.
- Rotzoll, N., Dunkel, A. and Hofmann, T. (2005) Activity-Guided Identification of S-Malic Acid 1-O- D-Glucopyranoside (Morelid) and gamma-Aminobutyric Acid as Contributors to Umami Taste and Mouth-Drying Oral Sensation of Morel Mushrooms (*Morchella deliciosa*, Fr.), *J. Agric. Food Chem.*, **53**, 4149-4156.
- Sandyk, R. and Fisher, H. (1989) L-tryptophan supplementation in Parkinson's disease, *Int J Neurosci*, **45**, 215-9.
- Santucci, M., Cortelli, P., Rossi, P. G., Baruzzi, A. and Sacquegna, T. (1986) L-5-hydroxytryptophan versus placebo in childhood migraine prophylaxis: a double-blind crossover study, *Cephalalgia*, **6**, 155-7.
- Sata, F., Yamada, H., Suzuki, K., Saijo, Y., Kato, E. H., Morikawa, M., Minakami, H. and Kishi, R. (2005) Caffeine intake, CYP1A2 polymorphism and the risk of recurrent pregnancy loss, *Mol Hum Reprod*, **11**, 357-60.
- Satoh, H. (1994) Cardioprotective actions of taurine against intracellular and extracellular calcium-induced effects, *Adv Exp Med Biol*, **359**, 181-96.
- Sawamoto, O., Hagiwara, R. and Kurisu, K. (2004) L-cysteine-induced brain damage in adult rats, *Exp Toxicol Pathol*, **56**, 45-52.
- Sawamoto, O., Kyo, S., Kaneda, S., Harada, M., Kishimoto, S., Koshitani, O., Kurisu, K. and Nakashima, Y. (2003) Four-week intravenous repeated dose toxicity study of L-cysteine in male rats, *J Toxicol Sci*, **28**, 95-107.

- SCF (1983) Report of the Scientific Committee for Food on Caffeine.
- SCF (1997) Opinions on Actilight - A fructo oligosaccharide (FOS). pp. 16 - 22, http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/reports/scf_reports_43.pdf
- SCF (1999) Opinion on Caffeine, Taurine and D-Glucurono - g -Lactone as constituents of so-called "energy" drinks.
- SCF (2000) Opinion of the Scientific Committee on Food on safety aspects of creatine supplementation. pp. 1-6
- Scher, A. I., Stewart, W. F. and Lipton, R. B. (2004) Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: a population-based study, *Neurology*, **63**, 2022-7.
- Schols, H. A. and Voragen, A. G. J. (1996) Complex pectins: structure elucidation using enzymes, (Eds, Visser, J., Voragen, A.G.J) Elsevier, Amsterdam. pp. 3-19.
- Schruers, K., van Diest, R., Nicolson, N. and Griez, E. (2002) L-5-hydroxytryptophan induced increase in salivary cortisol in panic disorder patients and healthy volunteers, *Psychopharmacology (Berl)*, **161**, 365-9.
- Schuurman, A. G., van den Brandt, P. A., Dorant, E., Brants, H. A. and Goldbohm, R. A. (1999) Association of energy and fat intake with prostate carcinoma risk: results from The Netherlands Cohort Study, *Cancer*, **86**, 1019-1027.
- Schwab, U., Torronen, A., Toppinen, L., Alfthan, G., Saarinen, M., Aro, A. and Uusitupa, M. (2002) Betaine supplementation decreases plasma homocysteine concentrations but does not affect body weight, body composition, or resting energy expenditure in human subjects, *Am J Clin Nutr*, **76**, 961-7.
- Schwahn, B. C., Hafner, D., Hohlfeld, T., Balkenhol, N., Laryea, M. D. and Wendel, U. (2003) Pharmacokinetics of oral betaine in healthy subjects and patients with homocystinuria, *Br J Clin Pharmacol*, **55**, 6-13.
- Segura, R. and Ventura, J. L. (1988) Effect of L-tryptophan supplementation on exercise performance, *Int J Sports Med*, **9**, 301-5.
- Senesse, P., Meance, S., Cottet, V., Faivre, J. and Boutron-Ruault, M. C. (2004) High dietary iron and copper and risk of colorectal cancer: a case-control study in Burgundy, France, *Nutr Cancer*, **49**, 66-71.
- Setnikar, I. and Rovati, L. C. (2001) Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate. A review, *Arzneimittelforschung*, **51**, 699-725.
- Sfeir, R. M., Dubarry, M., Boyaka, P. N., Rautureau, M. and Tome, D. (2004) The mode of oral bovine lactoferrin administration influences mucosal and systemic immune responses in mice, *J Nutr*, **134**, 403-9.
- Sforcin, J. M. (2007) Propolis and the immune system: a review, *J Ethnopharmacol*, **113**, 1-14.
- Shahidi, F. and Abuzaytoun, R. (2005) Chitin, chitosan, and co-products: chemistry, production, applications, and health effects, *Adv Food Nutr Res*, **49**, 93-135.
- Shalansky, S., Lynd, L., Richardson, K., Ingaszewski, A. and Kerr, C. (2007) Risk of warfarin-related bleeding events and supratherapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal analysis, *Pharmacotherapy*, **27**, 1237-47.
- Shao, A. and Hathcock, J. N. (2006a) Risk assessment for creatine monohydrate, *Regul Toxicol Pharmacol*, **45**, 242-51.
- Shao, A. and Hathcock, J. N. (2006b) Risk assessment for the carotenoids lutein and lycopene, *Regul Toxicol Pharmacol*, **45**, 289-98.
- Shao, A. and Hathcock, J. N. (2008) Risk assessment for the amino acids taurine, l-glutamine and l-arginine, *Regul Toxicol Pharmacol*.
- Shapiro, R. E. (2007) Caffeine and headaches, *Neurol Sci*, **28 Suppl 2**, S179-83.
- Shapiro, S. (1994) L-tryptophan and eosinophilia-myalgia syndrome, *Lancet*, **344**, 817-9.
- Shaw, K., Turner, J. and Del Mar, C. (2001) Tryptophan and 5-hydroxytryptophan for depression, *Cochrane Database Syst Rev*, CD003198.
- Shepherd, N. D. and Taylor, T. G. (1974) Proceedings: The lipotropic action of myo-inositol, *Proc Nutr Soc*, **33**, 64A-65A.

- Shi, C., Zhu, Y., Ran, X., Wang, M., Su, Y. and Cheng, T. (2006) Therapeutic potential of chitosan and its derivatives in regenerative medicine, *J Surg Res*, **133**, 185-92.
- Shoham, S., Javitt, D. C. and Heresco-Levy, U. (2001) Chronic high-dose glycine nutrition: effects on rat brain cell morphology, *Biol Psychiatry*, **49**, 876-85.
- Shoskes, D. A., Zeitlin, S. I., Shahed, A. and Rajfer, J. (1999) Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial, *Urology*, **54**, 960-3.
- Shults, C. W., Oakes, D., Kieburtz, K., Beal, M. F., Haas, R., Plumb, S., Juncos, J. L., Nutt, J., Shoulson, I., Carter, J., Kompoliti, K., Perlmutter, J. S., Reich, S., Stern, M., Watts, R. L., Kurlan, R., Molho, E., Harrison, M. and Lew, M. (2002) Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline, *Arch Neurol*, **59**, 1541-50.
- Sieve, B. F. (1952) A new antifertility factor; (a preliminary report), *Science*, **116**, 373-85.
- Simon, J. A., Tanzman, J. S. and Sabate, J. (2007) Lack of effect of walnuts on serum levels of prostate specific antigen: a brief report, *J Am Coll Nutr*, **26**, 317-320.
- Slattery, M. L., Caan, B. J., Potter, J. D., Berry, T. D., Coates, A., Duncan, D. and Edwards, S. L. (1997) Dietary energy sources and colon cancer risk, *Am J Epidemiol*, **145**, 199-210.
- Smigel, K. (1996) Beta carotene fails to prevent cancer in two major studies; CARET intervention stopped, *J Natl Cancer Inst*, **88**, 145.
- Smith, P. S., A; Miners, J; McNeil, J; Proudfoot, A (2000) Report from the expert working group on the safety aspects of dietary caffeine.
- Sola, S., Mir, M. Q., Cheema, F. A., Khan-Merchant, N., Menon, R. G., Parthasarathy, S. and Khan, B. V. (2005) Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study, *Circulation*, **111**, 343-8.
- Solomons, N. W., Guerrero, A. M. and Torun, B. (1985) Effective in vivo hydrolysis of milk lactose by beta-galactosidases in the presence of solid foods, *Am J Clin Nutr*, **41**, 222-7.
- Spiller, G. A. and Dewell, A. (2003) Safety of an astaxanthin-rich *Haematococcus pluvialis* algal extract: a randomized clinical trial, *J Med Food*, **6**, 51-6.
- Stahl, W. and Sies, H. (1992) Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans, *J Nutr*, **122**, 2161-6.
- Stark, T., Bareuther, S. and Hofmann, T. (2006) Molecular Definition of the Taste of Roasted Cocoa Nibs (*Theobroma cacao*) by Means of Quantitative Studies and Sensory Experiments, *J. Agric. Food Chem.*, **54**, 5530-5539.
- Steijns, J. M. and van Hooijdonk, A. C. (2000) Occurrence, structure, biochemical properties and technological characteristics of lactoferrin, *Br J Nutr*, **84 Suppl 1**, S11-7.
- Stensrud, T., Ingjer, F., Holm, H. and Stromme, S. B. (1992) L-tryptophan supplementation does not improve running performance, *Int J Sports Med*, **13**, 481-5.
- Stockstill, J. W., McCall, W. D., Jr., Gross, A. J. and Piniewski, B. (1989) The effect of L-tryptophan supplementation and dietary instruction on chronic myofascial pain, *J Am Dent Assoc*, **118**, 457-60.
- Storch, K. J., Wagner, D. A. and Young, V. R. (1991) Methionine kinetics in adult men: effects of dietary betaine on L-[2H3-methyl-1-13C]methionine, *Am J Clin Nutr*, **54**, 386-94.
- Sugano, M., Fujikawa, T., Hiratsuji, Y., Nakashima, K., Fukuda, N. and Hasegawa, Y. (1980) A novel use of chitosan as a hypocholesterolemic agent in rats, *Am J Clin Nutr*, **33**, 787-793.
- Swanson, K. S., Grieshop, C. M., Flickinger, E. A., Bauer, L. L., Wolf, B. W., Chow, J., Garleb, K. A., Williams, J. A. and Fahey, G. C., Jr. (2002) Fructooligosaccharides and *Lactobacillus acidophilus* modify bowel function and protein catabolites excreted by healthy humans, *J Nutr*, **132**, 3042-50.
- Taes, Y. E., Delanghe, J. R., Wuyts, B., van de Voorde, J. and Lameire, N. H. (2003) Creatine supplementation does not affect kidney function in an animal model with pre-existing renal failure, *Nephrol Dial Transplant*, **18**, 258-64.
- Takagi, H., Yasuhara, K., Mitsumori, K., Onodera, H., Takegawa, K. and Takahashi, M. (1997) [A 13-week subacute oral toxicity study of pectin digests in rats], *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*, 119-24.

- Takakura, N., Wakabayashi, H., Ishibashi, H., Teraguchi, S., Tamura, Y., Yamaguchi, H. and Abe, S. (2003) Oral lactoferrin treatment of experimental oral candidiasis in mice, *Antimicrob Agents Chemother*, **47**, 2619-23.
- Takanaga, H., Ohtsuki, S., Hosoya, K.-i. and Terasaki, T. (2001) GAT2/BGT-1 as a System Responsible for the Transport of [ggr]-Aminobutyric Acid at the Mouse Blood-Brain Barrier, *J Cereb Blood Flow Metab*, **21**, 1232-1239.
- Takeda, U. and Niizato, T. (1982) In *Proceedings of the 1st Neosugar Research Conference* Tokyo.
- Takeuchi, Y., Miyamoto, T., Kakizawa, T., Shigematsu, S. and Hashizume, K. (2007) Insulin Autoimmune Syndrome possibly caused by alpha lipoic acid, *Intern Med*, **46**, 237-9.
- Tako, E., Glahn, R. P., Welch, R. M., Lei, X., Yasuda, K. and Miller, D. D. (2008) Dietary inulin affects the expression of intestinal enterocyte iron transporters, receptors and storage protein and alters the microbiota in the pig intestine, *Br J Nutr*, **99**, 472-80.
- Tanaka, Y., Tanioka, S., Tanaka, M., Tanigawa, T., Kitamura, Y., Minami, S., Okamoto, Y., Miyashita, M. and Nanno, M. (1997) Effects of chitin and chitosan particles on BALB/c mice by oral and parenteral administration, *Biomaterials*, **18**, 591-5.
- Tang, G., Ferreira, A. L., Grusak, M. A., Qin, J., Dolnikowski, G. G., Russell, R. M. and Krinsky, N. I. (2005) Bioavailability of synthetic and biosynthetic deuterated lycopene in humans, *J Nutr Biochem*, **16**, 229-35.
- Tanphaichitr, V. and Broquist, H. P. (1973) Role of lysine and -N-trimethyllysine in carnitine biosynthesis. II. Studies in the rat, *J Biol Chem*, **248**, 2176-81.
- Tavares, D. C., Mazzaron Barcelos, G. R., Silva, L. F., Chacon Tonin, C. C. and Bastos, J. K. (2006) Propolis-induced genotoxicity and antigenotoxicity in Chinese hamster ovary cells, *Toxicol In Vitro*, **20**, 1154-8.
- Teichert, J., Hermann, R., Ruus, P. and Preiss, R. (2003) Plasma kinetics, metabolism, and urinary excretion of alpha-lipoic acid following oral administration in healthy volunteers, *J Clin Pharmacol*, **43**, 1257-67.
- Terry, P., Bergkvist, L., Holmberg, L. and Wolk, A. (2001) No association between fat and fatty acids intake and risk of colorectal cancer, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **10**, 913-914.
- Thanou, M., Verhoef, J. C. and Junginger, H. E. (2001) Chitosan and its derivatives as intestinal absorption enhancers, *Adv Drug Deliv Rev*, **50 Suppl 1**, S91-101.
- Theodoratou, E., Kyle, J., Cetnarskyj, R., Farrington, S. M., Tenesa, A., Barnetson, R., Porteous, M., Dunlop, M. and Campbell, H. (2007) Dietary flavonoids and the risk of colorectal cancer, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **16**, 684-93.
- Thwaites, D. T., Basterfield, L., McCleave, P. M., Carter, S. M. and Simmons, N. L. (2000) Gamma-Aminobutyric acid (GABA) transport across human intestinal epithelial (Caco-2) cell monolayers, *Br J Pharmacol*, **129**, 457-64.
- Tillakaratne, N. J., Medina-Kauwe, L. and Gibson, K. M. (1995) gamma-Aminobutyric acid (GABA) metabolism in mammalian neural and nonneural tissues, *Comp Biochem Physiol A Physiol*, **112**, 247-63.
- Tinker, L. F., Davis, P. A. and Schneeman, B. O. (1994) Prune fiber or pectin compared with cellulose lowers plasma and liver lipids in rats with diet-induced hyperlipidemia, *J Nutr*, **124**, 31-40.
- Trouillas, P., Serratrice, G., Laplane, D., Rascol, A., Augustin, P., Barroche, G., Clanet, M., Degos, C. F., Desnuelle, C., Dumas, R. and al., e. (1995) Levorotatory form of 5-hydroxytryptophan in Friedreich's ataxia. Results of a double-blind drug-placebo cooperative study, *Arch Neurol*, **52**, 456-60.
- Tsakiris, S., Parthimos, T., Parthimos, N., Tsakiris, T. and Schulpis, K. H. (2006) The beneficial effect of L-cysteine supplementation on DNA oxidation induced by forced training, *Pharmacol Res*, **53**, 386-90.
- Tujioka, K., Okuyama, S., Yokogoshi, H., Fukaya, Y., Hayase, K., Horie, K. and Kim, M. (2007) Dietary gamma-aminobutyric acid affects the brain protein synthesis rate in young rats, *Amino Acids*, **32**, 255-60.
- Turujman, S. A., Wamer, W. G., Wei, R. R. and Albert, R. H. (1997) Rapid liquid chromatographic method to distinguish wild salmon from aquacultured salmon fed synthetic astaxanthin, *J AOAC Int*, **80**, 622-32.

- Uchida, T., Oda, T., Sato, K., Kawakami, H. (2006) Availability of lactoferrin as a natural solubilizer of iron for food products, *International Dairy Journal*, **16**, 95-101.
- Uchigata, Y., Hirata, Y., Omori, Y., Iwamoto, Y. and Tokunaga, K. (2000) Worldwide differences in the incidence of insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) with respect to the evolution of HLA-DR4 alleles, *Hum Immunol*, **61**, 154-7.
- Umhverfisstofnun (2004) Caffeine consumption in Iceland in 2002.
- USDA (2007) USDA National Nutrient Database for Standard Reference, **Release 20**, <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/SR20/nutrlist/sr20w338.pdf>.
- van den Heuvel, E. G., Muys, T., van Dokkum, W. and Schaafsma, G. (1999) Oligofructose stimulates calcium absorption in adolescents, *Am J Clin Nutr*, **69**, 544-8.
- van der Woude, H., Alink, G. M., van Rossum, B. E., Walle, K., van Steeg, H., Walle, T. and Rietjens, I. M. (2005) Formation of transient covalent protein and DNA adducts by quercetin in cells with and without oxidative enzyme activity, *Chem Res Toxicol*, **18**, 1907-16.
- van Dokkum, W., Wezendonk, B., Srikumar, T. S. and van den Heuvel, E. G. (1999) Effect of nondigestible oligosaccharides on large-bowel functions, blood lipid concentrations and glucose absorption in young healthy male subjects, *Eur J Clin Nutr*, **53**, 1-7.
- Van Loo, J. (2007) How chicory fructans contribute to zootechnical performance and well-being in livestock and companion animals, *J Nutr*, **137**, 2594S-2597S.
- Vandenberghe, K., Goris, M., Van Hecke, P., Van Leemputte, M., Vangerven, L. and Hespel, P. (1997) Long-term creatine intake is beneficial to muscle performance during resistance training, *J Appl Physiol*, **83**, 2055-63.
- Vaz, F. M. and Wanders, R. J. (2002) Carnitine biosynthesis in mammals, *Biochem J*, **361**, 417-29.
- Verbruggen, G., Goemaere, S. and Veys, E. M. (2002) Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs, *Clin Rheumatol*, **21**, 231-43.
- Vlasses, P. H., Rotmensch, H. H., Swanson, B. N., Clementi, R. A. and Ferguson, R. K. (1989) Effect of repeated doses of L-5-hydroxytryptophan and carbidopa on prolactin and aldosterone secretion in man, *J Endocrinol Invest*, **12**, 87-91.
- Volpi, N. (2002) Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf) and its constituents in healthy male volunteers, *Osteoarthritis Cartilage*, **10**, 768-77.
- Voragen, A. G. J., Pilnik, W., Thibault, J.F., Axelos, M., Renard, C. (1995) Pectin. In *Food Polysaccharides and their Applications* (Ed, Stephen, A. M.) Marcel Dekker Inc, pp. 287-338.
- Vukovich, M. D., Costill, D. L. and Fink, W. J. (1994) Carnitine supplementation: effect on muscle carnitine and glycogen content during exercise, *Med Sci Sports Exerc*, **26**, 1122-9.
- Wada, M., Nishimura, Y., Watanabe, Y., Takita, T. and Inami, S. (1997) Accelerating effect of chitosan intake on urinary calcium excretion by rats, *Biosci Biotechnol Biochem*, **61**, 1206-8.
- Wagner, S., Sowka, S., Mayer, C., Cramer, R., Focke, M., Kurup, V. P., Scheiner, O. and Breiteneder, H. (2001) Identification of a Hevea brasiliensis latex manganese superoxide dismutase (Hev b 10) as a cross-reactive allergen, *Int Arch Allergy Immunol*, **125**, 120-7.
- Walker, R. and Lupien, J. R. (2000) The safety evaluation of monosodium glutamate, *J Nutr*, **130**, 1049S-52S.
- Wallstrom, P., Bjartell, A., Gullberg, B., Olsson, H. and Wirfalt, E. (2007) A prospective study on dietary fat and incidence of prostate cancer (Malmo, Sweden), *Cancer Causes Control*.
- Wang, H. F., Tsai, Y. S., Lin, M. L. and Ou, A. S.-m. (2006) Comparison of bioactive components in GABA tea and green tea produced in Taiwan, *Food Chemistry*, **96**, 648-653.
- Ward, P. P., Paz, E. and Conneely, O. M. (2005) Multifunctional roles of lactoferrin: a critical overview, *Cell Mol Life Sci*, **62**, 2540-8.
- Weijnenberg, M. P., Luchtenborg, M., de Goeij, A. F., Brink, M., van Muijen, G. N., de Bruine, A. P., Goldbohm, R. A. and van den Brandt, P. A. (2007) Dietary fat and risk of colon and rectal cancer with aberrant MLH1 expression, APC or KRAS genes, *Cancer Causes Control*, **18**, 865-879.
- West, C. E. and Castenmiller, J. J. (1998) Quantification of the "SLAMENGGHI" factors for carotenoid bioavailability and bioconversion, *Int J Vitam Nutr Res*, **68**, 371-7.

- West, G. L., Sobotka, T. J., Brodie, R. E., Beier, J. M. and O'Donnell, M. W., Jr. (1986) Postnatal neurobehavioral development in rats exposed in utero to caffeine, *Neurobehav Toxicol Teratol*, **8**, 29-43.
- WHO-CEHA (2000) Applied Research, Lead Levels and Sources of Lead among Children Living in and near Karachi, Pakistan. pp. http://www.emro.who.int/ceha/applied_research2.asp.
- Wilson, J. N., Wilson, S. P. and Eaton, R. P. (1984) Dietary fiber and lipoprotein metabolism in the genetically obese Zucker rat, *Arteriosclerosis*, **4**, 147-53.
- Wilson, R., Mortarotti, T. and Doxtader, E. (1947) Toxicity studies on rutin, *Proc Soc Exp Biol Med*, **64**, 324-7.
- Witschi, A., Reddy, S., Stofer, B. and Lauterburg, B. H. (1992) The systemic availability of oral glutathione, *Eur J Clin Pharmacol*, **43**, 667-9.
- Witschi, H., Espiritu, I., Ly, M. and Uyeminami, D. (2004) The effects of dietary myoinositol on lung tumor development in tobacco smoke-exposed mice, *Inhal Toxicol*, **16**, 195-201.
- Woods, E., Clifford, M. N., Gibbs, M., Hampton, S., Arendt, J. and Morgan, L. (2003) Estimation of mean intakes of 14 classes of dietary phenols in a population of male shift workers, *Proc Nutr Soc*, **62**, 60A.
- Wright, A. J., Hughes, D. A., Bailey, A. L. and Southon, S. (1999) Beta-carotene and lycopene, but not lutein, supplementation changes the plasma fatty acid profile of healthy male non-smokers, *J Lab Clin Med*, **134**, 592-8.
- Wyss, M. and Kaddurah-Daouk, R. (2000) Creatine and creatinine metabolism, *Physiol Rev*, **80**, 1107-213.
- Xia, S., Xu, S. and Zhang, X. (2006) Optimization in the preparation of coenzyme Q10 nanoliposomes, *J Agric Food Chem*, **54**, 6358-66.
- Yadav, V., Marracci, G., Lovera, J., Woodward, W., Bogardus, K., Marquardt, W., Shinto, L., Morris, C. and Bourdette, D. (2005) Lipoic acid in multiple sclerosis: a pilot study, *Mult Scler*, **11**, 159-65.
- Yagi, K. and Kotaki, A. (1969) The effect of massive doses of myo-inositol on hepatic phospholipid metabolism, *Ann N Y Acad Sci*, **165**, 710-25.
- Yamada, J., Sugimoto, Y., Ujikawa, M., Goko, H. and Yagura, T. (2003) Hyperleptinemia elicited by the 5-HT precursor, 5-hydroxytryptophan in mice: involvement of insulin, *Life Sci*, **73**, 2335-44.
- Yamauchi, K., Hiruma, M., Yamazaki, N., Wakabayashi, H., Kuwata, H., Teraguchi, S., Hayasawa, H., Suegara, N. and Yamaguchi, H. (2000a) Oral administration of bovine lactoferrin for treatment of tinea pedis. A placebo-controlled, double-blind study, *Mycoses*, **43**, 197-202.
- Yamauchi, K., Toida, T., Nishimura, S., Nagano, E., Kusuoka, O., Teraguchi, S., Hayasawa, H., Shimamura, S. and Tomita, M. (2000b) 13-Week oral repeated administration toxicity study of bovine lactoferrin in rats, *Food Chem Toxicol*, **38**, 503-12.
- Yang, C. Y., Oh, T. W., Nakajima, D., Maeda, A., Naka, T., Kim, C. S., Igawa, S. and Ohta, F. (2002) Effects of habitual chitosan intake on bone mass, bone-related metabolic markers and duodenum CaBP D9K mRNA in ovariectomized SHRSP rats, *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, **48**, 371-8.
- Young, S. N. (1991) Use of tryptophan in combination with other antidepressant treatments: a review, *J Psychiatry Neurosci*, **16**, 241-6.
- Zempleni, J. and Mock, D. M. (1999) Biotin biochemistry and human requirements, *J Nutr Biochem*, **10**, 128-38.
- Zempleni, J., Trusty, T. A. and Mock, D. M. (1997) Lipoic acid reduces the activities of biotin-dependent carboxylases in rat liver, *J Nutr*, **127**, 1776-81.
- Zhang, M., Izumi, I., Kagamimori, S., Sokejima, S., Yamagami, T., Liu, Z. and Qi, B. (2004) Role of taurine supplementation to prevent exercise-induced oxidative stress in healthy young men, *Amino Acids*, **26**, 203-7.
- Zhang, W. Y. (2001) A benefit-risk assessment of caffeine as an analgesic adjuvant, *Drug Saf*, **24**, 1127-42.
- Zhou, Q., Zhou, S. and Chan, E. (2005) Effect of coenzyme Q10 on warfarin hydroxylation in rat and human liver microsomes, *Curr Drug Metab*, **6**, 67-81.

Ziegler, D., Nowak, H., Kempler, P., Vargha, P. and Low, P. A. (2004) Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis, *Diabet Med*, **21**, 114-21.