



Maisons-Alfort, le 16 juin 2009

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'emploi de tryptophane à hauteur de 1000 mg dans les compléments alimentaires

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le lundi 2 mars 2009 par Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes d'une Demande d'avis relatif à l'emploi de tryptophane à hauteur de 1000 mg dans les compléments alimentaires.

Contexte réglementaire

Dans un avis rendu le 8 septembre 2008 portant sur un projet d'arrêté relatif à l'emploi de substances à but nutritionnel ou physiologique pouvant être employées dans la fabrication de compléments alimentaires (saisine 2007-SA-0231), l'Afssa retenait la dose de 220 mg.j⁻¹ proposée par la COT¹, comme dose limite d'apport de tryptophane dans les compléments alimentaires, sauf pour les personnes suivant un traitement anti-dépresseur pour lesquelles il est fortement déconseillé d'en consommer. La dose de 220 mg.j⁻¹ avait été calculée sur la base de la dose moyenne de tryptophane administré sous forme de médicament, soit 2228 mg.j⁻¹ en y appliquant un facteur d'incertitude de 10.

Le pétitionnaire demande que cette limite soit portée à 1000 mg.j⁻¹ « afin que le consommateur puisse bénéficier de l'efficacité nutritionnelle attendue ».

Son argumentaire s'appuie sur plusieurs études cliniques qui démontrent selon lui des effets bénéfiques du tryptophane sur le sommeil, le comportement et l'humeur, à des doses comprises entre 1 et 3 g.j⁻¹. Selon le pétitionnaire, aucun effet indésirable du tryptophane n'a été rapporté chez des individus en bonne santé après une supplémentation de 3000 mg.j⁻¹. La dose minimale induisant des effets délétères (LOAEL, lowest adverse effect level) serait, chez l'Homme, de 5000 mg.j⁻¹ et l'application d'un facteur d'incertitude de 3 conduirait à une limite de sécurité de 1666 mg.j⁻¹.

L'Afssa souligne que le dossier du pétitionnaire présente une analyse des effets du tryptophane sur le sommeil et la dépression notamment, mais que le présent avis porte uniquement sur l'évaluation de la sécurité de consommation du tryptophane à hauteur de 1000 mg.j⁻¹ dans les compléments alimentaires.

Besoins et niveaux d'apport

L'Afssa estime que les besoins en tryptophane s'élèvent à 4 mg.kg⁻¹.j⁻¹, soit environ 200 mg.j⁻¹ (AFSSA, 2008).

L'apport moyen en tryptophane dans les populations occidentales est de 900 mg.j⁻¹ chez l'adulte, d'après l'étude NHANES III (FNB/IOM, 2002). Cependant, la consommation est très variable. Les apports les plus faibles en tryptophane observés dans la population française ne font porter aucun risque d'insuffisance d'apport, les besoins en tryptophane étant assurés dans toute cette population (AFSSA, 2008).

¹ Committee on toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, de la Food Standards Agency anglaise

Données métaboliques

Le tryptophane est un acide aminé protéinogène indispensable. Son métabolisme est complexe et comprend de nombreuses ramifications.

Le tryptophane est absorbé le long du tractus intestinal et peut également franchir la barrière hémato-encéphalique (Hawkins et al., 2006).

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

- la voie prédominante est l'oxydation du tryptophane conduisant à la kynurénine et à la synthèse de niacine. On estime que plus de 95 % du tryptophane alimentaire sont utilisés au travers de cette voie, qui permet de couvrir les 2/3 du besoin net en niacine. Plusieurs intermédiaires importants sont produits dans cette voie métabolique. L'acide kynurénique est un antagoniste des récepteurs de glutamate et possède de ce fait des propriétés neuroprotectrices. Un autre métabolite, l'acide picolinique, a également une activité neuroprotectrice.

A l'inverse, l'acide quinolinique, produit également par cette voie, est un agoniste de certains récepteurs au glutamate et est reconnu comme neurotoxique. Son implication a été suggérée dans les encéphalites d'origine infectieuse ainsi que dans les démences associées au SIDA (Smith et al., 2007, Stone, 2001, Stone et al., 2003) ;

- l'autre voie métabolique implique une première réaction d'hydroxylation catalysée par la tryptophane hydroxylase, conduisant à la formation de 5-hydroxytryptophane (5-HTP). Le 5-HTP est métabolisé en sérotonine qui, elle-même, peut être métabolisée en mélatonine. La mélatonine est une neurohormone impliquée notamment dans la régulation des rythmes biologiques. On estime à environ 1 % la part du tryptophane alimentaire utilisée pour la synthèse de sérotonine (Takikawa, 2005).

Les différentes ramifications du métabolisme du tryptophane sont influencées par le statut en nutriment, l'état physiologique, l'environnement hormonal et le polymorphisme génétique. Ainsi, la voie des kynurénines est connue comme étant très sensible au statut en vitamine B6, si bien que l'excrétion urinaire d'acide xanthurénique est un marqueur du statut en vitamine B6. Le métabolisme du tryptophane est également lié au statut en vitamine B2 et B3 (Horwitt *et al.*, 1981). Le contexte inflammatoire (Smith et al., 2007, Stone, 2001, Stone et al., 2003) ainsi que le statut oestrogénique modifient également le métabolisme du tryptophane (Epperson et al., 2007, Amin et al., 2006). Il existe en outre un fort polymorphisme génétique sur des voies importantes du catabolisme du tryptophane, en particulier sur la voie des kynurénines (Oxenkrug, 2007, Raitala et al., 2005), ce qui laisse présager d'une grande variété des réponses métaboliques et physiologiques à un apport supra-nutritionnel en tryptophane.

Il existe également de fortes interactions avec des médicaments (antidépresseurs) agissant sur le métabolisme du tryptophane et de la sérotonine qui sont décrites plus loin.

Données de sécurité*Données chez l'animal.*

Le pétitionnaire rapporte différentes études citées dans un ouvrage (Herbst, 1994). Il présente tout d'abord un tableau regroupant 11 études de toxicité aiguë chez le rat, la souris et le lapin. Il cite également une étude de toxicité subchronique chez le rat ayant consommé $200 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pendant 60 jours, sans que les auteurs n'aient observé d'effet sur le gain de poids, le comportement de l'animal ou la structure hépatique. Une étude de toxicité chronique chez le rat ayant consommé $500 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pendant 7 générations est présentée. Les auteurs n'ont relevé aucun effet délétère sur la croissance, les paramètres sanguins ainsi que la structure et le poids des organes. Enfin, une étude réalisée chez le rat et la souris consommant 2,5 ou 5 % de tryptophane (ce qui équivaut respectivement à $1,25$ et $2,5 \text{ g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ chez le rat et $3,57$ et $7,15 \text{ g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ chez la souris) pendant 78 semaines est rapportée (National Cancer Institute, 1978). Mise à part une réduction du gain de poids chez les animaux recevant la plus forte dose, les auteurs n'ont pas observé d'effet délétère, en particulier, pas de modification carcinogénique des organes, ni de durée de vie des animaux. Ces données ont été, selon le pétitionnaire, partiellement confirmées chez le rat recevant environ $1 \text{ g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ de tryptophane pendant 2 ans, sans que des tumeurs, en particulier de la vésicule biliaire, n'aient été induites.

L'Afssa estime que le pétitionnaire ne fournit pas de données qui n'aient déjà été utilisées dans les avis précédents, notamment celui du COT. Les études chez l'animal identifient différents effets délétères, sans que les données soient suffisantes, en terme d'effet dose, pour les caractériser. L'Afssa note que le pétitionnaire ne présente pas l'ensemble des données présentes dans la littérature.

En effet, 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 % (ce qui équivaut à environ $2,5 \text{ g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) de 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). Cette étude permet de relier la toxicité du tryptophane avec son entrée vers la voie des cynurénines.

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 % (ce qui équivaut à environ $0,5 \text{ g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) (Ronen et al., 1999).

Enfin, la revue de Sidransky soulève des suspicions d'une action cancérogène (hépatique) du tryptophane, qui n'ont pas été levées (Sidransky, 1997).

Données chez l'Homme.

Le pétitionnaire s'appuie sur les études chez l'Homme qui n'ont pas rapporté d'effet secondaire indésirable suite à l'ingestion de tryptophane pour écarter le risque d'un emploi quotidien de 1 à 4 g, même sur une longue période de consommation.

Les études portant sur les conséquences d'une supplémentation en tryptophane à des doses comprises entre $0,5$ et 3 g.j^{-1} sur le sommeil, la douleur, la fatigue, le comportement ou l'humeur sont nombreuses et aucune de ces études ne rapporte d'effet secondaire indésirable (Ekblom et al., 1991, Etzel et al., 1991, George et al., 1989, Segura and Ventura, 1988, Stockstill et al., 1989, Hudson et al., 2005, Markus et al., 2008, Moskowitz et al., 2001, Murphy et al., 2006, Thorleifsdottir et al., 1989). Cependant ces études n'étaient pas conçues pour étudier les effets secondaires, mais uniquement les effets principaux. Les variables pouvant déceler des éventuels effets indésirables (notamment les paramètres biochimiques et hématologiques) n'étaient ainsi pas étudiées. Enfin, la plupart de ces études ont été menées à court terme (moins de 3 semaines) et avec des effectifs réduits (en moyenne une vingtaine de sujets, sauf dans une étude avec 98 sujets).

Le pétitionnaire indique que lorsque le tryptophane est administré à la dose supraphysiologique de 6 g.j^{-1} , des effets délétères sont rapportés : il s'agit le plus souvent de somnolences, maux de tête, nausées, tachycardie, hypersensibilité musculaire et éruptions cutanées. Ces effets délétères sont peu fréquents et souvent d'intensité modérée (L-Tryptophan Monograph, 2006).

L'Afssa souligne que des effets indésirables (nausées et maux de tête) ont également été rapportés à la dose de 5 g.j^{-1} (Greenwood *et al.*, 1975) et que la notice du médicament Optimax®, vendu au Royaume-Uni, dont le principe actif est le tryptophane et la posologie recommandée de 3 g.j^{-1} , rapporte des risques de somnolence, nausées et céphalées. De plus, elle met en garde contre l'utilisation conjointe de tryptophane et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (en raison de la potentialisation des effets secondaires des IMAO), de tryptophane et d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (en raison du risque de syndrome sérotoninergique) et de tryptophane et de benzodiazépines ou de phénothiazines (en raison du risque de désinhibition sexuelle).

Les effets indésirables chez l'Homme pourraient être liés au fait établi que la supplémentation en tryptophane (6 g) chez l'Homme induit un effet pro-oxydant (Forrest *et al.*, 2004). Dans cette étude, les auteurs rapportent l'augmentation de la peroxydation lipidique en relation avec l'augmentation des métabolites de la voie des cynurénines.

Comme évoqué dans l'avis de l'Afssa du 8 septembre 2008, le rôle du tryptophane dans le syndrome myalgique éosinophilique (SME) peut être écarté, alors qu'il n'en est pas de même dans le syndrome sérotoninergique. Ce dernier a été évoqué chez des patients prenant des compléments alimentaires contenant du tryptophane et traités par certains antidépresseurs (Martin, 1996, Steiner and Fontaine, 1986, 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 fièvre 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 mineures. Les notices de médicaments antidépresseurs très courants tels que l'Effexor® (velafaxine) ou le Prozac® (fluoxétine) mettent en garde les consommateurs contre la prise simultanée de tryptophane.

Enfin, le dernier risque pouvant résulter d'une consommation importante de tryptophane, mais pour lequel les données sont à ce jour trop imprécises pour permettre une évaluation, est celui de cataracte (Elderfield and Truscott, 1994, Truscott and Wood, 1994, Truscott and Elderfield, 1995, Elderfield and Truscott, 1996, Malina and Martin, 1996b, Malina and Martin, 1996a, Roberts et al., 2000, Roberts et al., 2001, Thiagarajan et al., 2002, Hains et al., 2003, Takikawa, 2005, Zarnowski et al., 2007, Mizdrak et al., 2008). Les métabolites de la voie des cynurénines, et en particulier l'acide xanthurénique et l'hydroxycynurénine, peuvent réagir avec les protéines du cristallin et favoriser leur photo-oxydation, conduisant ainsi à l'opacification progressive et à l'apparition de cataracte. Ces données sont appuyées par les études chez l'animal où il a été montré que l'excrétion urinaire d'acide xanthurénique croît de manière linéaire avec le niveau d'apport en tryptophane (Okuno et al., 2008). On ne peut donc pas exclure, même si cela n'est pas démontré, que la concentration en acide xanthurénique du cristallin puisse augmenter avec le niveau d'apport en tryptophane, conduisant à une augmentation du risque de cataracte. Il s'agit là d'un risque à long terme, particulièrement difficile à évaluer et qui appelle des études supplémentaires.

Conclusion

L'Afssa considère que des effets indésirables (sommolence, nausées, céphalées) ont été rapportés avec une consommation de tryptophane comprise entre 3 g et 6 g.j⁻¹, au moins à court terme et sans que l'on puisse en préciser la fréquence. Elle estime donc que la LOAEL du tryptophane est de 3 g.j⁻¹.

Par ailleurs, des données parcellaires pourraient faire craindre un lien entre une consommation élevée de tryptophane et la cataracte, même si ce lien n'est pas établi à ce jour.

L'Afssa souligne en outre des risques d'interactions rapportés avec les classes de médicaments suivants : IMAO, inhibiteurs de la recapture de sérotonine, benzodiazépines, phénothiazines. Les indications de ces médicaments sont les mêmes que celles que propose le pétitionnaire pour le tryptophane, ce qui accroît le risque de consommation simultanée.

Elle rappelle également que la consommation de compléments alimentaires peut se faire en dehors de tout contrôle, et/ou de suivi médical, ce qui accroît très significativement le risque de surdosage.

Ainsi, compte tenu des effets indésirables rapportés, de la nature et du faible effectif des études de supplémentation portant une incertitude sur la fréquence et la nature de l'ensemble des effets secondaires et du risque d'interaction médicamenteuse, le maintien du coefficient d'incertitude de 10 entre la LOAEL et la limite d'incorporation semble justifié.

L'Afssa recommande donc de rejeter le seuil proposé de 1000 mg.j⁻¹ et de maintenir la limite de 220 mg.j⁻¹ pour le tryptophane dans les compléments alimentaires. Cette limite est celle proposée par le COT en 2004 et réaffirmée en 2005.

Ce seuil de 220 mg.j⁻¹ correspond environ au besoin nutritionnel moyen d'un consommateur (4 mg de tryptophane.kg⁻¹.j⁻¹). L'Afssa rappelle que les besoins sont couverts par l'alimentation dans toute la population française (Afssa, 2008). Ce seuil permet de limiter la possibilité d'atteindre par la consommation de plusieurs doses un niveau d'apport à risque, compte tenu des effets secondaires réputés, bien documentés pour des apports supérieurs ou égaux à 3 g.j⁻¹, du risque d'interaction médicamenteuse, et d'un facteur d'incertitude pour tenir compte de la variabilité génétique et environnementale de l'ensemble de la population.

Enfin, l'Afssa rappelle que compte tenu du risque lié aux contaminants, il est nécessaire que le tryptophane soit de qualité conforme à la pharmacopée européenne (Afssa, avis 2007-SA-0231).

Principales références bibliographiques

- Afssa (2008) Apport en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations. AFSSA.
- Afssa (2007-SA-0231) Avis de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments du 8 septembre 2008 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.
- Amin, Z., Gueorguieva, R., Cappiello, A., Czarkowski, K. A., Stiklus, S., Anderson, G. M., Naftolin, F. & Epperson, C. N. (2006) Estradiol and tryptophan depletion interact to modulate cognition in menopausal women. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2489-97.
- COT, Committee on toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, Statement on tryptophan and the eisinophilia-myalgia syndrome: 1-14 Ekblom, A., Hansson, P. & Thomsson, M. (1991) L-tryptophan supplementation does not affect postoperative pain intensity or consumption of analgesics. *Pain*, 44, 249-54.
- Elderfield, A. J. & Truscott, R. J. (1994) Serum tryptophan and age-related cataract. *Dev Ophthalmol*, 26, 52-6.
- Elderfield, A. J. & Truscott, R. J. (1996) Is an altered tryptophan metabolism responsible for age-related cataract? *Adv Exp Med Biol*, 398, 425-8.
- Epperson, C. N., Amin, Z., Naftolin, F., Cappiello, A., Czarkowski, K. A., Stiklus, S., Anderson, G. M. & Krystal, J. H. (2007) The resistance to depressive relapse in menopausal women undergoing tryptophan depletion: preliminary findings. *J Psychopharmacol*, 21, 414-20.
- Etzel, K. R., Stockstill, J. W., Rugh, J. D. & Fisher, J. G. (1991) Tryptophan supplementation for nocturnal bruxism: report of negative results. *J Craniomandib Disord*, 5, 115-20.
- Fnb/Iom (2002) Protein and amino acids. IN FNB/IOM (Ed.) *Dietary reference intakes for energy, carbohydrates, fiber, fat, protein and amino acids (macronutrients)*. Washington D.C., The National Academies Press.
- Forrest, C. M., Mackay, G. M., Stoy, N., Egerton, M., Christofides, J., Stone, T. W. & Darlington, L. G. (2004) Tryptophan loading induces oxidative stress. *Free Radic Res*, 38, 1167-71.
- George, C. F., Millar, T. W., Hanly, P. J. & Kryger, M. H. (1989) The effect of L-tryptophan on daytime sleep latency in normals: correlation with blood levels. *Sleep*, 12, 345-53.
- Greenwood, M. H., Lader, M. H., Kantamneni, B. D. & Curzon, G. (1975) The acute effects of oral (--)tryptophan in human subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 2, 165-72.
- Gross, B., Ronen, N., Honigman, S. & Livne, E. (1999) Tryptophan toxicity--time and dose response in rats. *Adv Exp Med Biol*, 467, 507-16.
- Hains, P. G., Gao, L. & Truscott, R. J. (2003) The photosensitizer xanthurenic acid is not present in normal human lenses. *Exp Eye Res*, 77, 547-53.
- Hawkins, R. A., O'kane, R. L., Simpson, I. A. & Vina, J. R. (2006) Structure of the Blood-Brain Barrier and Its Role in the Transport of Amino Acids. *J. Nutr.*, 136, 218S-226.
- Herbst M. in Kochen W., Steinhart H. L-tryptophan: current prospects in medicine and drug safety. Ed. Walter Kochen; Hans Steinhart. – Berlin; New-York; de Gruyter, 1994
- Horwitt, M. K., Harper, A. E. & Henderson, L. M. (1981) Niacin-tryptophan relationships for evaluating niacin equivalents. *Am J Clin Nutr*, 34, 423-7.
- Hudson, C., Hudson, S. P., Hecht, T. & Mackenzie, J. (2005) Protein source tryptophan versus pharmaceutical grade tryptophan as an efficacious treatment for chronic insomnia. *Nutr Neurosci*, 8, 121-7.
- Malina, H. Z. & Martin, X. D. (1996a) 3-hydroxykynurenine transamination leads to the formation of the fluorescent substances in human lenses. *Eur J Ophthalmol*, 6, 250-6.
- Malina, H. Z. & Martin, X. D. (1996b) Xanthurenic acid derivative formation in the lens is responsible for senile cataract in humans. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 234, 723-30.
- Markus, C. R., Firk, C., Gerhardt, C., Kloek, J. & Smolders, G. F. (2008) Effect of different tryptophan sources on amino acids availability to the brain and mood in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 201, 107-14.
- Martin, T. G. (1996) Serotonin syndrome. *Ann Emerg Med*, 28, 520-6.

- Mégabarne, B. & 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 BAUD, F. (Ed.) *Encyclopédie Orphanet*.
- Mizdrak, J., Hains, P. G., Truscott, R. J., Jamie, J. F. & Davies, M. J. (2008) Tryptophan-derived ultraviolet filter compounds covalently bound to lens proteins are photosensitizers of oxidative damage. *Free Radic Biol Med*, 44, 1108-19.
- Moskowitz, D. S., Pinard, G., Zuroff, D. C., Annable, L. & Young, S. N. (2001) The effect of tryptophan on social interaction in everyday life: a placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology*, 25, 277-89.
- Murphy, S. E., Longhitano, C., Ayres, R. E., Cowen, P. J. & 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.
- National Cancer Institute, U.S. department of health, education, and welfare, 1978. Bioassay of L-tryptophan for possible carcinogenicity. CAS No. 73-22-3.
- No author, (2006) L-Tryptophan. Monograph. *Altern Med Rev*, 11, 52-6.
- Okuno, A., Fukuwatari, T. & Shibata, K. (2008) Urinary excretory ratio of anthranilic acid/kynurenic acid as an index of the tolerable amount of tryptophan. *Biosci Biotechnol Biochem*, 72, 1667-72.
- Oxenkrug, G. F. (2007) Genetic and hormonal regulation of tryptophan kynurenine metabolism: implications for vascular cognitive impairment, major depressive disorder, and aging. *Ann N Y Acad Sci*, 1122, 35-49.
- Raitala, A., Pertovaara, M., Karjalainen, J., Oja, S. S. & Hurme, M. (2005) Association of interferon-gamma +874(T/A) single nucleotide polymorphism with the rate of tryptophan catabolism in healthy individuals. *Scand J Immunol*, 61, 387-90.
- Roberts, J. E., Finley, E. L., Patat, S. A. & Schey, K. L. (2001) Photooxidation of lens proteins with xanthurenic acid: a putative chromophore for cataractogenesis. *Photochem Photobiol*, 74, 740-4.
- Roberts, J. E., Wishart, J. F., Martinez, L. & Chignell, C. F. (2000) Photochemical studies on xanthurenic acid. *Photochem Photobiol*, 72, 467-71.
- Ronen, N., Livne, E. & Gross, B. (1999) Oxidative damage in rat tissue following excessive L-tryptophan and atherogenic diets. *Adv Exp Med Biol*, 467, 497-505.
- Segura, R. & Ventura, J. L. (1988) Effect of L-tryptophan supplementation on exercise performance. *Int J Sports Med*, 9, 301-5.
- Sidransky, H. (1997) Tryptophan and carcinogenesis: review and update on how tryptophan may act. *Nutr Cancer*, 29, 181-94.
- Smith, A. J., Stone, T. W. & Smith, R. A. (2007) Neurotoxicity of tryptophan metabolites. *Biochem Soc Trans*, 35, 1287-9.
- Steiner, W. & Fontaine, R. (1986) Toxic reaction following the combined administration of fluoxetine and L-tryptophan: five case reports. *Biol Psychiatry*, 21, 1067-71.
- Stockstill, J. W., McCall, W. D., Jr., Gross, A. J. & Piniewski, B. (1989) The effect of L-tryptophan supplementation and dietary instruction on chronic myofascial pain. *J Am Dent Assoc*, 118, 457-60.
- Stone, T. W. (2001) Endogenous neurotoxins from tryptophan. *Toxicol*, 39, 61-73.
- Stone, T. W., Mackay, G. M., Forrest, C. M., Clark, C. J. & Darlington, L. G. (2003) Tryptophan metabolites and brain disorders. *Clin Chem Lab Med*, 41, 852-9.
- Takikawa, O. (2005) Biochemical and medical aspects of the indoleamine 2,3-dioxygenase-initiated L-tryptophan metabolism. *Biochem Biophys Res Commun*, 338, 12-9.
- Thiagarajan, G., Shirao, E., Ando, K., Inoue, A. & Balasubramanian, D. (2002) Role of xanthurenic acid 8-O-beta-D-glucoside, a novel fluorophore that accumulates in the brunescient human eye lens. *Photochem Photobiol*, 76, 368-72.
- Thorleifsdottir, B., Bjornsson, J. K., Kjeld, M. & Kristbjarnarson, H. (1989) Effects of L-tryptophan on daytime arousal. *Neuropsychobiology*, 21, 170-6.
- Truscott, R. J. & Elderfield, A. J. (1995) Relationship between serum tryptophan and tryptophan metabolite levels after tryptophan ingestion in normal subjects and age-related cataract patients. *Clin Sci (Lond)*, 89, 591-9.
- Truscott, R. J. & Wood, A. M. (1994) Tryptophan metabolism and the reactive metabolite hypothesis for human cataract. *Dev Ophthalmol*, 26, 83-6.
- Young, S. N. (1991) Use of tryptophan in combination with other antidepressant treatments: a review. *J Psychiatry Neurosci*, 16, 241-6.

Zarnowski, T., Rejdak, R., Zielinska-Rzecka, E., Zrenner, E., Grieb, P., Zagorski, Z., Junemann, A. & Turski, W. A. (2007) Elevated concentrations of kynurenic acid, a tryptophan derivative, in dense nuclear cataracts. *Curr Eye Res*, 32, 27-32.

Mots clés : .sécurité d'emploi, compléments alimentaires, tryptophane

**La Directrice Générale
Pascale BRIAND**