

LES PHYTOMICRONUTRIMENTS – ÉVALUATION DE LEURS EFFETS SUR LA SANTE

Augustin Scalbert
Unité Maladies Métaboliques et Micronutriments, INRA Clermont-Fd / Theix
63122 St Genès-Champanelle
Augustin.Scalbert@clermont.inra.fr

Résumé: Il est aujourd'hui bien établi qu'une alimentation riche en fruits et légumes prévient diverses pathologies dégénératives telles que cancers ou maladies cardio-vasculaires. Ces effets pourraient être en partie liés à leur richesse en phytomicronutriments. Une meilleure connaissance de la nature des phytomicronutriments protecteurs et des niveaux d'apport nécessaires constitue un enjeu considérable pour l'amélioration de la valeur santé de nos aliments. Il importe de bien appréhender le niveau de preuves de ces effets protecteurs très variable d'un micronutriment à l'autre. Ceci est un préalable avant d'en recommander la consommation pour la prévention de pathologies.

Les plantes sont constituées d'une part de métabolites primaires essentiels au fonctionnement de toute cellule vivante (glucides, lipides, protéines, ADN, etc.), d'autre part de métabolites secondaires qui assurent principalement des fonctions de protection contre différents stress (rayonnement UV, pathogènes, herbivores, etc.). Ces métabolites secondaires sont principalement des polyphénols, terpènes et alcaloïdes dont la nature est extrêmement variable (plus de 30.000 molécules identifiées) et souvent caractéristique d'une famille ou d'une espèce végétale. Leur caractère éventuellement toxique, amer ou astringent n'a pas échappé à l'Homme qui a sélectionné pour son alimentation environ 350 espèces parmi les 250.000 existantes [1]. Ces 350 espèces ont été améliorées, transformées pour fournir des aliments appétants, dépourvus de toxicité et capables de satisfaire nos besoins nutritionnels. Ces aliments contiennent encore des métabolites secondaires qui joueraient un rôle dans le maintien de la santé et pourraient en particulier expliquer les effets protecteurs de la consommation d'aliments d'origine végétale, et en particulier des fruits et légumes contre maladies cardio-vasculaires et cancers [2, 3]. Pour ces raisons, on qualifie ces composés de phytomicronutriments. De nombreux chercheurs s'efforcent de déterminer la nature des phytomicronutriments et des maladies qu'ils contribuent à prévenir. Les principales classes de phytomicronutriments et leurs effets santé présumés sont présentés dans le tableau 1. Les trois classes les plus étudiées aujourd'hui sont celles des polyphénols, caroténoïdes et phytostérols.

Tableau 1. Principales classes de micronutriments et effets santé.

Phytomicronnutriments	Rôle dans la prévention de maladies
Polyphénols	Maladies cardio-vasculaires Cancers Ostéoporose Maladies neurodégénératives Maladies inflammatoires
Caroténoïdes	Cancers Maladies cardio-vasculaires Dégénérescence maculaire liée à l'âge
Phytostérols	Hypercholestérolémie
Glucosinolates	Cancers
Composés soufrés	Cancers Maladies cardio-vasculaires
Saponines	Cancers Maladies cardio-vasculaires

Le niveau de preuves de leurs effets sur la prévention de ces différentes pathologies est souvent mal apprécié. Le grand nombre d'études sur animaux expérimentaux, cellules en culture et chez l'Homme qui aboutissent parfois à des résultats contradictoires rend la synthèse difficile. Il est en effet relativement aisé d'explorer les effets protecteurs des phytomicronnutriments sur des modèles animaux mais beaucoup plus difficile de les confirmer chez l'homme. Deux approches différentes sont utilisées: l'approche fonctionnelle et l'approche épidémiologique.

1. Approche fonctionnelle

L'approche fonctionnelle consiste à rechercher des effets de la consommation en phytomicronnutriments sur une fonction, un biomarqueur ou un facteur de risque associé à une pathologie donnée. Cette approche ne peut aboutir à des recommandations nutritionnelles que si le marqueur est proprement validé (par exemple le taux de cholestérol plasmatique pour les maladies cardio-vasculaires). Il est alors possible de développer des aliments fonctionnels enrichis en ces phytomicronnutriments et susceptibles de limiter le développement de cette pathologie.

La seule allégation nutritionnelle portant sur un phytomicronnutriment aujourd'hui autorisée en France concerne les phytostérols. Les phytostérols, naturellement présents dans les céréales ainsi que dans des légumes et fruits, ont des propriétés hypocholestérolémiantes bien établies par de nombreuses études cliniques [4]. La baisse de la cholestérolémie est reconnue comme un objectif de santé publique. Une baisse d'environ 10 % du cholestérol total et du cholestérol-LDL peut être atteinte par la consommation de 2 g de phytostérols par jour, ce qui représente un apport environ 10 fois supérieur à la consommation alimentaire moyenne. L'absence de toxicité documentée a conduit à autoriser la mise sur le marché de margarine enrichie en phytostérols assortie d'une allégation portant sur la baisse du cholestérol. Néanmoins, l'American Heart Association recommande en absence d'études des éventuels effets délétères sur le long terme, de réserver la consommation de phytostérols aux seuls

adultes présentant une cholestérolémie trop élevée ou ayant déjà fait un accident cardiovasculaire.

Cette approche fonctionnelle est finalement peu différente de celle conduisant au développement de médicaments à la différence près que la nature alimentaire des principes actifs a limité le degré d'exigence de preuves d'absence de toxicité.

D'autres études cliniques ont permis de mettre en évidence par exemple un effet de phytomicronutriments tels que les polyphénols sur le statut antioxydant [5] et le fonctionnement endothélial [6], et ce pour des niveaux d'apports proches de ceux associés à l'alimentation. L'association entre ces effets fonctionnels et la santé reste cependant insuffisamment assurée pour aboutir à des recommandations nutritionnelles précises. Il est alors nécessaire de rechercher les effets de tels phytomicronutriments sur les pathologies elles-mêmes.

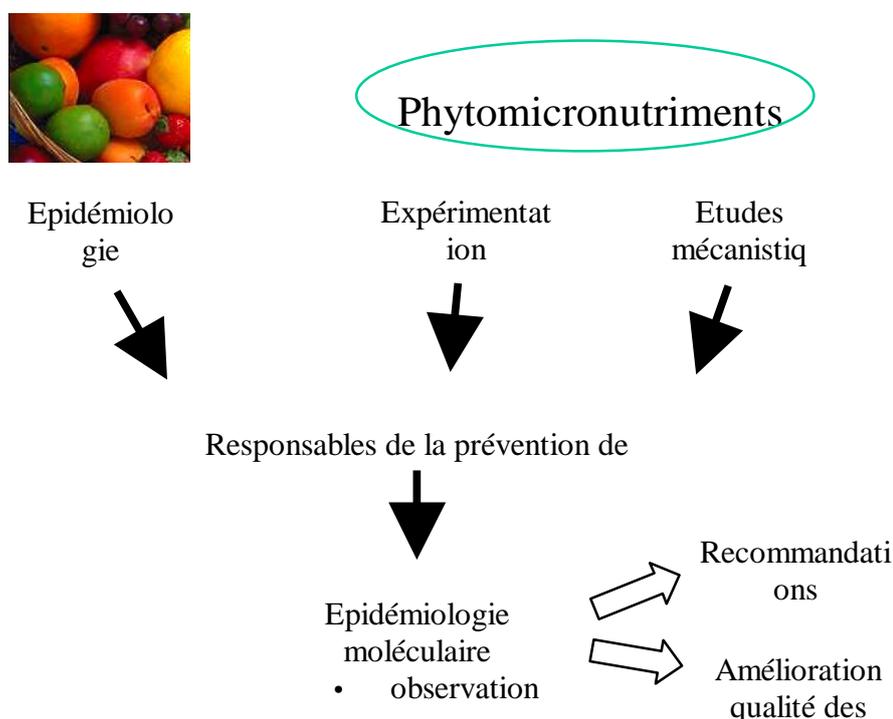
2. Approche épidémiologique

La deuxième approche consiste à rechercher des effets sur le développement des pathologies. Cette approche est beaucoup plus délicate à mettre en œuvre et requiert des moyens lourds permettant le suivi de populations pendant plusieurs années dans le cadre d'études épidémiologiques. Elle est mise en œuvre quand trois types de données convergent pour suggérer un effet protecteur (Figure 1):

- des données d'épidémiologie alimentaire qui montrent une association entre la consommation d'aliments riches en ces phytomicronutriments et un moindre risque de développer une pathologie;
- des données d'expérimentation sur modèles animaux de la pathologie;
- des données obtenues sur cellules en culture ou autres modèles qui permettent de proposer un mécanisme plausible pour expliquer ces effets.

Les études d'épidémiologie moléculaire visent alors à préciser les associations entre la consommation des phytomicronutriments eux-mêmes et la survenue des pathologies. Ces études sont dans un premier temps des études d'observation (quelles associations entre les différents niveaux d'apport en phytomicronutriments dans une population et la prévalence des pathologies ?) et dans une deuxième temps des études d'intervention (la supplémentation en micronutriments réduit-elle le risque de développer les pathologies ?). Quelques exemples permettent d'illustrer de grandes disparités dans les niveaux de preuves.

Figure 1: Mise en évidence des effets des phytomicronutriments sur la prévention des pathologies.



On a beaucoup parlé dans les médias du resvératrol, un polyphénol qui expliquerait en partie les effets santé d'une consommation modérée de vin. Le resvératrol possède des propriétés anticarcinogènes mises en évidence sur divers modèles animaux ou cultures cellulaires. Les concentrations nécessaires pour observer ces effets et les données relatives à sa biodisponibilité [7-9] suggèrent que des doses de l'ordre de 200 mg/jour seraient nécessaires pour observer ces effets chez l'homme. Ces doses n'ont rien à voir avec les niveaux d'apport associés aux régimes. Le vin est en effet la seule source alimentaire de resvératrol et les teneurs en resvératrol n'y dépassent pas en général 1 mg/l. Il faudrait donc augmenter les apports en resvératrol bien au delà des doses alimentaires pour avoir des chances d'observer des effets dans le cadre d'études cliniques ou d'intervention. Il semble difficile dans ces conditions de faire l'économie d'études toxicologiques poussées comparables à celles menées pour le développement de nouveaux médicaments, d'autant plus que des effets pro-carcinogènes ou proathérogènes ne sont pas exclus [10, 11]. Il est donc encore très prématuré de recommander la consommation de resvératrol ou de produits qui auraient été enrichis en resvératrol.

La consommation totale de polyphénols associée au régime est beaucoup plus élevée que celle en resvératrol seul et est estimée à environ un gramme par jour. De très nombreuses données expérimentales suggèrent un rôle protecteur contre cancers et maladies cardio-vasculaires. Ces données sont confortées par des études d'épidémiologie alimentaire sur des boissons riches en polyphénols telles que vin et thé [12, 13]. Il est donc opportun d'entreprendre des études d'épidémiologie moléculaire de manière à préciser les associations entre la consommation en polyphénols et les risques de développer ces maladies. Quelques premiers résultats tendent à confirmer une association avec un moindre risque de développement de maladies cardio-vasculaires pour une classe de polyphénols (flavonols) [14-16]. Un plus

grand nombre d'études reste indispensable avant de recommander une éventuelle augmentation des apports en polyphénols ou de leurs teneurs dans les aliments.

Ces données sur les polyphénols peuvent être comparées à celles obtenues sur vitamine C et vitamine E, autres antioxydants étudiés depuis plus longtemps auxquels on attribue un rôle protecteur similaire contre cancers et maladies cardio-vasculaires. Des apports nutritionnels conseillés (ANC) pour la vitamine C ont été définis sur la base d'arguments dont la nature a évolué avec le temps. Les ANC publiés en 1981 ont été fixés à 60 à 100 mg/jour pour assurer le maintien des concentrations plasmatiques. Ces ANC ont été révisés à la hausse (110 mg/jour) sur la base d'études épidémiologiques d'observations établissant un lien entre consommation en vitamine C et prévention des maladies cardio-vasculaires et cancers [17, 18].

Les acquis basés sur les études épidémiologiques d'observation ont cependant été parfois remis en question par les résultats d'études épidémiologiques d'intervention. Ainsi pour la vitamine E, les études d'observation avaient suggéré que sa consommation limitait les risques de maladies cardio-vasculaires [19]. Les premières études d'intervention tendaient à confirmer ces effets protecteurs en prévention secondaire [20, 21] et les médecins ont alors prescrit des suppléments de vitamine E à leur patients. Malheureusement, aucune des études récentes d'intervention n'a confirmé de tels effets protecteurs mettant en doute l'intérêt des prescriptions de vitamine E [22-25]. De la même manière, les études d'intervention chez des fumeurs (ATBC, CARET) n'ont montré aucun effet protecteur de la consommation de - carotène contre le cancer du poumon ou ont même montré une augmentation du risque [26, 27] alors que les effets protecteurs étaient fortement suggérés par les différentes études d'observation.

Ces quelques exemples montrent les difficultés inhérentes à la mise en évidence des effets santé des phytomicronutriments. Beaucoup de données expérimentales suggèrent un rôle protecteur contre différentes pathologies mais les preuves restent le plus souvent insuffisantes d'où le peu d'allégations nutritionnelles autorisées. Il existe une forte attente des sélectionneurs et technologues pour un cahier des charges précis qui leur permettrait de satisfaire l'attente de consommateurs de plus en plus soucieux de préserver leur santé par une alimentation équilibrée. En l'absence d'un tel cahier des charges, il convient de rester prudent et de ne pas enrichir de manière prématurée et inconsidérée les aliments en composés qui pourraient éventuellement s'avérer plus nocifs que bénéfiques.

Ces données sur les effets santé des micronutriments, une fois assurées, pourront être intégrées dans les programmes de sélection et dans le développement de procédés de transformation visant à améliorer la qualité nutritionnelle des aliments. Ceci ne pourra se faire qu'en tenant compte des autres caractères, qualités organoleptiques et résistance aux pathogènes notamment, qui dépendent aussi de la présence de micronutriments (*cf Sélection variétale et qualité nutritionnelle*, dans le même volume). C'est à ces conditions que l'on peut espérer fournir à l'homme une alimentation susceptible de préserver au mieux sa santé.

Références.

- 1 Vaughan JG, Geissler CA (1997) *The new Oxford book of food plants*; Oxford University Press: Oxford, 239.
- 2 Block G, Patterson B, Subar A, Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr. Cancer* 1992, 18, 1-29.

- 3 Ness AR, Powles JW, Fruit and vegetables, and cardiovascular disease: a review. *Int. J. Epidemiol.* 1997, 26, 1-13.
- 4 Moghadasian MH, Frohlich JJ, Effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism and atherosclerosis: clinical and experimental evidence. *Am J Med* 1999, 107, 588-594.
- 5 Scalbert A, Williamson G, Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J. Nutr.* 2000, 130, 2073S-2085S.
- 6 Duffy SJ, Keaney JF, Jr., Holbrook M, Gokce N, Swerdloff PL, Frei B, Vita JA, Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001, 104, 151-156.
- 7 Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CWW, Fong HHS, Farnsworth NR, Kinghorn AD, Mehta RG, Pezzuto JM, Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997, 275, 218-220.
- 8 Casper RF, Quesne M, Rogers IM, Shirota T, Jolivet A, Milgrom E, Savouret JF, Resveratrol has antagonist activity on the aryl hydrocarbon receptor: implications for prevention of dioxin toxicity. *Mol Pharmacol* 1999, 56, 784-790.
- 9 Bertelli AA, Giovannini L, Stradi R, Urien S, Tillement JP, Bertelli A, Kinetics of trans- and cis-resveratrol (3,4',5-trihydroxystilbene) after red wine oral administration in rats. *Int J Clin Pharmacol Res* 1996, 16, 77-81.
- 10 Gehm BD, McAndrews JM, Chien PY, Jameson JL, Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997, 94, 14138-14143.
- 11 Wilson T, Knight TJ, Beitz DC, Lewis DS, Engen RL, Resveratrol promotes atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. *Life Sci* 1996, 59, L15-21.
- 12 Peters U, Poole C, Arab L, Does tea affect cardiovascular disease? A meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2001, 154, 495-503.
- 13 Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, De Gaetano G, Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002, 105, 2836-2844.
- 14 Hirvonen T, Pietinen P, Virtanen M, Ovaskainen ML, Hakkinen S, Albanes D, Virtamo J, Intake of flavonols and flavones and risk of coronary heart disease in male smokers. *Epidemiology* 2001, 12, 62-67.
- 15 Knekt P, Jarvinen R, Reunanen A, Maatela J, Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: A cohort study. *British Medical Journal* 1996, 312, 478-481.
- 16 Hertog MGL, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Fidanza F, Giampaoli S, Jansen A, Menotti A, Nedeljkovic S, Pekkarinen M, Simic BS, Toshima H, Feskens EJM, Hollman PCH, Katan MB, Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the Seven Countries Study. *Archives of Internal Medicine* 1995, 155, 381-386.
- 17 Birlouez-Aragon I, Fieux B, Potier de Courcy G, Hercberg S, Vitamine C. In : *Apports nutritionnels conseillés pour la population française* (Martin A, Ed.) Editions Tec & Doc, Londres, 2001, 215-220.
- 18 Carr AC, Frei B, Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr* 1999, 69, 1086-1107.
- 19 Gey KF, Puska P, Jordan P, Moser UK, Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1991, 53, 326S-334S.
- 20 DeMaio SJ, King SB, 3rd, Lembo NJ, Roubin GS, Hearn JA, Bhagavan HN, Sgoutas DS, Vitamin E supplementation, plasma lipids and incidence of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). *J Am Coll Nutr* 1992, 11, 68-73.

- 21 Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ, Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996, 347, 781-786.
- 22 Investigators G-P, Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999, 354, 447-455.
- 23 Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S, Haukka JK, Huttunen JK, Albanes D, Taylor PR, Heinonen OP, Effects of alpha tocopherol and beta carotene supplements on symptoms, progression, and prognosis of angina pectoris. *Heart* 1998, 79, 454-458.
- 24 Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P, Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000, 342, 154-160.
- 25 Collins R, Peto R, Armitage J, The MRC/BHF Heart Protection Study: preliminary results. *Int J Clin Pract* 2002, 56, 53-56.
- 26 Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, Rautalahti M, Hartman AM, Palmgren J, Freedman LS, Haapakoski J, Barrett MJ, Pietinen P, Malila N, Tala E, Liippo K, Salomaa ER, Tangrea JA, Teppo L, Askin FB, Taskinen E, Erozan Y, Greenwald P, Huttunen JK, Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance. *J Natl Cancer Inst* 1996, 88, 1560-1570.
- 27 Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Hammar S, Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996, 334, 1150-1155.