

## Les caroténoïdes : 2. Pathologie et études de supplémentation

Commission SFBC « Méthode de séparation et de dosage du  $\beta$ -carotène et des caroténoïdes » (responsable : F. Nabet) de la section Méthodes en biochimie (Coordonnateurs : J. Goudable et P. Carayon) de la SFBC.

H. Faure<sup>1</sup>

V. Fayol<sup>2</sup>

C. Galabert<sup>3</sup>

P. Grolier<sup>4</sup>

G. Le Moël<sup>5</sup>

J.-P. Steghens<sup>6</sup>

F. Nabet<sup>7</sup>



<sup>1</sup> Laboratoire de biochimie C, CHU Grenoble

<sup>2</sup> Unité de vitaminologie, Laboratoire Marcel-Mérieux, Lyon

<sup>3</sup> Laboratoire de biologie, Hôpital R.-Sabran, Hyères

<sup>4</sup> Groupe Vitamines, INRA. Unité des maladies métaboliques et micronutriments, Clermont-Ferrand

<sup>5</sup> Laboratoire de biochimie A, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris

<sup>6</sup> Laboratoire de biochimie C, Hôpital E.-Herrliot, Lyon

<sup>7</sup> Laboratoire de biochimie B, CHU Nancy

Tirés à part : F. Nabet

Article reçu le 4 décembre 1998, accepté le 11 janvier 1999.

**Résumé.** Une corrélation inverse est établie dans la plupart des études entre apports ou concentrations plasmatiques en caroténoïdes et risque de cancers et de maladies cardiovasculaires. Les caroténoïdes ont un effet protecteur dans d'autres pathologies comme des atteintes rétinienne ou dermatologiques. La concentration plasmatique de ces molécules est abaissée dans des pathologies digestives, dans l'infection au VIH. La toxicité aiguë et à long terme des caroténoïdes est faible, ce qui, compte tenu des effets bénéfiques attendus d'une alimentation riche en caroténoïdes, a encouragé les essais de supplémentation. L'étude au Linxian (Chine) sur une population rurale carencée en micronutriments, a montré que la supplémentation en caroténoïdes, zinc, sélénium, vitamine E a diminué la mortalité globale et celle par cancer de l'estomac. D'autres essais (ATBC, Caret...) faits avec du  $\beta$ -carotène, associé ou non à la vitamine E ou au rétinol sur des sujets non carencés n'ont pas eu d'effet positif sur la mortalité par cancers ou maladies cardiovasculaires, au contraire des effets négatifs ont été observés. Dans ces études, les doses de  $\beta$ -carotène administrées allaient de 20 à 50 mg/j. L'étude Suvimax qui est en cours est une polysupplémentation pendant 8 ans avec des doses supraphysiologiques (6 mg/j pour le  $\beta$ -carotène) et apportera peut-être des arguments épidémiologiques en faveur d'effets positifs ou négatifs au regard d'un apport plus physiologique.

**Mots clés :** Caroténoïdes et cancer – Caroténoïdes et maladies cardiovasculaires – Toxicité – Supplémentation.

**Summary.** Inverse correlations have been found in most studies on the relationship between dietary intake and plasma concentrations of carotenoids on one side and degenerative diseases such as cancer and cardiovascular diseases on the other side. Protective effects of carotenoids have been found for pathologies of the retina and the skin. Concentrations of these molecules in blood are lower in digestive pathologies and HIV. Short- and long-term toxicity of carotenoids was found to be low. In combination with the beneficial effects found for diets rich in carotenoids, this has initiated trials with relatively high doses of carotenoid supplements. In the study in Linxian (China) in a rural population with poor nutritional status, supplementation with beta-carotene, zinc, selenium and vitamin E lowered total mortality and mortality from stomach cancer. Other studies (ATBC, Caret...) on well-fed subjects did not show beneficial effects on mortality from cancer and cardiovascular diseases. On the contrary, higher mortality and lung cancer incidence was found in supplemented subjects that were also exposed to asbestos and cigarette smoke. In these studies, doses of supplemental beta-carotene were high and varied from 20 to 50 mg/day. One still ongoing study, called Suvimax, doses subjects for eight years with a cocktail of vitamins and minerals including 6 mg per day of beta-carotene. This supplementation with physiologically seen more "normal" doses might give clarity on the question if beta-carotene is the protective factor in fruits and vegetables.

**Key words:** Carotenoids in cancer – Carotenoids in cardiovascular diseases – Toxicity – Supplementation.

## revue générale

Dans une première partie, nous avons traité de la structure, de l'absorption du métabolisme et du mode d'action des caroténoïdes [1], cette deuxième partie sera consacrée aux rôles des caroténoïdes en pathologie.

La plupart des travaux portent sur les relations caroténoïdes et cancers ou caroténoïdes et maladies cardiovasculaires. Cependant le rôle des caroténoïdes dans de nombreuses autres pathologies a également été recherché. Dans l'ensemble de ces études, il a généralement été trouvé une corrélation inverse entre concentration plasmatique en caroténoïdes et pathologies ; à partir de ces constatations et de la faible toxicité de ces composés, des études de supplémentation ont été entreprises avec des résultats quelquefois décevants.

### Caroténoïdes et cancers

Dans cette pathologie, comme dans d'autres, plusieurs types d'études ont été réalisés : soit mise en parallèle des apports alimentaires en caroténoïdes totaux ou d'un caroténoïde particulier (évalués avec plus ou moins de précision) et l'apparition de différentes formes de cancers, soit corrélation du taux plasmatique de caroténoïdes et du risque de cancer.

#### Apport alimentaire

L'effet d'une alimentation riche en caroténoïdes serait bénéfique vis-à-vis du cancer de la bouche, du pharynx [2] et du poumon [3, 4]. Toutefois, une étude datant de 1990 [5] n'a pas mis en évidence d'association entre alimentation enrichie en fruits et légumes et risques d'apparition du cancer du poumon. D'autres études portant sur le  $\beta$ -carotène montrent qu'il existe une relation inverse entre apport et risque de cancer de l'endomètre [6], du sein [7], de l'estomac [8], mais surtout du poumon, et en particulier chez les non-fumeurs [9]. La consommation de lycopène ne diminue pas le risque d'apparition du cancer du poumon [10] mais diminue celui du cancer du tractus digestif et de la prostate [11, 12]. Il n'a pas été observé de relation entre les apports de  $\beta$ -cryptoxanthine et le risque d'apparition de cancers du poumon [10].

Toutefois, ces études doivent être interprétées en tenant compte du fait qu'une alimentation riche en caroténoïdes est également riche en flavonoïdes dont le rôle protecteur vis-à-vis des cancers est connu. D'autre part, elles s'appuient sur les données des tables de composition des aliments qui peuvent être imprécises et incomplètes. C'est pourquoi, il semble nécessaire de confirmer les effets bénéfiques des caroténoïdes appor-

tés par l'alimentation vis-à-vis de l'apparition de certains cancers.

#### Concentrations plasmatiques

Parallèlement aux études portant sur les apports alimentaires de caroténoïdes, les concentrations plasmatiques en caroténoïdes chez des patients cancéreux ont été évaluées par rapport à des témoins, ces concentrations étant le reflet des apports alimentaires, principalement pour l' $\alpha$ -carotène, le  $\beta$ -carotène et la lutéine [13]. Le développement des méthodes CLHP a permis ces dernières années de séparer et d'évaluer les principaux caroténoïdes sériques.

Les concentrations sériques de caroténoïdes totaux sont plus basses chez des patients atteints de cancer du col de l'utérus ou du poumon [14, 15]. Cela n'est pas retrouvé chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire [16]. Les concentrations sériques de  $\beta$ -carotène ont été particulièrement étudiées chez les patients atteints de cancer du poumon [17], elles sont diminuées de même que dans le mélanome, le cancer de l'épithélium de la peau, de l'estomac, du côlon, du sein chez les femmes en post-ménopause et dans le cancer du col de l'utérus [17, 18]. En revanche, il n'a pas été mis en évidence d'association entre les concentrations sériques de  $\beta$ -carotène et la survenue de cancer de l'épithélium pavimenteux de la vessie et du pancréas [19].

Il n'y a pas d'association entre les concentrations sériques d' $\alpha$ -carotène et la survenue de cancer de la vessie, du pancréas, du sein et le mélanome [18, 20, 21]. En revanche, dans le cancer du col de l'utérus, les résultats sont contradictoires : l'étude de Potischman *et al.* [22] rapporte une relation inverse entre concentrations sériques d' $\alpha$ -carotène chez 387 patientes porteuses de cancer du col de l'utérus (stades I et II), relation non confirmée dans l'étude de Batieha [14] chez 50 patientes. Les concentrations sériques de lycopène ne sont pas associées avec la survenue de mélanome, de cancers de l'épithélium pavimenteux, du sein ou du pancréas [18, 19]. Les résultats obtenus chez des patientes atteintes des cancers du col de l'utérus sont discordants [22]. En ce qui concerne la lutéine, toutes les études sont convergentes et aucune association n'a pu être mise en évidence entre les concentrations sériques et le risque du cancer du col. Les concentrations sériques de cryptoxanthine ne sont pas associées à une diminution de risque pour le cancer du col de l'utérus [22].

Les travaux cités ci-dessus font en général état d'une corrélation inverse entre les concentrations plasmatiques de caroténoïdes et la survenue de certains can-

cers, mais ne permettent pas de conclure si ces concentrations abaissées de caroténoïdes plasmatiques sont la cause ou la conséquence de l'apparition du cancer.

## Caroténoïdes et maladies cardiovasculaires

L'athérosclérose est une des causes les plus importantes de décès dans les pays industriels. L'installation et la progression des pathologies cardiovasculaires résultent de processus complexes dans lesquels interviennent des facteurs génétiques et environnementaux. À la différence de la France, les régions du nord de la Finlande sont des régions où la mortalité par pathologies cardiovasculaires, et en particulier par maladie coronarienne est exceptionnellement basse. Cette différence semble liée à un statut anti-oxydant élevé, grâce à une alimentation riche en poissons, en légumes verts et fruits contenant des caroténoïdes [23]. Il en est de même pour des populations asiatiques (Malaisie, Chine) malgré le pourcentage élevé de fumeurs [24]. Les nombreuses études épidémiologiques de ces dernières années mettent en évidence l'association des pathologies vasculaires périphériques dues au vieillissement ou à la consommation de cigarettes et la peroxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) [25]. Par ailleurs, de nombreux travaux [26] font une relation entre la diminution des risques cardiovasculaires et des concentrations plasmatiques élevées en  $\beta$ -carotène. Les caroténoïdes par leur propriété anti-oxydante, leur localisation dans les membranes et dans les lipoprotéines, où ils jouent un rôle dans la neutralisation de  $^1O_2$ , seraient des acteurs importants dans la protection contre la peroxydation lipidique [27]. Ils agissent en synergie avec d'autres substances anti-oxydantes :  $\alpha$ -tocophérol, vitamine C, urate, bilirubines, glutathion réduit.

### Place du stress oxydatif dans l'athérogenèse

Les mécanismes d'athérogenèse ne sont pas encore totalement élucidés. L'oxydation des LDL par les peroxydes a été proposée comme modèle d'étude *in vivo*. La peroxydation des acides gras polyinsaturés se ferait dans l'intima des artères avec formation d'aldéhydes, dont le dialdéhyde malonique marqueur utilisé pour l'évaluation de la peroxydation lipidique. Ces aldéhydes en se fixant sur les groupements amines libres de l'apolipoprotéine B empêcheraient la reconnaissance des LDL par les récepteurs B et E. Les LDL seraient alors captées par les récepteurs « scavengers » des macrophages.

L'accumulation du cholestérol fait que les macrophages ainsi gorgés se transforment en cellules spumeuses caractéristiques des lésions athéromateuses [28].

Dans la paroi artérielle, les cellules endothéliales, les macrophages, les cellules musculaires lisses oxyderaient les LDL en particulier, mais aussi les VLDL et les HDL.

Deux types de mécanismes pourraient être à l'origine de l'oxydation des LDL par les cellules endothéliales :

1) Des mécanismes radicalaires liés à la production cellulaire d'anions superoxydes nécessitant la présence de métaux de transition  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$ ,  $Cu^+/Cu^{2+}$  [29]. Le monoxyde d'azote (NO) sécrété par les cellules endothéliales participerait aussi à l'initiation de la peroxydation lipidique selon un processus radicalaire.

2) Des mécanismes enzymatiques avec la participation de la phospholipase  $A_2$  des cellules ou celle liée à l'apoptotéine B des LDL [30].

Les LDL oxydées diminuent la fluidité des membranes des cellules endothéliales et altèrent leurs fonctions de barrière sélective aux composants plasmatiques. Elles favorisent ainsi le passage des monocytes et autres composants plasmatiques dans l'intima accélérant la formation des stries lipidiques, et la transformation des macrophages en cellules spumeuses faisant progresser les lésions.

Les LDL oxydées ont un effet toxique, qui aurait pour origine une peroxydation rapide des lipides cellulaires, une augmentation du calcium ionisé cytosolique aboutissant à une désactivation des enzymes calcium-dépendantes entraînant une altération du cytosquelette, une augmentation de la fragmentation de l'ADN et la mort cellulaire par apoptose et nécrose. Cette cytotoxicité implique une liaison des LDL oxydées à des récepteurs spécifiques. Toutes ces données ont été rassemblées dans la revue de Demuth *et al.* [30].

En conclusion, les LDL et les VLDL oxydées, cytotoxiques, participeraient à la destruction de l'endothélium vasculaire, initiant ainsi le processus d'athérosclérose. Les HDL oxydées diminueraient l'afflux du cholestérol à partir des cellules spumeuses et en conséquence ralentiraient le transport inverse du cholestérol des artères vers le foie [31].

### Effet protecteur des caroténoïdes

Des études *in vitro* sont encore en cours afin d'expliquer les mécanismes d'oxydation des lipoprotéines et le rôle protecteur des substances anti-oxydantes qui inhiberaient la peroxydation. L'athérosclérose serait liée à un déséquilibre entre stress oxydatif vasculaire et protection par des substances anti-oxydantes [32].

## revue générale

$\beta$ -carotène) semble être un facteur de risques accrus de polyarthrite rhumatoïde [56]. Une étude portant sur les taux des vitamines A, E et les caroténoïdes a mis en évidence, chez des patients atteints de sclérose vasculaire multiloculaires, des concentrations sériques de  $\beta$ -carotène diminuées par rapport aux contrôles. Dans la maladie d'Alzheimer, les mêmes observations sont faites alors qu'il existe dans cette maladie une accumulation de  $\beta$ -carotène dans les tissus sous-cutanés.

Dans la maladie de Parkinson, il n'y a pas de différences de concentrations des caroténoïdes plasmatiques entre les patients porteurs de cette maladie et les sujets contrôles ; il n'y a pas non plus d'effets des anti-parkinsoniens sur la concentration de  $\beta$ -carotène.

Aucune association n'a été trouvée entre la concentration de  $\beta$ -carotène et les pathologies de la fertilité. Ceci est en contradiction avec les travaux de Kretsch et al. [57] qui rapportent l'association de troubles du cycle menstruel avec une alimentation pauvre en caroténoïdes. Par ailleurs, chez les herbivores, il a été observé qu'une supplémentation en  $\beta$ -carotène augmente la fertilité lorsque ceux-ci sont nourris au foin, qui ne contient que de faibles quantités de  $\beta$ -carotène.

Chez les femmes, dans la tranche d'âge 35-44 ans, utilisant des contraceptifs oraux, les concentrations sériques de  $\beta$ -carotène sont plus basses que chez les femmes dans la même tranche d'âge qui n'en utilisent pas. Le groupe étudié comportant un pourcentage important de fumeuses, les taux abaissés peuvent être liés à l'usage du tabac ou aux contraceptifs oraux [58].

### Toxicité des caroténoïdes

Les propriétés colorantes des caroténoïdes sont largement exploitées pour la coloration artificielle des aliments tant pour les animaux que pour l'homme et ils sont répertoriés en tant qu'additifs alimentaires sous le code E 160 (carotène) et E 161 (xanthophylles). Leurs activités photoprotectrices et anti-oxydantes font que le  $\beta$ -carotène et la canthaxanthine sont incorporés dans certains médicaments utilisés dans des pathologies photosensibilisantes comme la protoporphyrie érythropoïétique et l'éruption polymorphe estivale. Ils font également partie de préparations cosmétiques dont la posologie recommandée est de 6 à 60 mg de caroténoïdes/j.

Des dossiers toxicologiques ont donc été préparés. Des doses d'utilisation et des doses journalières admissibles (DJA) pour l'homme ont été déterminées par différentes commissions (tableau 1). Le  $\beta$ -carotène a été classé substance non toxique (*generally recognized*

*as safe* ou Gras), comme nutriment, supplément alimentaire, colorant dans l'industrie alimentaire, pharmaceutique et cosmétique par la Food and Drug Administration.

### Toxicité aiguë

Elle est mesurée par la DL50 (dose létale 50) généralement chez le rat ou la souris. La DL50 (souris) du  $\beta$  8'-apocaroténal, de l'acide  $\beta$  8'-apocaroténoïde et de la canthaxanthine est supérieure à 10 g par kg de poids corporel ; pour le  $\beta$ -carotène, elle est de 1 g/kg chez le rat, par voie intramusculaire [59] et supérieure à 8 g/kg chez le chien Beagle, par voie orale [60]. La DL50 du lycopène chez le rat est supérieure à 5 g/kg [61].

### Génotoxicité

Les tests de mutagenèse réalisés à partir des souches mutantes de *Salmonella thyphimurium* histidine révèlent une totale absence de caractère mutagène pour le  $\beta$ -carotène jusqu'à des doses de 4,15 mg/boîte [62]. Aucune aberration chromosomique n'est constatée lorsque de fortes doses de canthaxanthine et de Rocou [63] sont incubées avec des cellules de hamster chinois en culture.

### Embryotoxicité et tératogénicité

Des quantités de 1,8 g/kg/j de  $\beta$ -carotène administrées à des rates entre la neuvième et la douzième semaine de

Tableau 1. Numérotation CEE et conditions d'utilisation des caroténoïdes autorisés comme additifs alimentaires

Additif	Principe actif	N° CEE	Dose journalière admissible (mg/kg poids)	Limite d'utilisation
$\beta$ -carotène	Caroténoïdes mélangés $\beta$ -carotène synthétique	E160a	0-5	Bonne pratique de fabrication
Rocou	Bixine, norbixine	E160b	0-0,065	10-50 mg/kg
Paprika	Capsanthine et capsorubine	E160c	non fixée	Bonne pratique de fabrication <i>quantum satis</i>
Lycopène	Lycopène	E160d	non fixée	50-500 mg/kg ou 100-200 mg/l
$\beta$ apo-8'-caroténal	$\beta$ apo-8'-caroténal	E160e	0-5	50-500 mg/kg ou 100-200 mg/l
Ester éthylique de l'acide $\beta$ apo-8'-caroténoïque	Ester éthylique de l'acide $\beta$ apo-8'-caroténoïque	E160e	0-5	50-500 mg/kg ou 100-200 mg/l
Tagète	Lutéine	E161b	non déterminée	50-500 mg/kg ou 100-200 mg/l
Canthaxanthine	Canthaxanthine	E161g	0-0,05	(saucisses de Strasbourg)

gestation provoquent des malformations du squelette chez les nouveau-nés. Lorsque le  $\beta$ -carotène est ingéré aux doses de 250 mg à 1 g/kg/j entre le 7<sup>e</sup> et le 16<sup>e</sup> jour de gestation aucun effet toxique n'est observé [62]. Aucun effet toxique n'est noté chez la lapine de souche Füllinsdorfer recevant par voie intragastrique du  $\beta$ -carotène [62] et de la canthaxanthine [64] entre le 7<sup>e</sup> et le 9<sup>e</sup> jour de gestation.

Des études portant sur plusieurs générations de rats recevant de 250 à 500 mg/kg/j de Rocou, de 100 mg à 1 g/kg/j de  $\beta$ -carotène ou de canthaxanthine [60, 62, 64] n'ont révélé aucune anomalie dans le nombre des portées, la durée de la gestation, le poids des nouveau-nés. Cependant, il faut noter que des mâles recevant du  $\beta$ -carotène ont présenté un syndrome hémorragique attribué à un déficit en vitamine K [62] qui pourrait être induit par les fortes teneurs en vitamine E des suppléments.

#### Cancérogénèse

Des souris recevant de 100 mg à 1 g/kg/j de  $\beta$ -carotène pendant 105 semaines ne développent pas davantage de tumeurs spontanées que les souris ingérant un régime contrôle. De même, la canthaxanthine administrée à la dose de 1 g/kg à des rats (104 semaines) et à des souris (98 semaines) ne favorise aucun processus carcinogène. Le nombre et la taille des tumeurs spontanées chez le rat sont diminués par le lycopène [61, 62].

#### Toxicité à long terme

La toxicité à long terme a été déterminée dans différentes espèces animales. Des traitements par de fortes doses de caroténoïdes en particulier dans les photosensibilisations ont permis d'évaluer également la toxicité chez l'homme.

– *Études chez l'animal.* Heywood *et al.* [62] ont fait des études de toxicité à long terme du  $\beta$ -carotène chez le chien Beagle (50 à 250 mg/kg/j pendant 87 semaines), le rat sprague-Dawley (100 mg à 1 g/kg/j pendant 28 à 104 semaines), ils n'observent pas de modification notable en particulier des paramètres hépatiques. En revanche, Alam *et al.* [65] notent la mort de quelques animaux par saignements après des doses de 100 mg/kg, ces effets secondaires ne sont pas retrouvés après administration de plus fortes doses de  $\beta$ -carotène (2 g/kg). L'activité hémorragique du  $\beta$ -carotène reste très inférieure à celle entraînée par de fortes doses de vitamine A et E [66]. L'induction d'une hypervitaminose A n'a pas été observée après administration de grandes quantités de  $\beta$ -carotène (3 850 à 1 130 000 UI). Le Rocou dont le

principe actif est la bixine et la norbixine n'a aucune toxicité apparente à long terme. La crocine, caroténoïde extrait du fruit du *gardenia jasminode*, utilisé pour la coloration d'aliments et de boissons en Chine, est un hépatotoxique potentiel. La canthaxanthine provoque une augmentation du cholestérol circulant chez la souris. Cet effet n'avait pas été trouvé lors d'une supplémentation à long terme chez le chien ; il faut rappeler que la canthaxanthine, l'astaxanthine et le  $\beta$  apo-8'-caroténal sont des inducteurs des cytochromes P450. Chez le lapin et le chat, la canthaxanthine peut se déposer dans les tissus rétinien et former des microcristaux susceptibles de diminuer la vision nocturne [64]. Chez le singe, la canthaxanthine s'accumule dans la rétine mais aucune altération des tissus ni modification de l'électrorétinogramme ne sont observées [64]. Ces cristaux n'apparaissent pas dans la rétine de rat, de souris ou de chien. Le lycopène, même à fortes doses, ne semble pas entraîner de toxicité chronique [61].

– *Études chez l'homme.* On constate qu'une forte consommation de caroténoïdes entraîne une caroténodermie qui apparaît pour des concentrations en  $\beta$ -carotène sérique dépassant 7,5  $\mu$ moles/l, les valeurs normales étant 0,2 à 0,8  $\mu$ mole/l. Il n'y a pas de trouble cutané lié à cette caroténodermie.

Des doses de 30 à 180 mg/j de  $\beta$ -carotène ont été prescrites sur de longues durées pour traiter des problèmes de la photosensibilité sans apparition de troubles et en particulier pas d'hypervitaminose A. Cependant, des études décrivent quelques effets secondaires en relation avec la consommation d'aliments riches en caroténoïdes ou de suppléments : diminution du nombre de leucocytes, des cas d'aménorrhée [67], chute du tocophérol circulant [68] ; ce dernier résultat est discuté et n'est pas retrouvé dans d'autres études [69]. Plusieurs cas de rétinopathies dues à la présence de microcristaux autour de la macula et dans la rétine ont été décrits après absorption de canthaxanthine (Orobrotin) sur une longue période. L'acuité visuelle des sujets n'était pas modifiée mais l'adaptation à l'obscurité était plus longue [70, 71]. La Food and Drug Administration américaine, à partir de ces rapports sur des rétinopathies, a réduit l'utilisation de la canthaxanthine aux USA. En Europe, la DJA de 25 mg/j a été abaissée à 0,05 mg/j. En l'absence de données complémentaires, cette DJA n'a pas été prorogée en 1994. Les résultats des études de toxicité montrent que les caroténoïdes sont relativement peu toxiques pour l'homme. Cependant, les études de supplémentation à grande échelle chez des sujets non carencés, nous amènent à nuancer cette conclusion.

## revue générale

### Études de suppléments

Comme d'une part des apports alimentaires importants de caroténoïdes ou des concentrations élevées de  $\beta$ -carotène circulant ont des effets bénéfiques sur les maladies cardiovasculaires, les cancers et les dégénérescences maculaires liées à l'âge [72-74] comme d'autre part, les études toxicologiques ont montré une innocuité pratiquement totale des caroténoïdes, des études de supplémentation à grande échelle ont été entreprises avec des résultats variables.

Une étude a été menée en Chine pendant 5 ans sur un groupe de 29 584 personnes dans la province rurale du Linxian. Plusieurs types de suppléments ont été apportés dans des sous-groupes dont un qui comportait 15 mg de carotène, 30 mg de vitamine E et 50  $\mu$ g de sélénium/j. Ce supplément a réduit le taux de mortalité de 21 % et l'incidence des cancers de l'estomac. Il faut noter que cette population avait au départ un faible apport en minéraux et en vitamines [75].

En revanche, une supplémentation pendant 12 ans avec 50 mg de  $\beta$ -carotène un jour sur deux n'a eu aucun effet sur le taux de cancer du poumon dans une population de 22 071 hommes américains [36] et sur le taux de cancer de la peau chez 1 805 patients ayant déjà au préalable présenté un cancer cutané [76].

Deux résultats alimentent depuis peu les discussions sur l'innocuité du  $\beta$ -carotène. Dans la première étude, 29 133 gros fumeurs (plus de 20 cigarettes par jour depuis 36 ans) ont reçu au hasard, chaque jour pendant 5 à 8 ans, soit 50 mg de vitamine E, soit 20 mg de  $\beta$ -carotène, soit les deux composés, soit un placebo (étude Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study, ATBC). Un résultat inattendu a été une augmentation de 18 % des cancers du poumon chez les sujets ayant reçu du  $\beta$ -carotène. Le  $\beta$ -carotène n'a pas eu d'incidence sur les autres formes de cancer. Il y a eu également plus de morts par accidents cardiovasculaires chez les sujets recevant le  $\beta$ -carotène que dans le groupe placebo [77].

Dans la deuxième étude, 18 314 fumeurs ou sujets exposés à l'amiante ont reçu 30 mg de  $\beta$ -carotène + 25 000 UI de vitamine A ou un placebo (étude  $\beta$  Carotene Retinol Efficacy Trial ou Caret). L'étude de sous-groupes correspondant à des fumeurs actifs ou des sujets ayant cessé de fumer, montre que la supplémentation est associée à un risque accru de cancer dans le premier groupe et une protection relative dans le deuxième groupe [35].

Les trois dernières études portaient sur des populations qui avaient au départ une concentration de  $\beta$ -carotène

circulant compris dans l'intervalle de normalité. Pour essayer de comprendre ces résultats, qui sont en contradiction avec pratiquement toutes les études épidémiologiques comportant des apports de caroténoïdes sous forme de fruits et légumes, de nombreuses hypothèses ont été avancées : dose inappropriée de  $\beta$ -carotène, forme du  $\beta$ -carotène, interactions négatives possibles sur l'absorption et le métabolisme des autres caroténoïdes ; le  $\beta$ -carotène n'est peut-être pas le caroténoïde le plus efficace, les effets bénéfiques des caroténoïdes de l'alimentation peuvent être dus à d'autres carotènes. En 1994, a été entreprise l'étude Suvimax ; il s'agit d'une étude de supplémentation sur 8 ans, contrôlée, randomisée, en double aveugle. Elle s'adresse à une population générale de femmes de 35 à 60 ans et d'hommes de 45 à 60 ans. Elle est intéressante, car à la différence des études Caret et ATBC, elle testera une multisupplémentation à doses supraphysiologiques (zinc 20 mg, sélénium 100  $\mu$ g, vitamine E 30 mg, vitamine C 120 mg,  $\beta$ -carotène 6 mg) sur la mortalité, la morbidité et l'incidence de l'apparition des cancers et des cardiopathies ischémiques.

### Conclusion

Les caroténoïdes sont une vaste famille de pigments largement utilisés en tant que colorants dans l'alimentation, l'industrie pharmaceutique et en tant que supplément nutritionnel. Pendant longtemps chez l'homme, seules leurs propriétés vitaminiques ont été étudiées et on connaît maintenant assez bien l'absorption et la transformation du  $\beta$ -carotène en vitamine A. Le métabolisme des autres caroténoïdes comporte beaucoup d'inconnues. Parmi la cinquantaine de caroténoïdes couramment présents dans l'alimentation, seulement une vingtaine est retrouvée dans le sang et les tissus chez l'homme. Il faut cependant noter que l'étude des caroténoïdes a été freinée par le manque de techniques sensibles et précises susceptibles d'être utilisées pour leur séparation et leur quantification. Depuis quelques années, se développent des techniques CLHP qui permettront d'avancer dans la compréhension et l'intérêt de ces molécules.

En effet, les caroténoïdes, outre leur propriété provitaminique A ( $\alpha$ - et  $\beta$ -carotènes,  $\beta$ -cryptoxanthine) possèdent des propriétés antiradicalaires qui peuvent expliquer leurs effets bénéfiques contre différentes formes de cancers et contre les maladies cardiovasculaires. De plus, leurs propriétés anticancérigènes pourraient être en relation avec leur effet de stimulation sur les gaps

junctions, leur action immunomodulatrice ou leur capacité à agir sur des enzymes impliquées dans la cancérogénèse.

Si de nombreuses études épidémiologiques suggèrent que les concentrations élevées en caroténoïdes circulants ont un effet protecteur contre cancers et maladies cardiovasculaires, les études de supplémentation ont été décevantes du moins lorsqu'elles ont été faites dans des populations qui au départ avaient un taux de caroténoïdes circulants dans l'intervalle de normalité. En effet, le taux de cancers ou des maladies cardiovasculaires n'a pas été, au mieux, différent de celui de la population témoin, et dans deux études il a été supérieur. Il faut noter qu'il s'agit de monosupplémentation ( $\beta$ -carotène) ou de bi-supplémentation ( $\beta$ -carotène + vitamine E ou  $\beta$ -carotène + vitamine A). Les résultats de l'étude Suvimax qui comporte une polysupplémentation à des doses supraphysiologiques seront intéressants.

Les résultats des études de supplémentation ont été surprenants car les études de toxicité aiguë ou chronique avaient fait apparaître une innocuité quasi totale pour le  $\beta$ -carotène. Seule la canthaxanthine absorbée à long terme pouvait conduire à des rétinopathies dues à des dépôts de microcristaux. Lutéine et zéaxanthine constituants de la macula et de la rétine pourraient cependant être très utiles pour lutter contre la dégénérescence maculaire. Il est important de noter que les caroténoïdes ne sont pas interchangeable, ils ont chacun des propriétés spécifiques.

## Références

1. Faure H, Fayol V, Galabert C, et al. Caroténoïdes : I - Métabolisme et physiologie. *Ann Biol Clin* 1999 ; 57 : 169-83.
2. Gridley G, McLaughlin JK, Block G, et al. Diet and oral and pharyngeal cancer among blacks. *Nutr Cancer* 1990 ; 14 : 219-25.
3. Ziegler RG, Colavito EA, Hartge P, et al. Importance of alpha-carotene, beta-carotene and other phytochemicals in the etiology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996 ; 88 : 612-5.
4. Ocke MC, Buenode Mesquita HB, et al. Repeated measurements of vegetables, fruits, beta-carotene, and vitamin C and E in relation to lung cancer. The Zutphen study. *Am J Epidemiol* 1997 ; 145 : 358-65.
5. Wu-Williams AH, Dai XD, Blot W, et al. Lung cancer among women in Northeast China. *Br J Cancer* 1990 ; 62 : 982-7.
6. Negri E, La Vecchia C, Franceschi S, Levi F, Parazzini F. Intake of selected micronutrients and the risk of endometrial carcinoma. *Cancer* 1996 ; 77 : 917-23.
7. Negri E, La Vecchia C, Franceschi S, et al. Intake of selected micronutrients and the risk of breast cancer. *Int J Cancer* 1996 ; 65 : 140-4.
8. Zheng W, Sellers TA, Doyle TJ, Kushi LH, Potter JD, Folsom AR. Retinol antioxidant vitamins and cancers of the upper digestive tract in a prospective cohort study of postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1995 ; 142 : 955-60.
9. Knekt P, Jarvinen R, Seppanen R, et al. Dietary antioxidants and the risk of lung cancer. *Am J Epidemiol* 1991 ; 134 : 471-9.
10. Le Marchand L, Hankin JH, Kolonel LN, Beecher GR, Wilkens LR, Zhao LP. Intake of specific carotenoids and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993 ; 2 : 183-7.
11. Franceschi S, Bidoli E, La Vecchia C, Talamini R, d'Avanzo B, Negri E. Tomatoes and risk of digestive tract cancers. *Int J Cancer* 1994 ; 59 : 181-4.
12. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MF, Colditz GA, Willet WC. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995 ; 87 : 1767-76.
13. Martini MC, Campbell DR, Gross MD, Grandis GA, Potter JD, Slavin JL. Plasma carotenoids as biomarkers of vegetable intake. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995 ; 4 : 491-6.
14. Batieha AM, Armenian HK, Norkus EP, Morris JS, Spat VE, Comstock GW. Serum micronutrients and the subsequent risk of cervical cancer in a population based nested case control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993 ; 2 : 335-9.
15. Le Gardeur BY, Lopez SA, Johnson WD. A case control study of serum vitamins A, E and C in lung cancer patients. *Nutr Cancer* 1990 ; 14 : 133-40.
16. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Norkus EP, Morris JS, Hoffman SC, Comstock GW. Prospective study of serum micronutrients and ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996 ; 88 : 32-7.
17. Eichholzer M, Stähelin HB, Gey KF, Ludin E, Bernasconi F. Prediction of male cancer mortality by plasma levels of interacting vitamins : 17 year follow-up of the prospective based study. *Int J Cancer* 1996 ; 66 : 145-50.
18. Stryker WS, Stampfer MJ, Stein EA, et al. Diet, plasma levels of beta-carotene and alpha-tocopherol, and risk of malignant melanoma. *Am J Epidemiol* 1990 ; 131 : 597-611.
19. Breslow RA, Alberg AJ, Helzlsouer KJ, et al. Serological precursors of cancer-malignant-melanoma, basal and squamous cell skin-cancer, and prediagnostic levels of retinol, beta-carotene, lycopene, alpha-tocopherol and selenium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995 ; 8 : 837-42.
20. Burney PG, Comstock GW, Morris JS. Serologic precursors of cancer : serum micronutrients and the subsequent risk of pancreatic cancer. *Am J Clin Nutr* 1989 ; 49 : 895-900.
21. Potischman N, McCulloch CE, Byers T, et al. Breast cancer and dietary and plasma concentrations of carotenoids and vitamin A. *Am J Clin Nutr* 1990 ; 52 : 909-15.
22. Potischman N, Herrero R, Brinton LA. A case-control study of nutrients status and invasive cervical cancer. *Am J Epidemiol* 1991 ; 134 : 1343-55.
23. Knekt P, Reunanen A, Jarvinen R, et al. Antioxidant vitamin intakes and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol* 1994 ; 139 : 1180-9.
24. Lindeberg S, Vessby B. Fatty acid composition of cholesterol esters and serum tocopherols in Melanesians apparently free from cardiovascular disease. The Kitava study. *Nutr Metab Cardio Vasc Dis* 1995 ; 5 : 45-53.
25. Sanderson KJ, van Ry AM, Wade CR, Sutherland WHF. Lipid peroxidation of circulating low-density lipoproteins with age, smoking and in peripheral vascular disease. *Atherosclerosis* 1995 ; 118 : 45-51.
26. Kardinal AFM, Aro A, Karls JD, et al. Association between  $\beta$  carotene and acute myocardial infarction depends on polyunsaturated fatty acid status. The euramic study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995 ; 15 : 726-32.
27. Woodall AA, Britton G, Jackson MJ. Carotenoids and protection of phospholipids in solution or in liposome against oxidation by peroxyl radicals : relationship between carotenoid structure and protective ability. *Biochim Biophys Acta* 1997 ; 1336 : 575-86.
28. Kalyanaraman B, Darley-Usmar U, Struck A, Hogg N, Parthasarathy S. Role of apolipoprotein B derived radical and alpha-tocopheroxyl radical in peroxidase dependant oxidation of low density lipoprotein. *J Lip Res* 1995 ; 36 : 1037-45.
29. Garner B, Jessup W. Cell-mediated oxidation of low-density lipoprotein : the elusive mechanism(s). *Redox Report* 1996 ; 2 : 97-104.
30. Demuth K, Myara I, Moatti N. Biologie de la cellule endothéliale et athérogénèse. *Ann Biol Clin* 1995 ; 53 : 171-89.
31. Nagano Y, Arai H, Kita T. High density lipoprotein loses its effect to

## revue générale

- stimulate efflux of cholesterol from foam cells after oxidative modification. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 6457-61.
32. Keaney JP, Vita JA. Atherosclerosis oxidative stress and antioxidant protection in endothelium derived relaxing factor action. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 38: 129-54.
33. Levy Y, Kaplan M, Ben Amatz A, Aviram M. Effects of dietary supplementation of  $\beta$  carotene on human monocyte macrophage mediated oxidation of low density lipoprotein. *Int J Med Sci* 1996; 33: 473-8.
34. Gaziano JM, Hennekens CH. Antioxidant vitamins in the prevention of coronary artery disease. *Cont Int Med* 1995; 7: 9-14.
35. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of  $\beta$  carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150-5.
36. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of long-term supplementation with  $\beta$  carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1145-9.
37. Jha P, Flather M, Lonn E, Farkouk M, Yusuf S. The oxidant vitamins and cardiovascular disease. A critical review of epidemiologic and clinical trial data. *Ann Intern Med* 1995; 123: 860-72.
38. Thurnham DI. Carotenoids: functions and fallacies. *Proc Nutr Soc* 1994; 53: 77-87.
39. Khachik F, Berstein PS, Garland DL. Identification of lutein and zeaxanthin oxidation products in human and monkey retinas. *J Invest Ophthalmol VIS Sci* 1997; 9: 1802-11.
40. Tavani A, Negri E, Larecchia C. Food and nutrient intake in risk of cataract. *Ann Epidemiol* 1996; 6: 41-6.
41. Age-related macular degeneration study group. Multicenter ophthalmic and nutritional age-related macular degeneration study. Part 2. Antioxidant intervention and conclusions. *J Am Ophthalmol Assoc* 1996; 67: 40-9.
42. Mares-Perlman JA, Brad WE, Klein R, et al. Serum antioxidants and age-related macular degeneration in a population based case-control study. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1518-23.
43. Allard JP, Aghdassi E, Chau J, Salit I, Walmsley S. Oxidative stress and plasma antioxidant micronutrients in humans with HIV infection. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 143-7.
44. Omene JA, Easington CR, Glew RH, Prosper M, Ledlie S. Serum beta-carotene deficiency in HIV-infected children. *JAMA* 1996; 88: 789-93.
45. Phuapradit W, Chaturachinda K, Taneepanichskul S, Sirivarasry J, Khupulsup K, Lerdvuthisopon N. Serum vitamin A and beta-carotene levels in pregnant women infected with human immunodeficiency virus-1. *Obst Gynecol* 1996; 87: 564-7.
46. Fryburg DA, Mark RJ, Griffith BP, Askenase PW, Patterson TF. The effect of supplemental beta-carotene on immunological indexes in patients with Aids. A pilot study. *Yale J Biol Med* 1995; 68: 19-23.
47. Rosman AS, Lieber CS. Differential depletion of carotenoids and tocopherol in liver-disease. *Hepatology* 1993; 17: 977-86.
48. Ahmed S, Lee MA, Lieber CS. Interactions between alcohol and beta-carotene in patients with alcoholic liver-disease. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 430-6.
49. Hornick DN, Cox JH, DeLoof MJ, Ringer TV. Carotenoid levels in normal children and in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993; 122: 703-7.
50. Portal BC, Richard MJ, Faure HS, Hadjian AJ, Favier AE. Altered antioxidant status and increased lipid peroxidation in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 843-7.
51. Van der Vliet A, Eisenich JP, Marelich GP, Halliwell B, Cross CE. Oxidative stress in cystic fibrosis: does it occur and does it matter? *Adv Pharmacol* 1997; 38: 491-513.
52. Lepage G, Champagne J, Ronco N, et al. Supplementation with carotenoids corrects increased lipid peroxidation in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 87-93.
53. Mathews-Roth MM. Beta-carotene therapy for erythropoietic protoporphyria and other photosensitivity disease. *Biochimie* 1986; 68: 875-84.
54. Naldi L, Parazzini F, Peli P, Chatenoud L, Carnelli T, Rebora A. Dietary factors and the risk of psoriasis. Results of an Italian case-control study. *Br J Dermatol* 1996; 1: 101-6.
55. Golnick HPM, Hopfenmuller W, Hemmes C, et al. Systemic beta-carotene plus tropical UV-sunscreen are an optimal protection against harmful effects of natural UV-sunlight: results of the Berlin-Eilath Study. *Eur J Dermatol* 1996; 6: 200-7.
56. Comstock GW, Burke AE, Hoffman SC, et al. Serum concentrations of alpha-tocopherol, beta-carotene and retinol preceding the diagnosis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 323-5.
57. Kretsch MJ, Fond AKH, Burri BJ, Jacob RA. Menstrual cycle abnormalities associated with low carotenoid diets. *FASEB J* 1995; 9: A997.
58. Berg G, Kohlmeier L, Brenner H. Use of contraceptives and serum beta-carotene. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 181-87.
59. Zbinden G, Studer A. Tierexperimentelle untersuchungen über die chronische verträglichkeit von  $\beta$  carotin, lycopin, 7,7'-dihydro- $\beta$ -carotin and bixin. *Leb Untersuch Forsch* 1958; 108: 113-34.
60. FAO. Évaluation toxicologique de certains additifs alimentaires. Série réunion de la FAO sur la nutrition 1976; 54AZ.
61. Lyco Red. The Health benefits of natural phytochemicals. Montréal, July 22-23, Proceedings 1997.
62. Heywood R, Palmer AK, Gregson RL, Hummler H. The toxicity of beta-carotene. *Toxicology* 1985; 36: 91-100.
63. Ishidate M, Yoshikawa K. Chromosome aberration tests with Chinese hamster cells *in vitro* with and without metabolic activation. A comparative study on mutagens and carcinogens. *Arch Toxicol* 1980; 4: 41-4.
64. Hallogan JB, Allen DC, Borzelleca JF. The safety and regulatory status of food, drug and cosmetics colour additives exempt from certification. *Fd Chem Toxic* 1995; 33: 515-28.
65. Alam BS, Alam SQ, Weir JC, Gibson WA. Chemopreventive effects of  $\beta$  carotene and 13-cis-retinoic acid on salivary gland tumors. *Nutr Cancer* 1984; 6: 4-12.
66. Takahashi O. Haemorrhagic toxicity of a large dose of  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -tocopherols ubiquinone,  $\beta$ -carotene, retinol acetate and L-ascorbic acid in the rat. *Fd Chem Toxic* 1995; 33: 121-8.
67. Vakil DV, Ajiomamiris A, Nizami N, Nizami RM. Hypercarotenemia: a case report and a review of the literature. *Nutr Res* 1985; 5: 911-7.
68. Xu MJ, Plezia PM, Alberts DS, et al. Reduction in plasma or skin alpha-tocopherol concentration with long term oral administration of beta-carotene in human and mice. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1559-65.
69. Morinobu T, Tamai H, Murata T, et al. Changes in  $\beta$ -carotene levels by long-term administration of natural  $\beta$ -carotene derived from Dunaliella Bardawil in humans. *J Nutr Sci Vitaminol* 1994; 40: 421-30.
70. Cortin P, Boudreault G, Rousseau AP, Tardif Y, Malenfant M. La rétinoopathie à la canthaxanthine. 1. Étude clinique de 51 consommateurs. *Can J Ophthalmol* 18: 325-8.
71. Boudreault G, Cortin P, Corriveau LA, Rousseau AP, Tardif Y, Malenfant M. La rétinoopathie à la canthaxanthine: 1. Étude clinique de 51 consommateurs. *Can J Ophthalmol* 18: 325-8.
72. Buring JE, Hennekens CH.  $\beta$  carotene and cancer chemoprevention. *J Cell Biochem* 1995; (suppl. 22): 226-30.
73. Van Poppel G. Epidemiological evidence for  $\beta$  carotene in prevention of cancer and cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50 (suppl. 3): S55-7.
74. Prabhat J, Flather M, Lunn E, Farkouk M, Yusuf S. The antioxidant vitamins and cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 1995; 123: 860-72.
75. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence and disease specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1483-92.
76. Greenberg ER, Baron JA, Stukel TA, et al. The skin cancer prevention study group. A clinical trial of  $\beta$  carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin. *N Engl J Med* 1990; 323: 789-95.
77. 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* 1994; 330: 1029-35.