

Phytomicronutriments : de la plante au consommateur

► Mardi 16 décembre 2014





Séquence conclusive

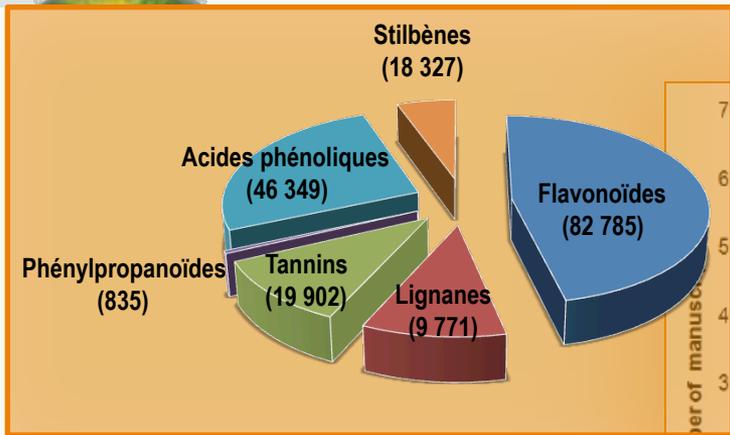
Complexité des synergies dans l'aliment Bénéfices-risques pour la santé



Véronique COXAM

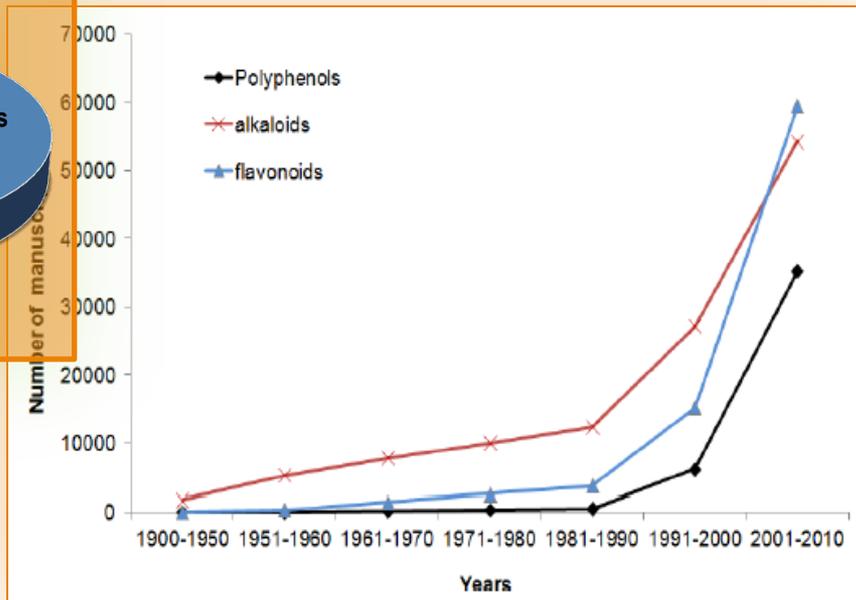
Unité de Nutrition Humaine (UMR1019)
INRA Clermont-Theix

Les phytomicronutriments, un sujet qui motive



Nombre de publications relatives aux polyphénols, alcaloïdes et flavonoïdes

(Base de données ISI Web of Knowledge)



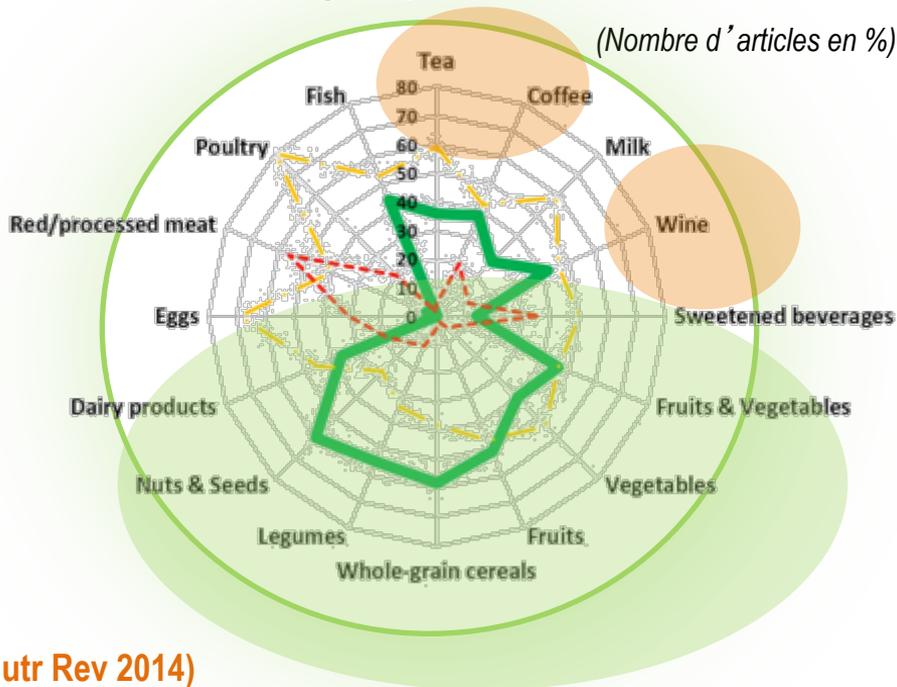
(Obied, Funct Food Health Disease 2013)



Les aliments source sont protecteurs

Graphes « radar » des relations entre groupes alimentaires et maladies

(Nombre d'articles en %)



Les produits végétaux (riches en phytomicronutriments) sont protecteurs, mais également les boissons sources

- Protecteur
- Délétère
- Neutre

(Fardet & Boirie, Nutr Rev 2014)

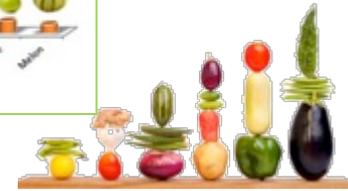
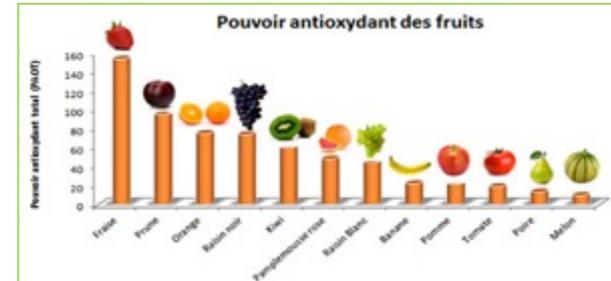
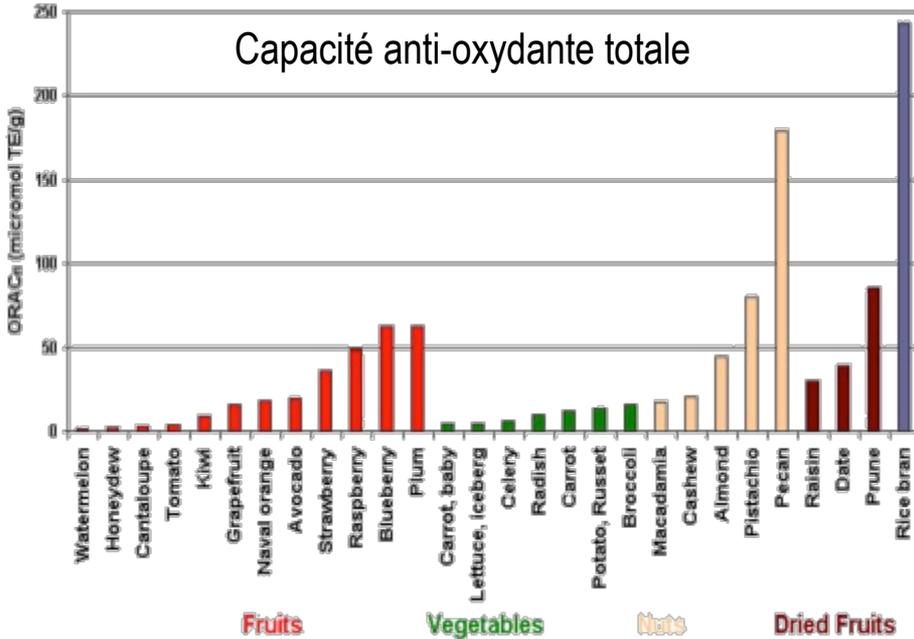




Bases théoriques du potentiel des phytonutriments

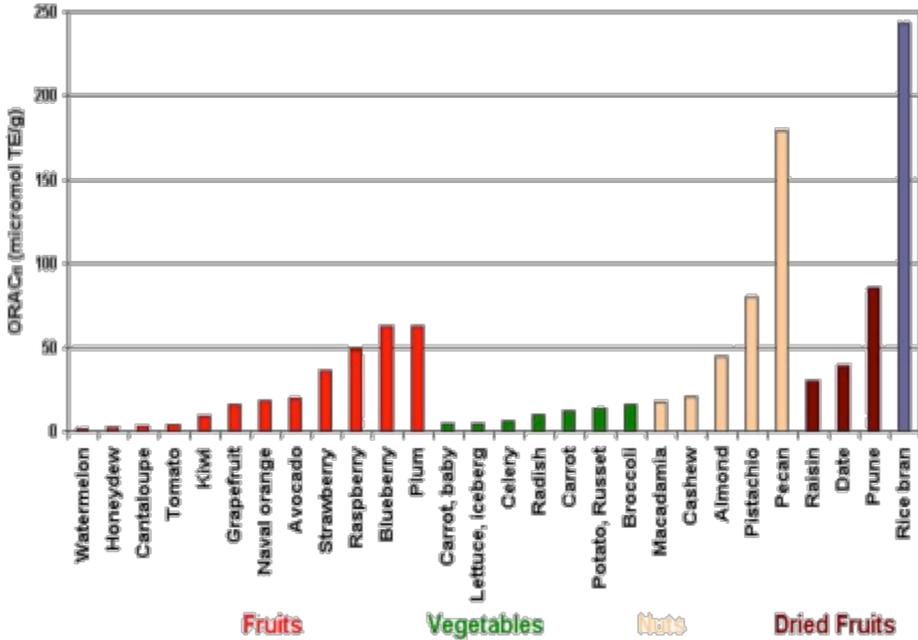
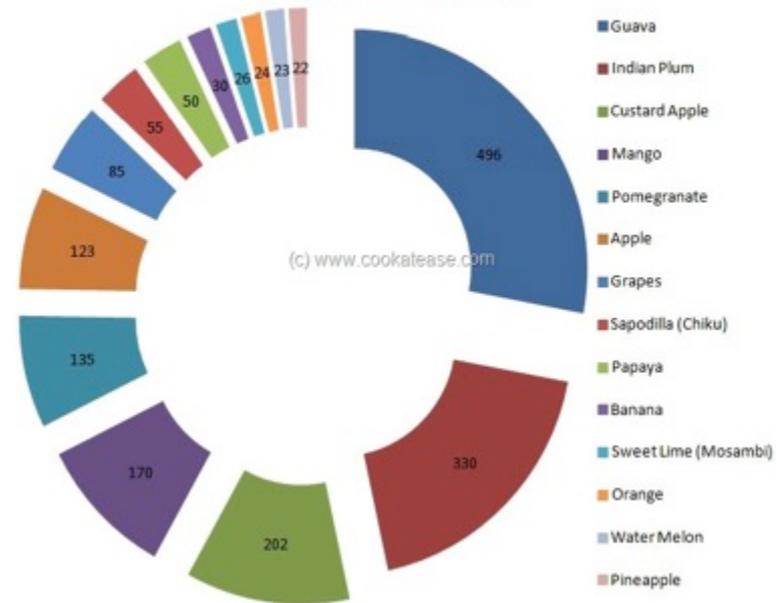
Leurs propriétés anti-oxydantes

Capacité anti-oxydante totale



(Wu et al., J Agric Food Chem 2004)

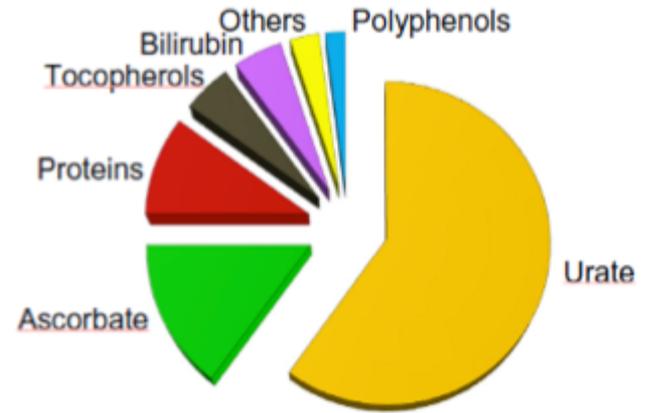
Indian Fruits: Antioxidant Level Index (mg per 100 gram)



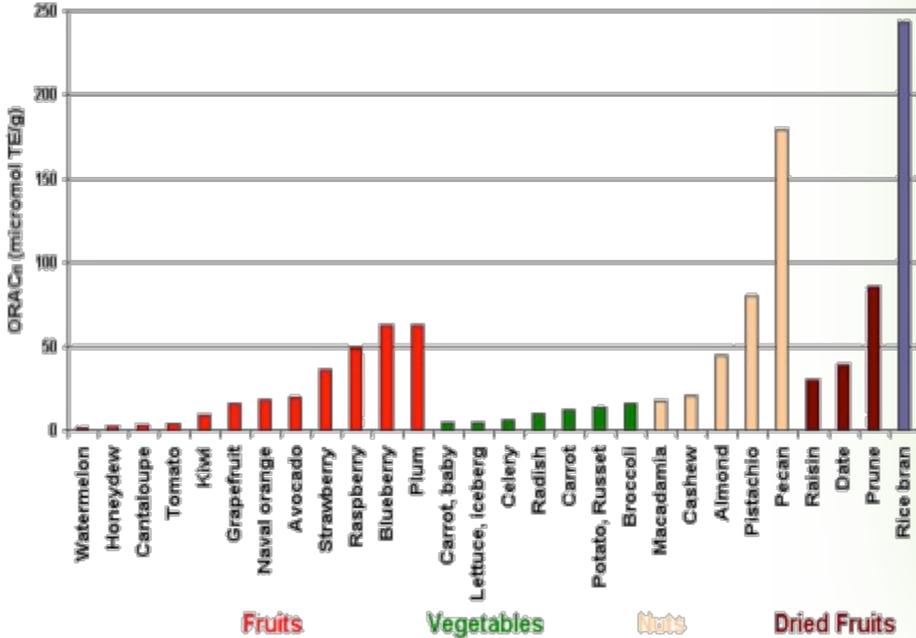
- Plasma ► polyphénols < 1 μM (acide urique : 150-450 μM)
- Cellule ► polyphénols < 1 μM (glutathion : 1-10 mM)

Contribution des anti-oxydants à la capacité anti-oxydante totale du plasma (% FRAP plasmatique total)

Part des polyphénols <2%



(Hollman, Arch Biochem Biophys 2014)





Les phytomicronutriments un atout santé présumé

Des revendications multiples...



Abscess, acne, adrenal disorders, age spots, aging, AIDS, alcoholism, alkalosis, allergies, Alzheimer's disease, anxiety, **arthritis**, asthma, atherosclerosis, bleeding gums, bone spur, breast cancer, Bright's disease, bronchitis, bruises, burns, bursitis, cancer, capillary bleeding, capillary fragility, cardiovascular disease, cataracts (diabetes-related) (2), cerebral hemorrhage, chronic fatigue syndrome, circulatory problems, colitis, common cold, copper toxicity, coronary heart disease(1), diabetic retinopathy, edema, endometriosis, epilepsy, fatigue, **food poisoning**, fractures, frigidity, frostbite damage, gangrene, glaucoma, **gout**, hay fever, headache, heel spur, hematonephrosis, hemophilia, hemorrhoids, hepatitis, herpes, hypercholesterolemia, **hypertension**, hypoglycemia, inflammation, injury from x-ray irradiation, kidney and **bladder** problems (glomerulonephritis), lead poisoning, leg ulcers, Legionnaires' disease, leukorrhea, Ménière's syndrome, meningitis, metrorrhagia, mononucleosis, muscle cramps, muscle injuries, neuritis, oral herpes, Parkinson's disease, peptic ulcer, periodontal disease, PMS, pneumonia, pyelonephritis, retinal bleeding, shingles, skin cancer, stress, strontium-90 radiation poisoning, sunburn, thrombosis, varicose veins, viral infections.



Fig. 2. The internet: a rich source of anecdotal evidence. Claimed health effects of quercetin [41].

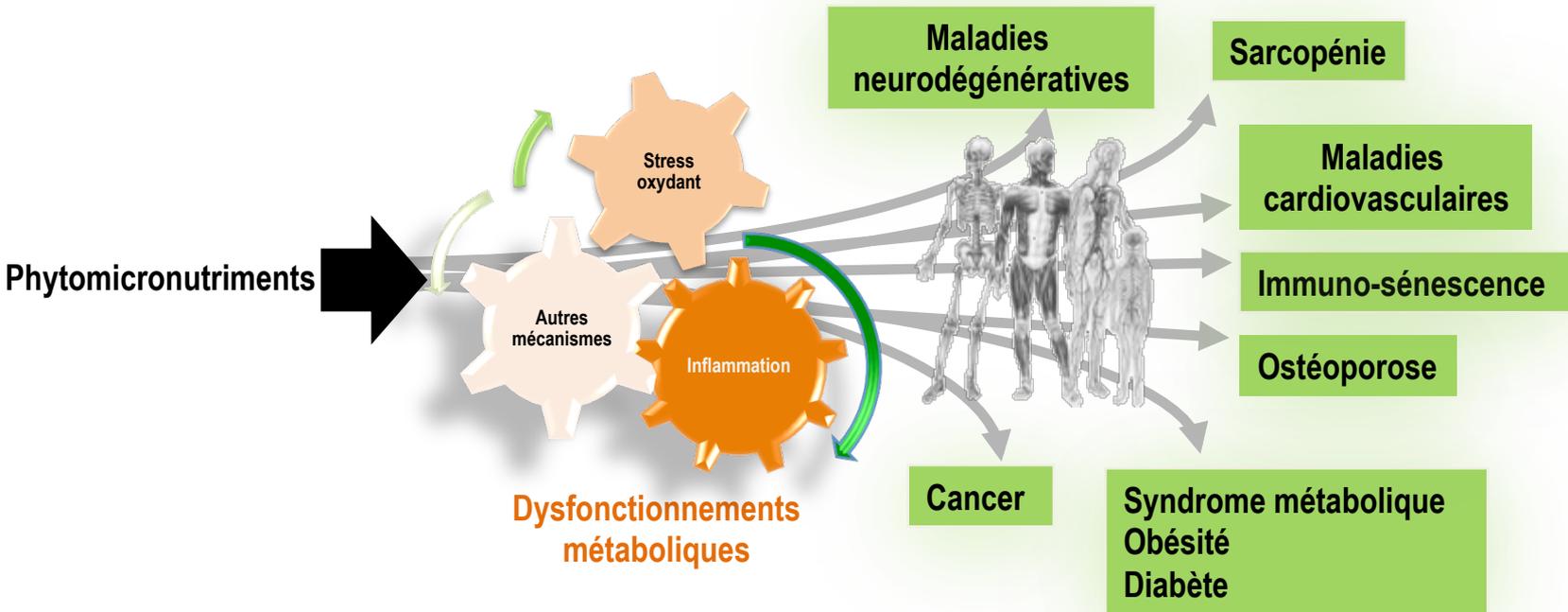
(Hollman, Arch Biochem Biophys 2014)





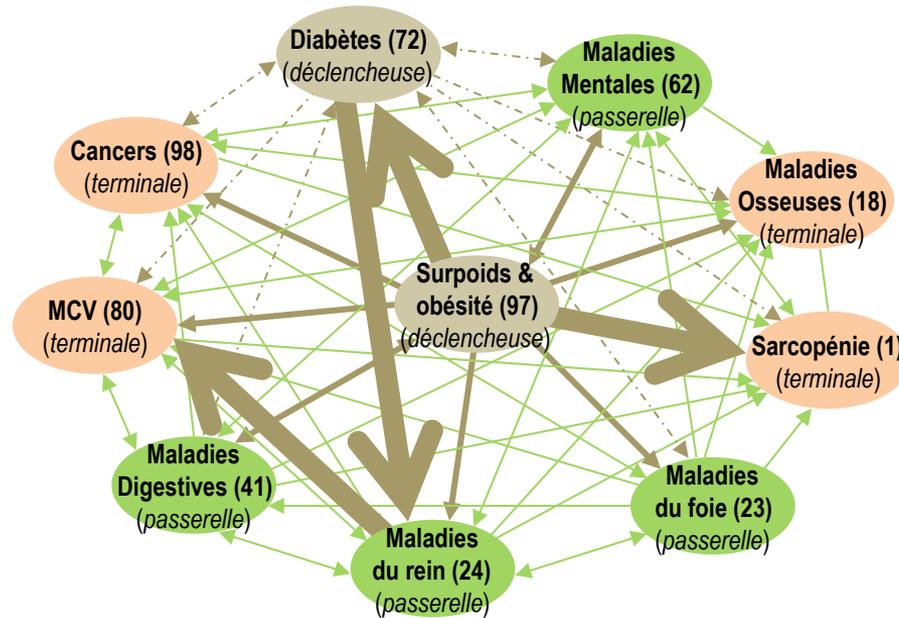
Les phytonutriments un réel atout santé

...Un potentiel certain



Logique d'une efficacité multi cibles

Emergence du paradigme selon lequel les maladies chroniques sont interconnectées
(syndrome d'organe → maladie de système → maladies chroniques)

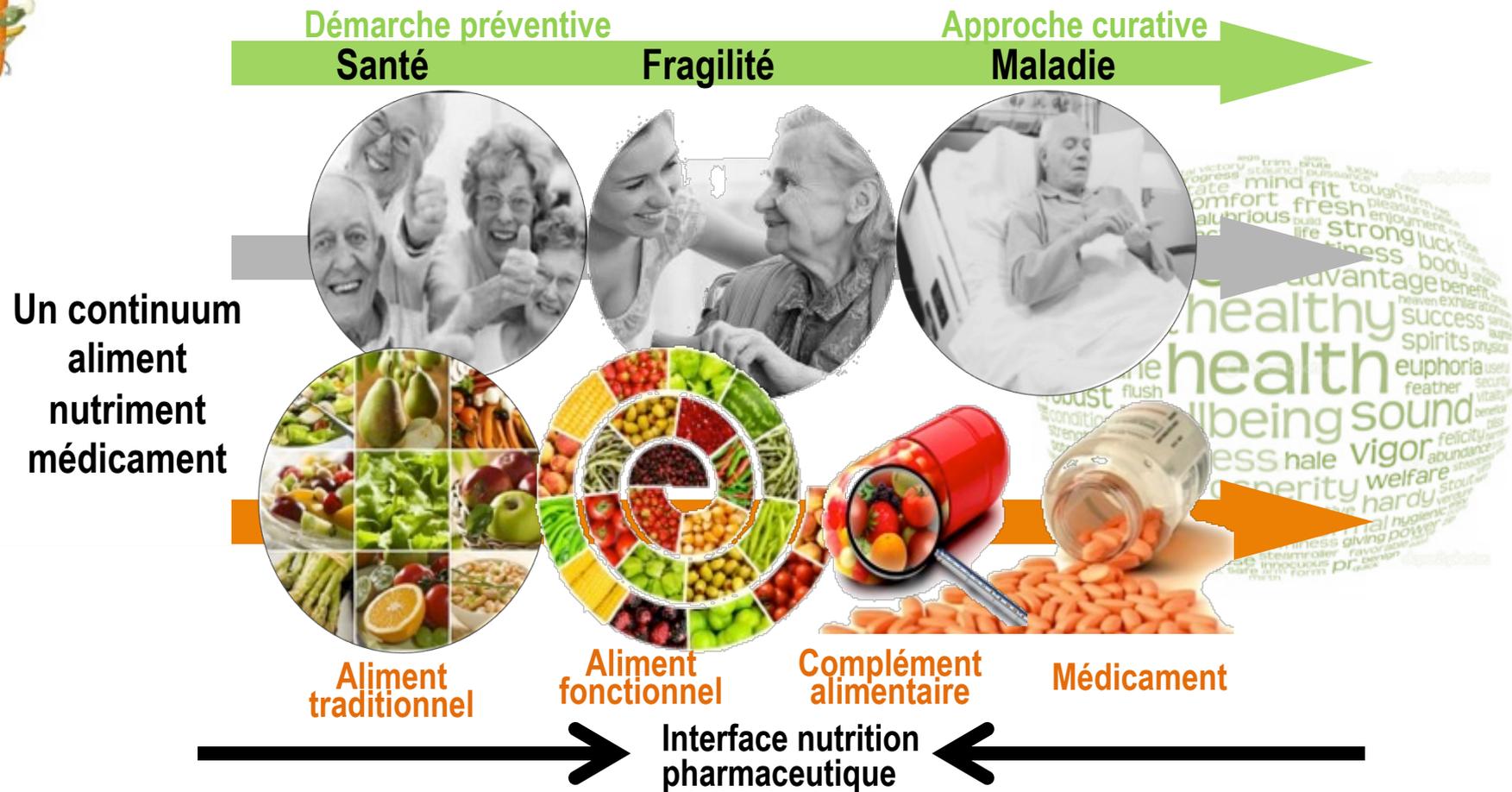


(Fardet & Boirie, Nutr Rev 2013)

% d'articles scientifiques



Exploitation du potentiel des phytonutriments



Les phytonutriments, en réalité

Un sujet extrêmement complexe (diversité) (1)

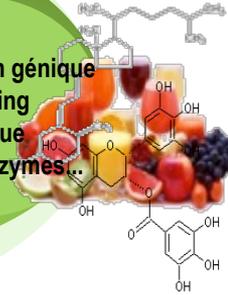


**Une famille
complexe de
nombreuses
molécules**

**De nombreuses
cibles
biologiques**

**Des effets
cellulaires et
moléculaires
complexes et
variés**

- Immuno-sénescence
- Ostéoporose
- Sarcopénie
- Cancer
- Diabète type 2
- MCV
- Maladies neurodégénératives...
- Anti-inflammatoire
- Antioxydant
- Phytoestrogène
- Antiprolifératif
- Anti-angiogénique...
- Expression génique
- Cell signaling
- Epigénétique
- Activité enzymes...



- Pas de pathologie de déficience
- Pas d'ANC
- Effet biologique faible
- Effet variable suivant la situation physiologique

Micronutriments
non essentiels



Les phytonutriments, en réalité

Un sujet extrêmement complexe (modulations multiples) (2)

Aliment



- Variété
- Pratiques culturelles
- Conditions climatiques

- Transformations industrielles
- Pratiques culinaires

- Effet matrice
- Interactions alimentaires

Corps humain

Ingestion

Absorption

Biodisponibilité

EFFET BIOLOGIQUE



Variabilité inter-individuelle
(âge, microbiote, génétique, épigénétique, état de santé...)

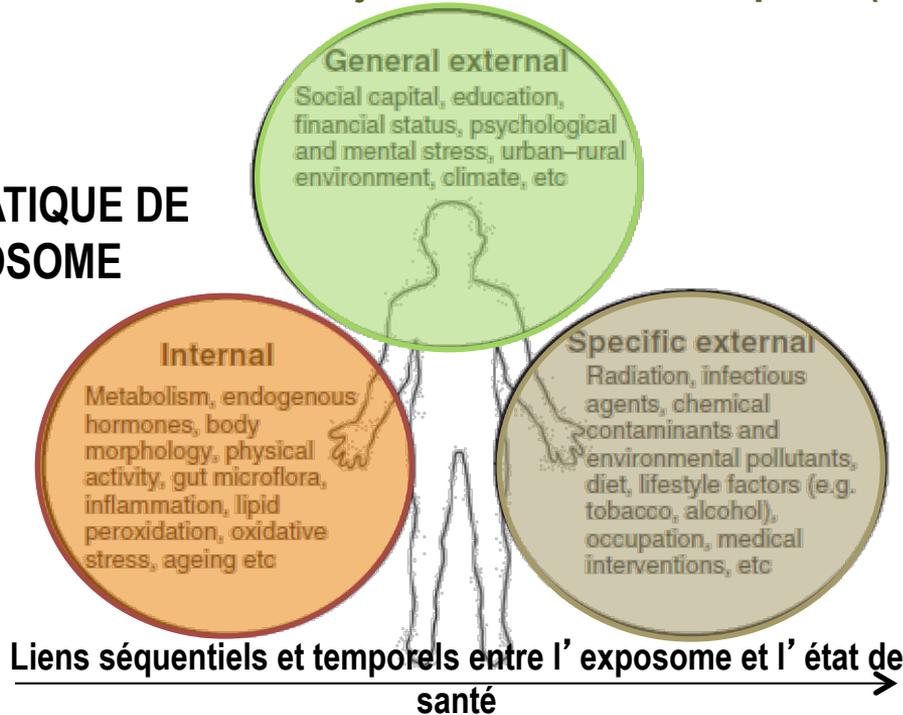
- **INTEGRATION DE LA COMPLEXITE**
- Approche holistique
 - Physiologie individuelle
 - Alimentation totale
- Etude risques bénéfiques
- Recherche translationnelle

Les phytonutriments, en réalité

Un sujet extrêmement complexe (nécessité d' une approche intégrée) (3)



PROBLEMATIQUE DE L' EXPOSOME



De nombreux facteurs sont susceptibles de moduler la réponse chez l' Homme



- Un décloisonnement des disciplines
- Un changement d'échelle : de la biologie traditionnelle (hypothesis-driven) vers la biologie des systèmes (approches omiques, études de cohortes)

(Wild, Int J Epidemiol, 2012)

Nécessité d'une approche globale (Bénéfices/Risques)



Aliment



Corps humain

Profiter des synergies alimentaires

Etat de santé

Stabilisation

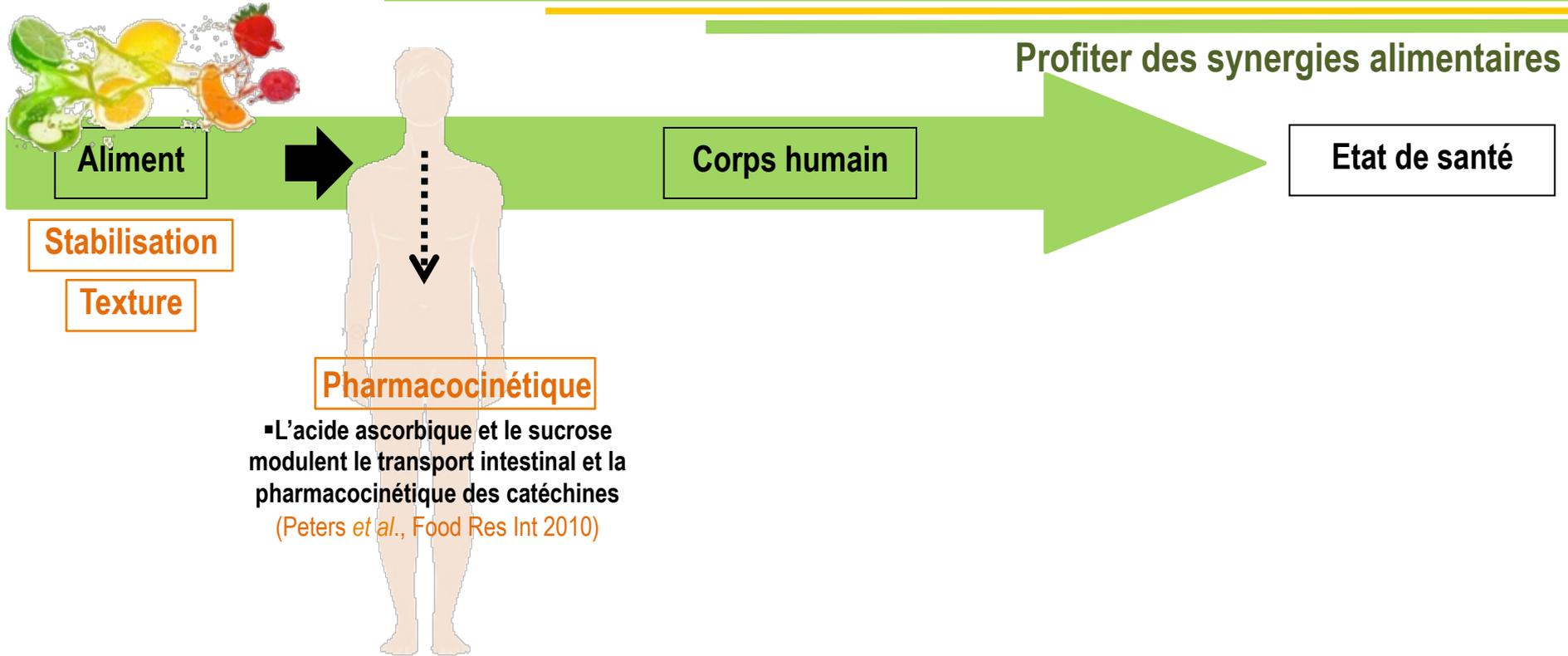
- Les graisses alimentaires solubilisent le lycopène (et + les acides biliaries et la formation de micelles) (Moran *et al.*, Arch Biochem Biophys 2013)
- L'association de thé vert et de jus de citron (acide ascorbique) ↗ la stabilité de EGCG et EGC en mimitant leur auto-oxydation (Neilson & Ferrizzi, Annu Rev Food Sci technol 2011)

Texture

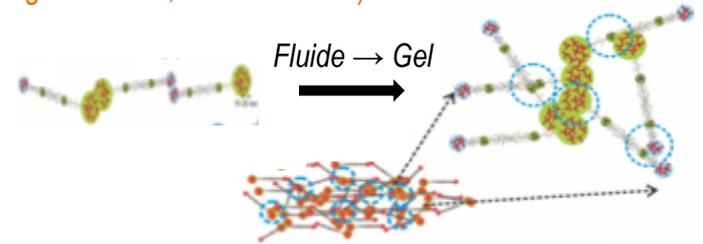
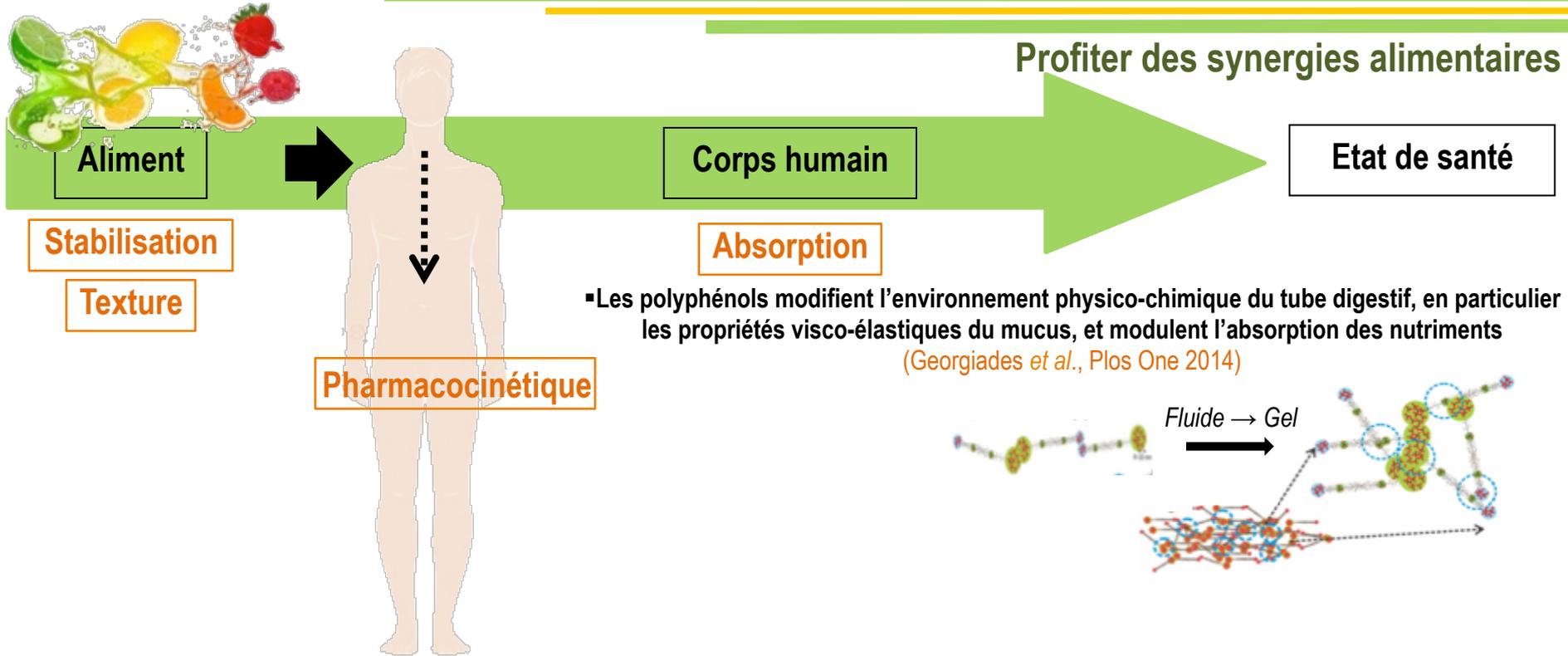
- Processus de recristallisation des phytostérols si consommation dans le cadre d'un repas (forme cristalline initiale peu soluble) (Pouteau *et al.*, Eur J Nutr 2003)



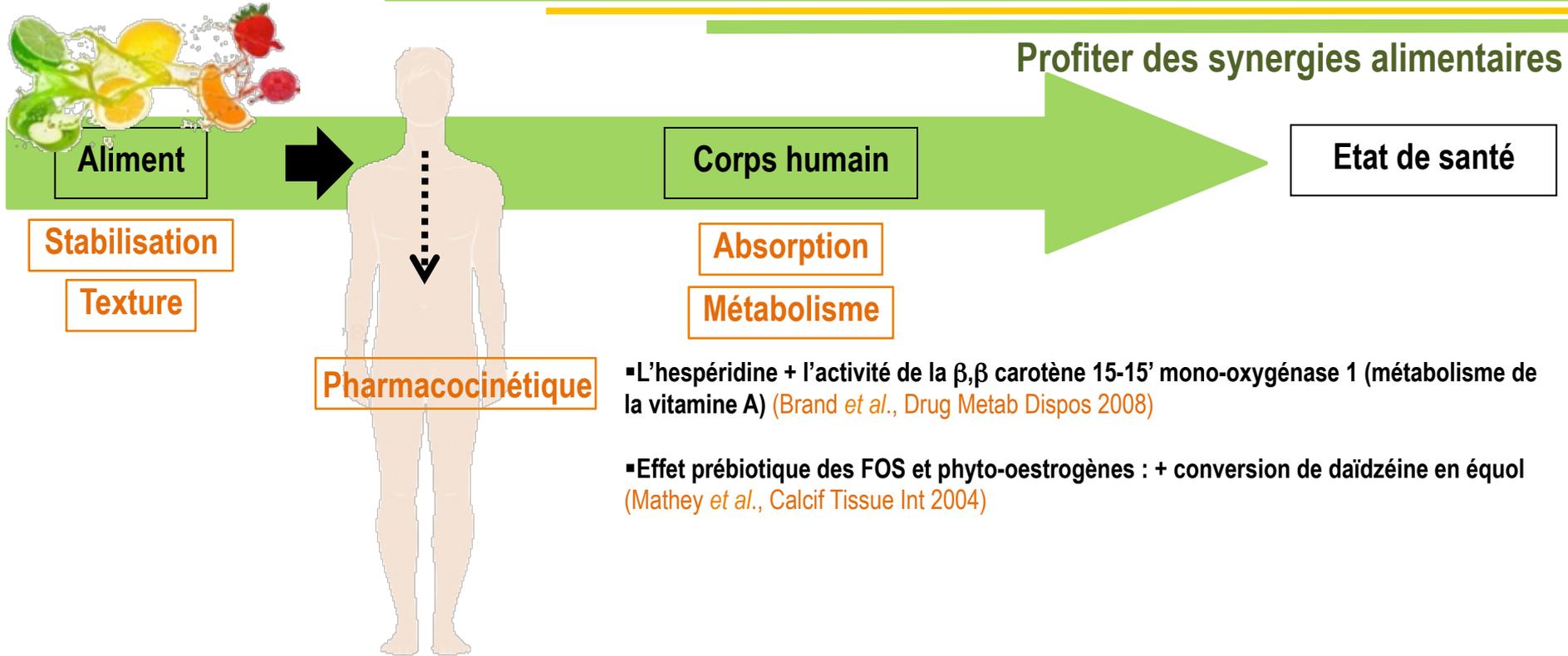
Nécessité d'une approche globale (Bénéfices/Risques)



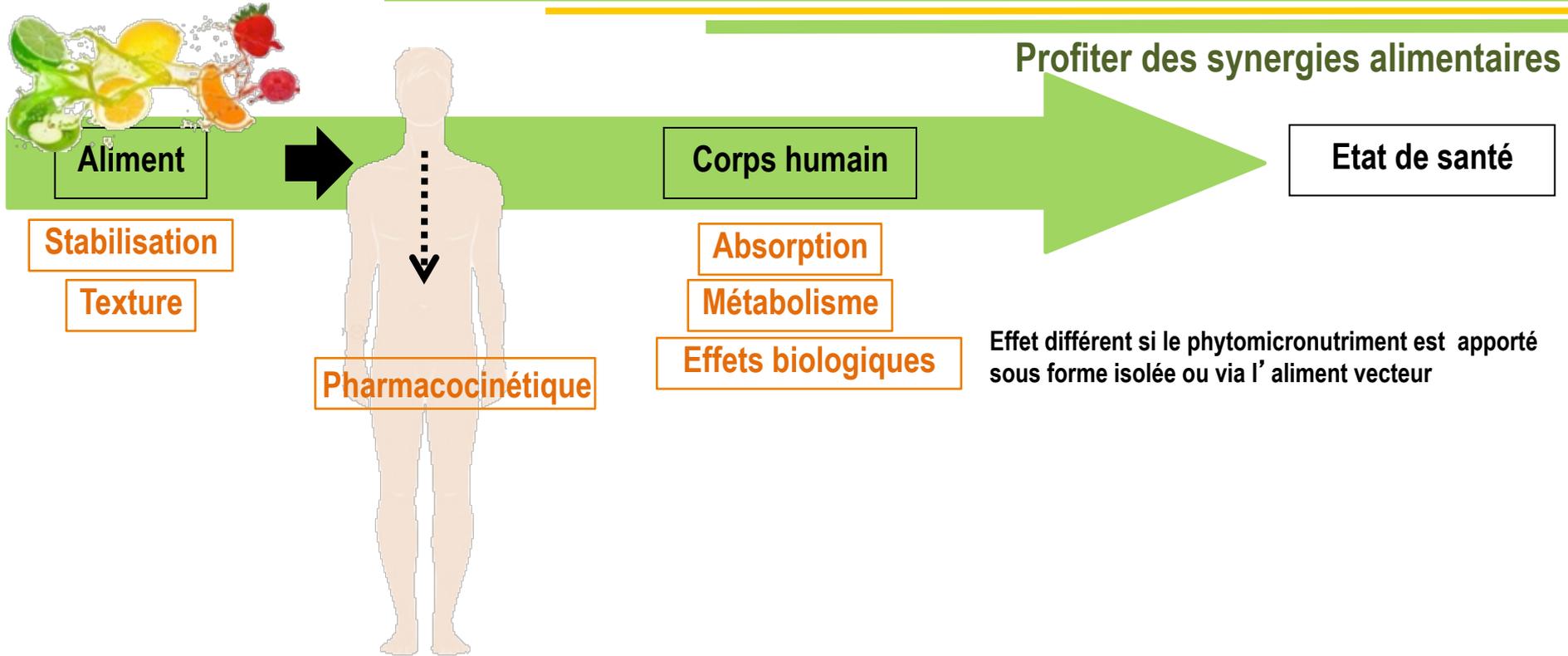
Nécessité d'une approche globale (Bénéfices/Risques)

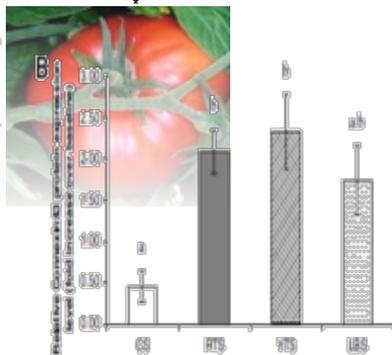


Nécessité d'une approche globale (Bénéfices/Risques)

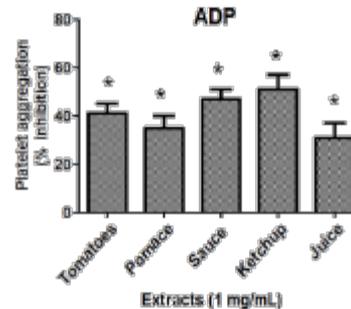


Nécessité d'une approche globale (Bénéfices/Risques)



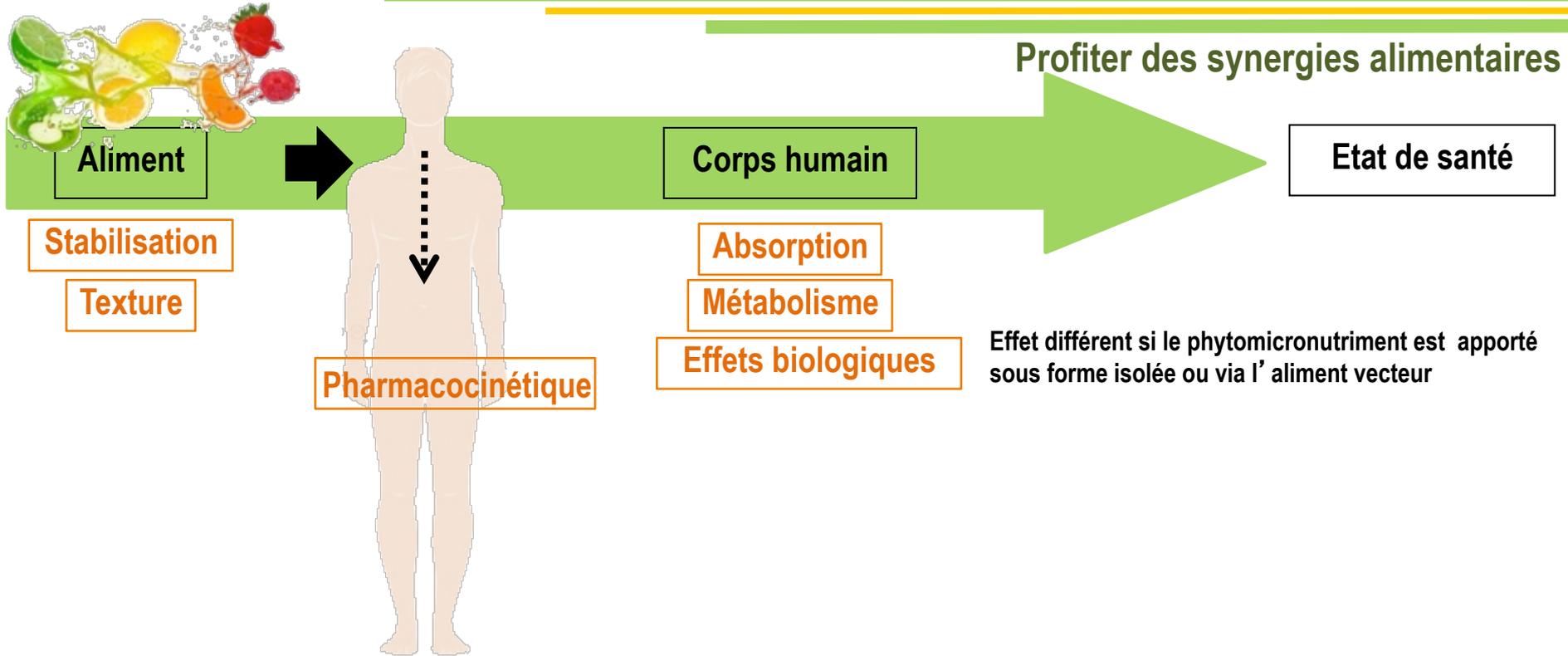


Approche ex vivo
 Effet différentiel du lycopène consommé sous forme isolée ou apporté par la tomate sur l'expression d'1 protéine de la croissance cellulaire (cellules cancéreuses PC3AR) (Gitenay *et al.*, Biochem Biophys Res Commun 2007)



Approche in vitro
 Effet différentiel d'aliments vecteurs de lycopène sur l'aggrégation plaquettaire induite par l'adénosine 5' - diphosphate (Fuentes *et al.*, Molécules 2013)

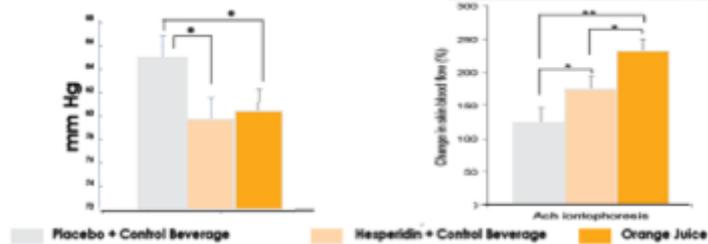
Nécessité d'une approche globale (Bénéfices/Risques)



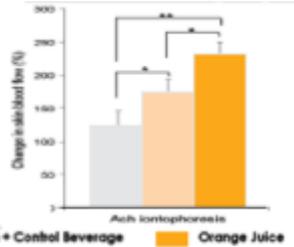
In men, 50-65; BMI: 25-30
 Cross-over, 4-week period study

(Morand *et al.* AJCN 20121)

Diastolic blood pressure
 (After 4-wk supplementation)

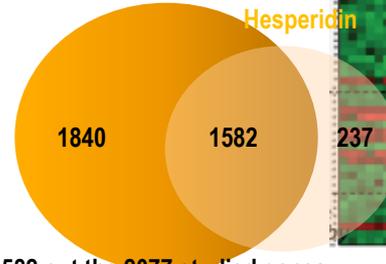


Endothelial function
 (After tested beverage ingestion)



(Milenkovick *et al.*, J Agric Food Chem 2012)

Genomic effect
 Orange juice



Orange juice & hesperidin share the same genomic effect on 1582 out the 2077 studied genes



Nécessité d' une approche globale (Bénéfices/Risques)

(1) Interactions alimentaires

▪ Polyphénols et biodisponibilité des minéraux

- Chélation du fer (Lynch, Nutr Rev 2007 ; Hurrell *et al.*, Br J Nutr 1999)

▪ Polyphénols et absorption des composés glucidiques

- Diminution de l' activité α -glucosidase et de l' α -amylase (effet proche de celui de l' Acarbose)
- (Boath *et al.*, Food Dig 2014)

▪ Phytostérols et absorption des nutriments lipophiles

- (Rapport Anses 2014)
 - Les phytostérols/stanols \searrow 5-15% les taux de LDL-cholestérol
 - Les phytostérols/stanols \searrow 20% les caroténoïdes plasmatiques (baisse compatible avec 1 \nearrow du risque MCV)
- (Goncalves *et al.*, Mol Nutr Food Res 2011)
 - Les phytostérols \searrow 16-36% l' incorporation miscellaire de la vitamine D et de 13-39% son uptake apical

Nécessité d'une approche globale (Bénéfices/Risques)

Processus de coagulation

(2) Interactions médicamenteuses

- La naringénine et le bergaptène contenus dans le pamplemousse peuvent inhiber des enzymes impliquées dans le métabolisme de la Warfarine et donc \nearrow l'INR (Sullivan *et al.*, *Am J Health Syst Pharm*, 1998 ; Chock *et al.*, *US Pharm* 2009 ; Bartle *Am J Health Syst Pharm* 1999)
- Les composés phénoliques de la tomate (flavanones dont des dérivés glycosylés de la naringénine et flavonols (dérivés glycosylés de la quercétine, du kaepférol) ainsi que des acides chlorogéniques, caféiques et coumariques) sont dotés de propriétés anti-plaquettaires et anti-thrombotiques (Fuentes *et al.*, *Molecules* 2013)

Autres cibles biologiques

- La bergamotine (furacoumarine) peut inactiver les enzymes du métabolisme de certains médicaments
 - statines (traitement du cholestérol)
 - benzodiazépines (anxiolytiques)
 - Inhibiteurs calciques (troubles cardiaques)
 - (Heet *et al.*, *Chem Res Toxicol* 1998)

Everything the plants have that you want.

(3) Risques de surdosage

Une dualité d'effet suivant la dose

(Halliwell, Arch Biochem Biophys 2008)

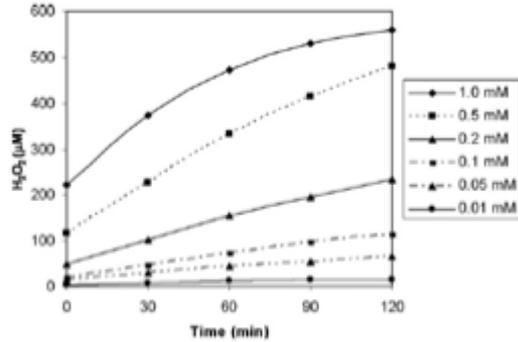
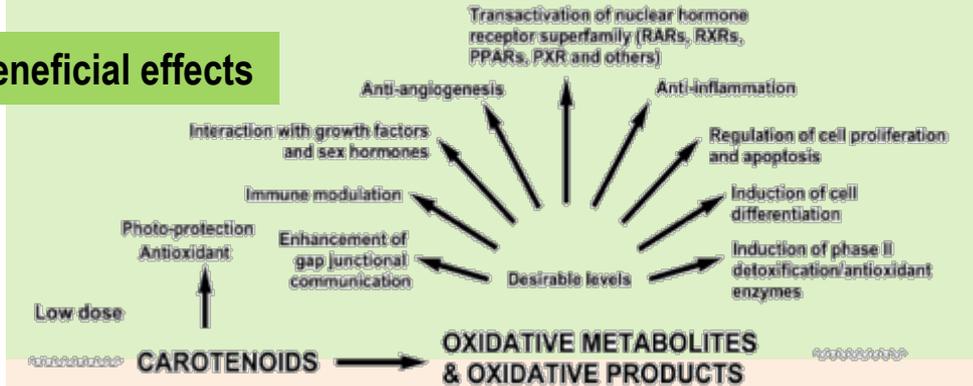
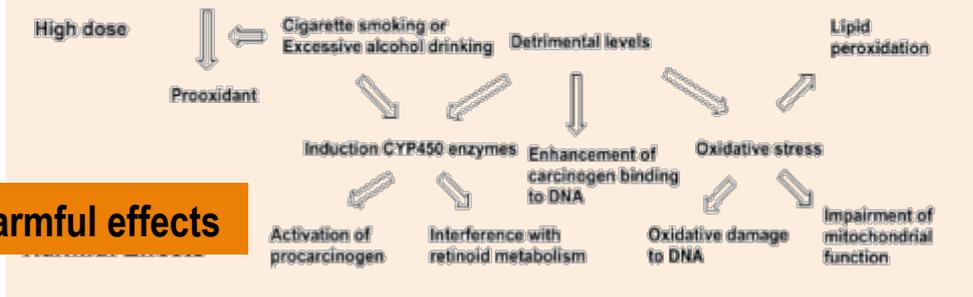


Fig. 2. Generation of H₂O₂ on addition of epigallocatechin gallate (EGCG) to Dulbecco's modified Eagle's medium. The final concentrations of EGCG in the medium are shown. SD values are not shown to avoid cluttering the figures. Note the rapid rate of H₂O₂ production from EGCG as soon as it is added to D

Beneficial effects



Harmful effects



Exemple de l' étude CARRET

18 314 fumeurs /amiante

β -carotène (30 mg/jour) + 25 000 UI
rétinol

↗ **risque de cancer des poumons**

↗ **mortalité**

(Ommenn *et al.*, N Engl J Med 1996)

Méta-analyse

53 études RCT (241 883 personnes
(Bjelakovic *et al.*, 2013)

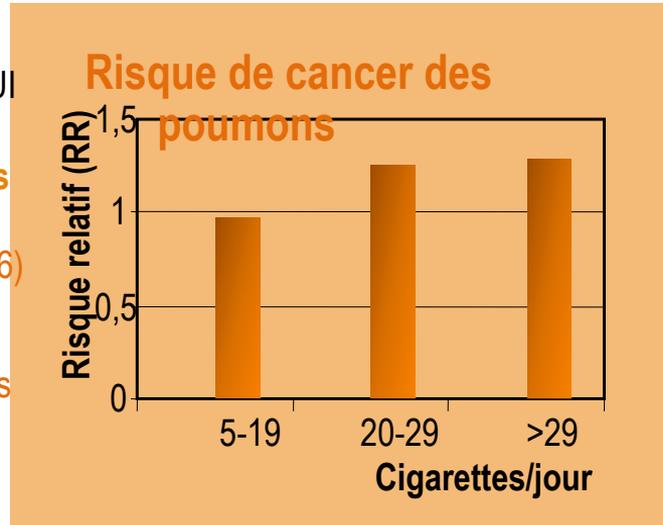
Exemple de l' étude ATBC

29 113 fumeurs finlandais, 50-69
ans

β -carotène (20 mg/jour)

(Blumberg & Book, Nutr Rev

1994 ; Albanes *et al.*, 1996)



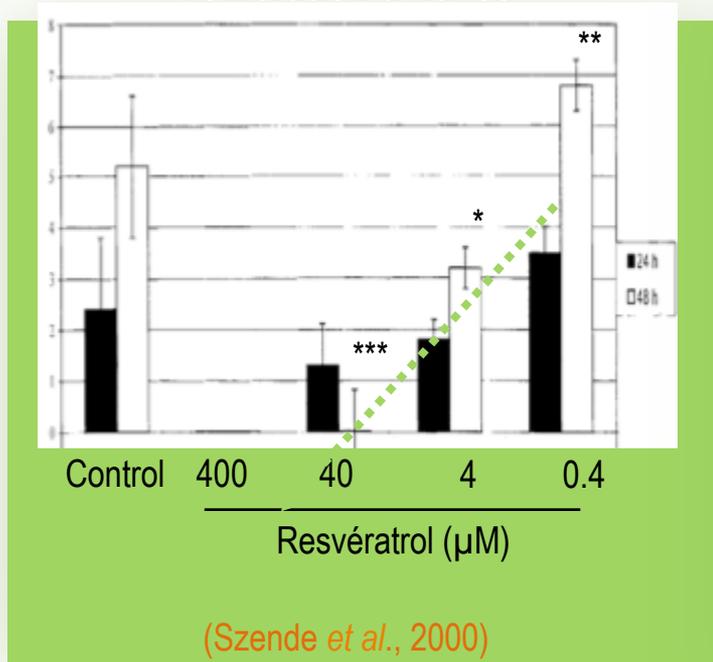
-Pas d'effet sur les petits fumeurs

-Effets toxiques chez les grands fumeurs

-↗18% de la mortalité totale

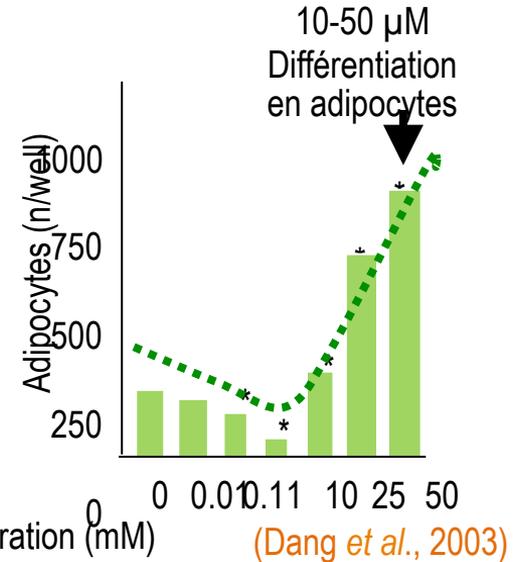
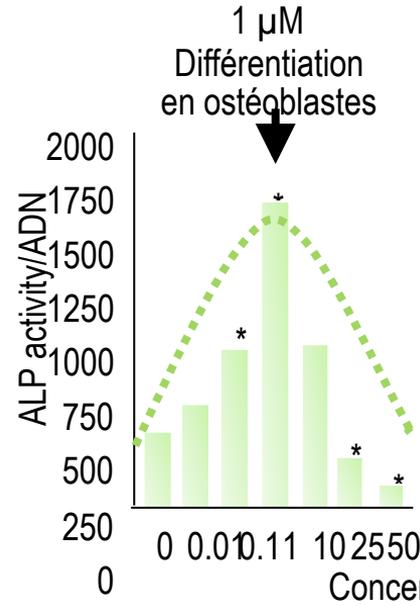
Nécessité d'une approche globale (Bénéfices/Risques)

L'effet biologique et le ciblage différent selon la dose
Prolifération d'huvéc



(3) Risques de surdosage

Cellules murines KS483
Génistéine, 18 j





Nécessité d' une approche globale (Bénéfices/Risques)

(4) Nécessité d' un ciblage approprié

- Problématique des effets hormonaux des phyto-oestrogènes (perturbation du cycle menstruel)
- Problématique de la population cible (groupes spécifiques tels que nourrissons, enfants, seniors, précaires, personnes malades, situations de prise chronique de médicaments... vs population générale)

Exemple de SUVIMAX : un apport quotidien d' anti-oxydants à des doses nutritionnelles permet de réduire de 31% le risque de cancer (tous sites confondus) chez l' homme (pas d' effet chez la femme) (Hercberg, Ann Pharm 2006) ► Essentiellement le cancer de la prostate, MAIS

-Effet + si taux de PSA initial normal

-Effet – (risque accru) si taux de PSA ≥ 3 ng/ml

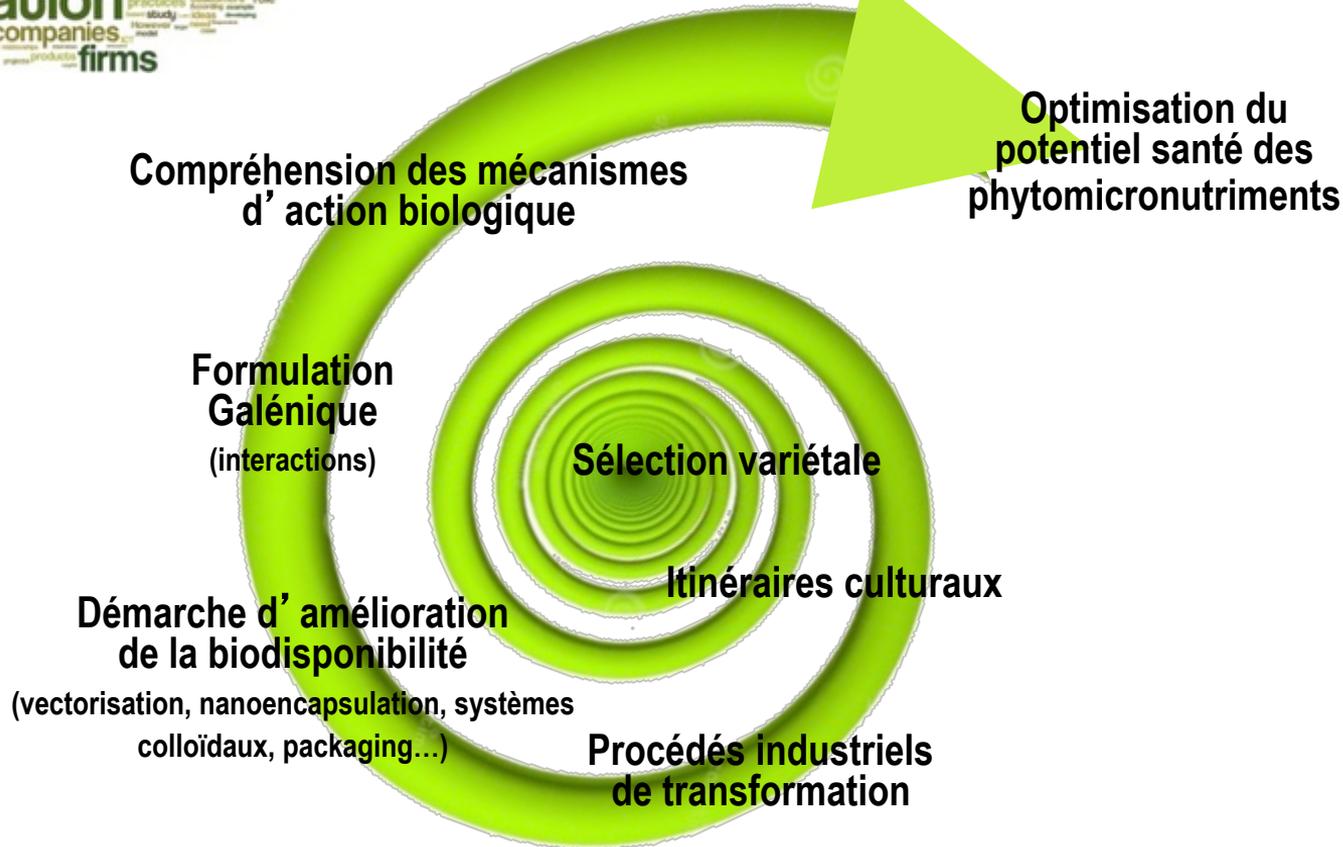
- Problématique des polymorphismes

Exemple : variabilité de l' absorption des micronutriments lipophiles (Borel *et al.*, J Lipid Res 1998 ; Borel *et al.*, J Nutr 2007)

La spirale de l'innovation en matière de phytomicronutriments



Des leviers d'action tout le long de la chaîne de valeur



*Concepts
Recherche / innovation
Validation
Développement*



L' équilibre nutritionnel, le meilleur garant de nos apports

Phytomicronutriments vs complément alimentaire



Approche Réductionniste

Approche holistique

Simplicité

Métabolites

Nutriments

Aliments

Familles alimentaires

Modes alimentaires

Complexité

Intégration de la complexité

Intégrer les interactions entre les métabolites « alimentaires » (facteurs d' exposition) et entre les métabolites « physiologiques » (facteurs d' effet)

Considérer l' effet matrice

Intégrer l' influence de la structure de l' aliment

Considérer les interactions alimentaires

Systeme biologique

Contexte physiologique, génétique, épigénétique...

L' Homme dans son environnement

Préférer une alimentation équilibrée à une solution médicamenteuse

(Bjelakovic et al., Plos One 2014)

- Bioaccessibilité
- Biodisponibilité
- Effets biologiques

- Améliorer la compréhension des mécanismes d' action biologique
 - Quelles sont les principales cibles?
 - Quelle est la part du microbiote dans la médiation des effets santé des phytonutriments ?
 - Quels sont les métabolites actifs ?
- Travail de validation des effets santé
 - ▶ Proposer des recommandations
 - ▶ Stratégies de recherche translationnelle
 - ▶ Approches de métabolomique
 - ▶ Etudes de métagénomique
 - ▶ Démarches de nutriginomique
- Démarche filière et d' intégration de toute la chaine de valeur (production, transformation et effet biologique)
 - ▶ Stratégie d' ingénierie reverse

