

LECTURE BENJAMIN DELESSERT

Promesses et limites des microconstituants des végétaux
dans le domaine des relations alimentation / santé

Gérard PASCAL *

* **Gérard PASCAL, Lauréat 2002 du Prix Benjamin Delessert**
Directeur Scientifique à l'INRA, Président du Comité Scientifique Directeur de l'U.E.
INRA, 147 rue de l'Université
75338 – PARIS Cedex 07

Je suis souvent surpris par les certitudes exprimées par certains quant aux propriétés préventives ou protectrices en matière de santé des microconstituants des végétaux qui constituent une part importante de notre alimentation et aux mécanismes en cause, en particulier leur action antioxydante. Si j'ai appris quelque chose au cours de ma vie professionnelle, c'est bien le mot « doute ». Le doute est le propre de la science et c'est particulièrement vrai dans le monde des antioxydants phénoliques et de leurs effets *in vivo*. J'ai pu m'en persuader à l'occasion de mes premiers travaux de chercheur, consacrés à l'évaluation de la toxicité potentielle d'antioxydants phénoliques de synthèse utilisés comme additifs alimentaires : le BHT, le BHA, les gallates et l'éthoxyquin.

Si je suis très honoré de recevoir le prix Benjamin DELESSERT aujourd'hui, je suis en même temps particulièrement heureux que ce soit lors d'une session consacrée à un sujet qui me tient à cœur depuis de nombreuses années, années qui m'ont permis de me forger une opinion personnelle dont je me propose de vous faire part.

Introduction

Je vais me limiter lors de cette présentation à l'examen des effets protecteurs ou au contraire toxiques des phytomicroconstituants sur la santé du consommateur et à leur utilisation dans les aliments. Je ne ferai qu'évoquer rapidement leur emploi dans des pilules, des gélules ou des capsules. En d'autres termes je traiterai uniquement d'aliments et pas de « nutraceutiques », « d'alicaments », de « médifoods » ou de « pharmafoods ». Un médicament doit être aussi actif et aussi spécifique que possible dans son action sur une cible. Au contraire, la plupart des phytoconstituants ont une faible sélectivité d'action et une faible activité spécifique.

Je voudrais tenter de répondre aux questions suivantes lors de cette présentation:

1) – Quand nous évoquons les relations entre l'alimentation et la santé et plus précisément entre la consommation de phytoconstituants et la réduction du risque de maladies chroniques ou le simple bien-être, de quelles molécules parlons-nous ?

- A quel niveau de consommation faisons-nous référence ?

2) – Quelle est la solidité des preuves des effets favorables de ces composés sur la santé ?

- Dans quels domaines ont-ils une action ?

- Selon quels mécanismes agissent-ils ?

- Ne peut-on craindre des risques de toxicité et dans quelles conditions ?

3) – Quel développement peut-on imaginer pour les phytoconstituants dans les aliments ?

- Les « aliments fonctionnels » peuvent-ils représenter l'un de ces développements ? Dans quelles conditions ?

Je rappellerai rapidement de quelles molécules, de quels **Phytomicroconstituants**, je veux parler.

Les plantes sont l'objet d'agressions diverses comme l'invasion par des agents pathogènes, la prédation par des herbivores ou de stress par des facteurs abiotiques comme les rayons UV. Pour se défendre, les plantes produisent des molécules qui ont été appelées « métabolites secondaires » car leur rôle n'avait pas été immédiatement compris. Ces métabolites peuvent être répartis en trois familles majeures : les polyphénols, les terpènes et les alcaloïdes. La diversité de ces phytoconstituants est considérable : on peut identifier dans diverses plantes plus de 5000 polyphénols, un nombre équivalent de terpènes et même encore plus d'alcaloïdes. Beaucoup de ces phytoconstituants peuvent être considérés comme biologiquement actifs et l'on peut trouver par exemple un dictionnaire qui répertorie 2800 d'entre eux.

Nous avons sélectionné pour notre alimentation un nombre très limité de plantes. Les opérations de sélection, de production et de transformations technologiques conduisent à l'élimination de substances qui peuvent être toxiques ou qui confèrent un mauvais goût aux aliments. Elles peuvent aussi entraîner la perte de métabolites secondaires qui pourraient avoir une action favorable sur notre santé lorsqu'ils sont consommés régulièrement dans notre alimentation.

Je m'intéresserai essentiellement à 4 catégories de phytomicroconstituants: les polyphénols et dans cette grande famille aux phyto-oestrogènes, aux phytostérols, aux glucosinolates et aux caroténoïdes ayant des activités biologiques. On ne doit cependant pas oublier les acides organiques dont la consommation peut être estimée à 2 à 5 g/jour. Les données qui concernent leur teneur dans les fruits et légumes sont peu nombreuses et les études de l'impact métabolique de ces anions alcalinisants (citrate, malate, tartrate, oxalate, glucarate, fumarate...) doivent être développées, certains de leurs effets spécifiques évalués. C'est une nouvelle voie de recherche sur laquelle je ne reviendrai pas, pas plus que sur celle des composés soufrés des alliés qui méritent pourtant attention; mais il fallait bien choisir!

La classe des polyphénols est sans aucun doute l'une des plus complexes pour ce qui a trait à la diversité des molécules : les deux catégories majoritaires sont les acides phénoliques et les flavonoïdes. Les flavonoïdes sont souvent présents sous forme de glycosides. Ils peuvent aussi être acétylés par des acides phénoliques. Les polyphénols peuvent être polymérisés à divers degrés.

A l'intérieur de cette grande famille, il y a des composés qui ont une activité oestrogénique (qui agissent en synergie ou en antagonisme avec les hormones), les phyto-oestrogènes, qui sont essentiellement des isoflavones (des légumineuses ou du soja), des lignanes (des céréales, des fruits et légumes) et des coumestanes (surtout dans les fourrages).

Les caroténoïdes sont des pigments parmi les plus largement répandus dans la nature. Plus de 600 caroténoïdes ont été identifiés, environ 50 à 60 sont régulièrement trouvés dans les aliments mais seulement 6 sont présents en quantité appréciable dans le plasma humain. Certains ont une activité pro-vitaminique A, d'autres non.

Les glucosinolates, particulièrement abondants dans les crucifères, constituent également une grande famille puisque près d'une centaine sont bien connus.

Les stérols (sitostérol, campestérol, stigmastérol) et stanols (stérols hydrogénés) des plantes ont une étroite parenté de structure chimique avec le cholestérol.

La seconde partie de ma première question est :

- Pouvons-nous produire des données fiables de consommation des phytomicroconstituants?

Nous allons prendre l'exemple des polyphénols pour illustrer les difficultés rencontrées dans cet exercice. L'évaluation de leur ingestion est basée sur l'analyse des aliments et sur la connaissance des consommations alimentaires. Elle peut être validée par le recours à des biomarqueurs de consommation. Il existe des tables de composition en polyphénols, basées soit sur des analyses originales soit résultant de compilations de la littérature. A partir de ces tables, on peut faire des estimations approximatives de la consommation totale de polyphénols. Cependant, on dispose de données très limitées sur les acides phénoliques, les catéchines, les flavanones et les anthocyanes et d'aucune donnée fiable pour les pro-anthocyanes et les polymères phénoliques oxydés. En ce qui concerne la consommation totale de polyphénols, les résultats de Kühnau datent de 1976 (approximativement 1 g/jour) et les méthodes utilisées pour parvenir à ce résultat ne sont pas fournies en détail.

On peut trouver désormais des données concernant les teneurs en phyto-oestrogènes dans des denrées commerciales.

Pour ce qui a trait aux glucosinolates, il est intéressant de remarquer que leur teneur dans un même crucifère peut varier d'un facteur 3 à 15 (**Fig.1**).

Teneur en Glucosinolates dans les aliments		
Vegetables	Glucosinolates	Content (mg/100 g FM)
Cauliflower	Sinigrin, glucoiberin, glucobrassicin	14-214
Cabbage	Sinigrin, glucoiberin, glucobrassicin	36-275
Radish	Glucoraphasatin, glucoraphenin, glucobrassicin, néoGBS, 4-OH-GBS, 4OM-GBS	44-252
Broccoli	Glucoiberin, glucoraphanin, glucobrassicin	47-121
Brussels sprouts	Sinigrin, progoitrin, glucobrassicin	90-394

- Surtout dans les végétaux de la famille des crucifères
- Consommation: 10-50 mg/jour

(Nugon-Baudon & Rabot, 1994)

Figure 1

Mais, quels sont les facteurs de variation de la composition en phytoconstituants des plantes et de leurs produits?

De nombreux métabolites secondaires résultant de réactions de défense de la plante face aux stress, il est clair que les conditions agronomiques de production auront une influence sur leur teneur. Globalement, on peut penser qu'une relation inverse existe entre le rendement agronomique et la teneur en phytomicroconstituants, relation qui devrait être étudiée plus précisément.

En dehors de l'importance des conditions de culture, les facteurs génétiques ont une forte influence, évidente, sur le contenu en phytoconstituants. Ainsi, les oignons blancs ne renferment aucun polyphénol alors que le contenu des oignons jaunes et rouges dépend largement de la nature des cultivars.

La façon d'utiliser les plantes ou leurs produits va influencer la teneur en phytoconstituants des aliments : la peau des pommes est riche en quercétine, la fermentation des baies de raisin va libérer des polyphénols dont certains peuvent s'oxyder et donner naissance à des polymères dont la biodisponibilité peut être réduite.

Les méthodes de cuisson influencent aussi la teneur des aliments en phytomicroconstituants : des pommes de terre cuites dans un four traditionnel perdent la totalité de leur acide chlorogénique alors que le four à micro-ondes en préserve la moitié et la cuisson à l'eau, plus du tiers.

Chaque aliment a une composition spécifique en phytomicroconstituants et contribue ainsi à l'apport alimentaire total. Les boissons (thé, café, chocolat, vin, jus de fruits...) ne doivent pas être négligées quant à leur contribution en ces constituants.

Ainsi, une bonne estimation de la consommation en phytomicroconstituants suppose une bonne connaissance des consommations alimentaires. Cette connaissance est loin d'être suffisante, en particulier pour ce qui concerne des groupes spécifiques de consommateurs. Elle est cependant meilleure dans des pays qui disposent en même temps de résultats d'enquêtes individuelles de consommation et de données de panels d'achats des ménages comme les USA, les Pays-Bas la Grande-Bretagne et la France.

Cependant, la consommation n'est pas le seul facteur déterminant de l'activité biologique des phytomicroconstituants. Ces substances doivent être biodisponibles, c'est à dire qu'elles doivent atteindre, en l'état ou transformées en métabolites, les tissus ou cellules cibles sur lesquels elles sont susceptibles d'agir.

Ainsi, la biodisponibilité des polyphénols peut être limitée : après l'ingestion d'environ 100 mg de polyphénols, une forte concentration locale de 300 μM est observée dans l'intestin, mais la concentration plasmatique n'excède jamais 1 μM pour un composé donné (Fig.2).

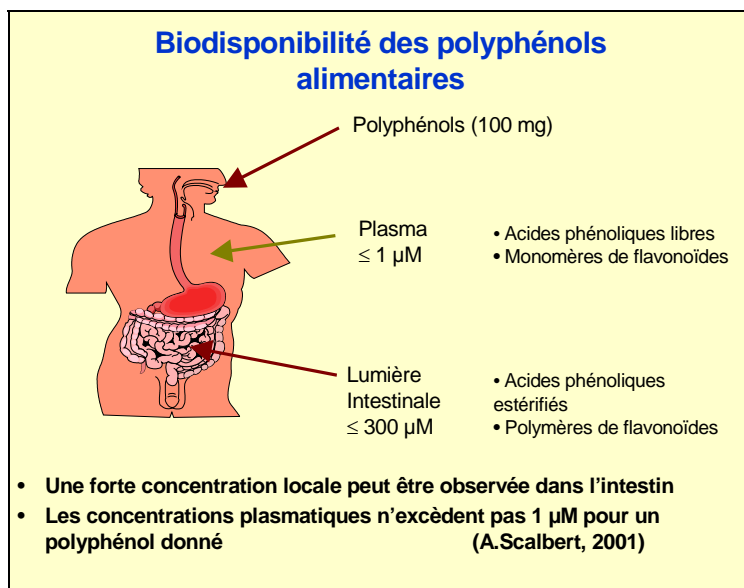


Figure 2

Des marqueurs urinaires et fécaux d'ingestion et de biodisponibilité des phytomicroconstituants, basés à la fois sur les molécules présentes dans les aliments et sur leurs métabolites intestinaux ou bactériens dans le colon devraient être mis au point. Ils rendraient possible l'évaluation des relations réelles entre la dose de molécule active et la réponse biologique. Aujourd'hui quelques-uns de ces marqueurs sont proposés (Rasmussen et al, 2000).

J'en arrive à ma seconde question

Les preuves des effets favorables des phytomicroconstituants sont-elles crédibles, solides?

Globalement, de nombreux effets protecteurs, préventifs ou même curatifs vis à vis des pathologies majeures sont revendiqués pour les grandes familles de phytomicroconstituants. Les associations entre la consommation de phytomicroconstituants et des pathologies sont suggérées par trois types d'arguments:

- des données épidémiologiques,
- des expérimentations animales,
- l'élucidation de mécanismes d'action.

Les exemples de données épidémiologiques sont nombreux dans le domaine des polyphénols et concernent essentiellement des effets protecteurs vis à vis d'affections cardio-vasculaires ou de divers types de cancers.

Des résultats d'expérimentation humaine concernant les effets hypocholestérolémiants des stérols et stanols végétaux ont été très largement publiés. De nouvelles données sur un nombre significatif de sujets sont aujourd'hui disponibles, résultant d'une étude post-marketing.

Les effets des caroténoïdes sur la santé semblent également très nombreux et concernent de nombreuses pathologies. Une méta analyse des données

épidémiologiques suggère un très fort effet protecteur du β carotène (marqueur de la consommation de fruits et légumes) vis à vis du cancer du poumon.

Les glucosinolates sont capables d'apporter une protection vis à vis de certains cancers dans des études expérimentales chez l'animal. Des données épidémiologiques humaines semblent confirmer ces résultats dans le cas de consommation de crucifères.

Les effets positifs de la consommation de différentes classes de phytomicroconstituants ou plus souvent d'aliments les contenant, semblent ainsi peu contestables sur la base de la littérature. Mais a t'on pour autant une idée des mécanismes en cause ?

Par quels mécanismes agissent les phytomicroconstituants ?

L'un des mécanismes le plus systématiquement mis en avant est celui de leurs effets antioxydants, en particulier pour ce qui concerne les polyphénols et certains caroténoïdes.

Il est vrai que les polyphénols peuvent protéger les LDL sériques contre l'oxydation : ainsi, la quercétine retarde le début de leur oxydation. Cette action peut être considérée comme réduisant les risques d'apparition d'affections cardio-vasculaires

De nombreux mécanismes d'action sont proposés pour expliquer pourquoi les polyphénols réduisent le risque d'apparition de certains cancers, parmi lesquels leur activité antioxydante. De plus, des agents cancérigènes comme des quinones très réactives peuvent être formées à partir de précurseurs, la molécule initiale et ses métabolites pouvant être éliminés sous forme de conjugués grâce aux enzymes de phase II. Certains polyphénols induisent une quinone réductase qui conduit à une détoxication des quinones et manifestent ainsi un potentiel protecteur (Fig.3).

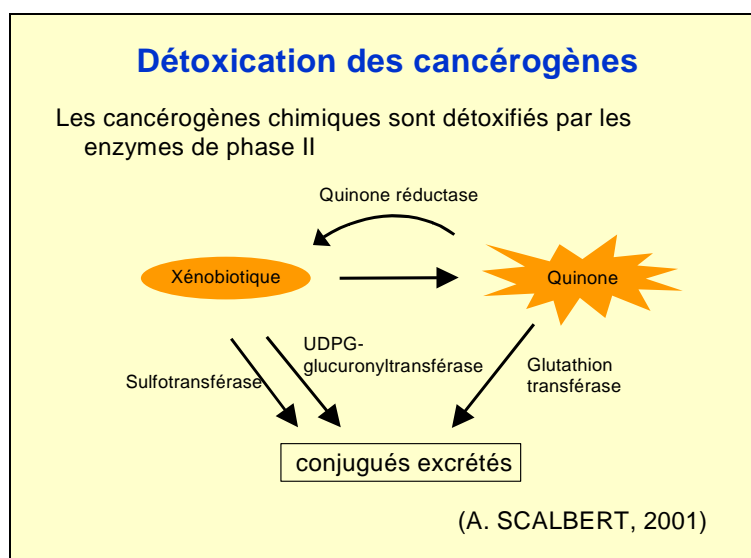


Figure 3

Mais peut-on craindre des risques de toxicité ? C'est la troisième partie de ma seconde question.

En fait, les technologues de l'alimentation savent bien que les antioxydants peuvent être des pro-oxydants s'ils sont employés en excès ! Est-ce totalement différent en biologie ?

Parmi les risques d'un mauvais emploi des antioxydants phénoliques en matière de sécurité sanitaire, on peut trouver dans la littérature:

- l'inhibition de l'absorption du fer,
- l'oxydation des polyphénols en quinones toxiques.

Ceci a été montré dans le cas du BHT, un antioxygène phénolique de synthèse utilisé comme additif alimentaire et qui est transformé en une quinone dans le poumon de la souris et non du rat, quinone responsable d'une attaque rapide et brutale de certaines cellules pulmonaires qui disparaissent. Mais nous venons juste de noter que les polyphénols induisent une activité quinone réductase et qu'ainsi ils prennent part en général à la détoxification des quinones. Le BHT chez la souris est ainsi une exception!

- La réduction du fer III en fer II, pro-oxydant.

De plus, les résultats des études nutritionnelles d'intervention utilisant des antioxydants sont décevants pour le moment. Rappelons seulement l'étude ATBC qui a montré que l'administration de β carotène sous forme de supplément à la quantité de 20 mg/jour (approximativement 4 fois les recommandations nutritionnelles) augmente le risque d'apparition de cancer du poumon chez de gros fumeurs, contrairement à toutes les attentes.

D'autres effets négatifs des phytoconstituants ont été signalés même s'ils sont moins sérieux. C'est le cas de la réduction de l'absorption intestinale du β carotène après consommation de phytostanol.

Les risques les plus significatifs peuvent être mis en relation avec une utilisation mal contrôlée des phyto-oestrogènes en raison d'interférences avec le métabolisme des hormones thyroïdiennes ou à cause d'une action sur la fonction immunitaire.

Il est cependant incontestable que la consommation de fruits et de légumes réduit les risques d'apparition de pathologies majeures comme les affections cardiovasculaires et certains types de cancers. Les résultats de Steinmetz et Potter (1996)(Fig.4) viennent juste d'être confirmés par T. Norat et E. Riboli dans une nouvelle méta analyse très impressionnante, dont les résultats préliminaires ont été présentés durant le 17^{ième} Congrès International de Nutrition (2001). Leurs résultats seront très prochainement publiés par l'IARC (International Agency for Research in Cancer).

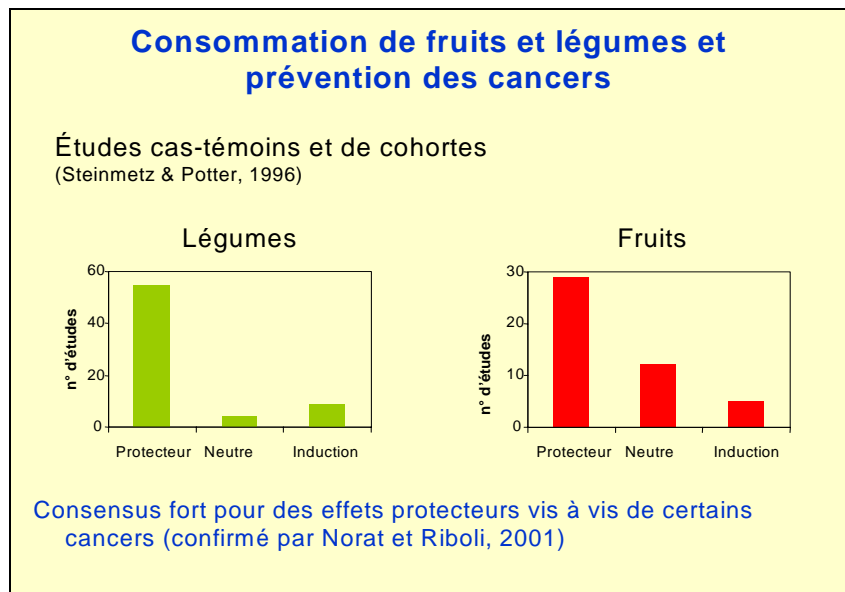


Figure 4

Quelques pistes pour de nouvelles recherches s'appuyant sur les derniers développements de la biologie:

Durant le dernier congrès de nutrition, Vernon Young (MIT) qui donnait la lecture introductive, disait *"With the post-genome upon us, some of the exciting opportunities now emerging for nutritional investigation following the sequencing of genomes will be highlighted and how this might improve upon approaches used to determine nutrient requirements and better predict how diet affects the health of people"*.

Il a ainsi été montré que des phytomicroconstituants ou leurs métabolites étaient capables d'induire la synthèse de la quinone réductase par activation d'un élément de réponse nucléaire aux antioxydants, présent sur le promoteur du gène codant pour cette enzyme. Mais le même élément de réponse nucléaire existe sur le promoteur d'autres gènes dont les fonctions ne sont pas encore identifiées.

Il ne fait pas de doute que de nombreuses molécules vont migrer du groupe des micro-constituants vers celui des micro-nutriments lorsque l'on aura progressé dans la connaissance des mécanismes d'action de nombreux phytoconstituants dans l'organisme, grâce aux progrès impressionnants de la génomique et de la post-génomique (protéomique, métabolomique et physiomique).

J'en arrive à ma troisième question :

Quels développements peut-on imaginer pour les phytomicroconstituants des et dans les aliments?

En d'autres mots, les aliments fonctionnels peuvent-ils être une voie de développement des phytoconstituants?

Le concept d'aliment fonctionnel, né au Japon à la fin des années 80, résulte de réflexions sur les relations entre alimentation et santé. Après avoir décrit et observé des corrélations, il est devenu évident que pour développer des aliments mieux adaptés à nos besoins et qui puissent bénéficier d'allégations, on doit disposer d'une démonstration scientifique incontestable des avantages de ces aliments.

C'est un réel défi pour les nutritionnistes, mais ce défi représente en fait l'avenir de la recherche en nutrition ; ça n'est sûrement pas un développement de la pharmacologie. L'objectif d'une nutrition optimale est d'assurer en même temps le bien-être et la réduction des risques de pathologie tout au long de la vie afin d'allonger la durée de vie en bonne santé.

Le concept d'aliment fonctionnel a été précisé à l'occasion d'une action concertée Européenne FUFOSSE (pour Functional Food Science in Europe) et certains éléments de définition ont été proposés:

- aliment de tous les jours, consommé comme composant normal de l'alimentation courante
- constitué de substances naturellement présentes dans les aliments, mais présentes parfois en quantité plus importante ou présentes dans des aliments qui ne les renferment pas habituellement
- ayant des effets positifs scientifiquement démontrés sur des fonctions cibles, au-delà des simples effets nutritionnels
- améliorant l'état de bien-être et la santé et par là même la qualité de vie (physique, psychologique, comportementale ...) et/ou
- réduisant les risques de maladies
- porteurs d'allégations autorisées.

Mon interprétation personnelle de l'aliment fonctionnel est la suivante: c'est un aliment, participant à une alimentation capable de contribuer à la couverture de mes besoins actuels, en fonction de mes conditions de vie, c'est à dire de mes facteurs de risque et de mes caractéristiques personnelles, conditions de vie qui ont considérablement évoluées au cours des cinquante dernières années

L'action concertée FUFOSSE se poursuit sous la forme d'une nouvelle action, PASSCLAIM, dont l'objectif consiste à proposer une méthodologie pour démontrer scientifiquement les avantages des aliments fonctionnels et pour justifier leurs allégations.

Ce nouveau projet part des et s'appuie sur les résultats de FUFOSSE qui a proposé que les allégations concernant une "amélioration de fonction" ou une « réduction de risque » soient basées sur des études correctement conçues et utilisant des marqueurs bien identifiés, caractérisés et validés.

En conclusion de l'action FUFOSSE, il a été effectivement proposé deux types d'allégations reposant sur des marqueurs de fonctions cibles (allégations de type A : amélioration de fonctions cibles) ou sur des marqueurs d'évolution vers des pathologies (allégations de type B : réduction de risques de maladies) (Fig.5).

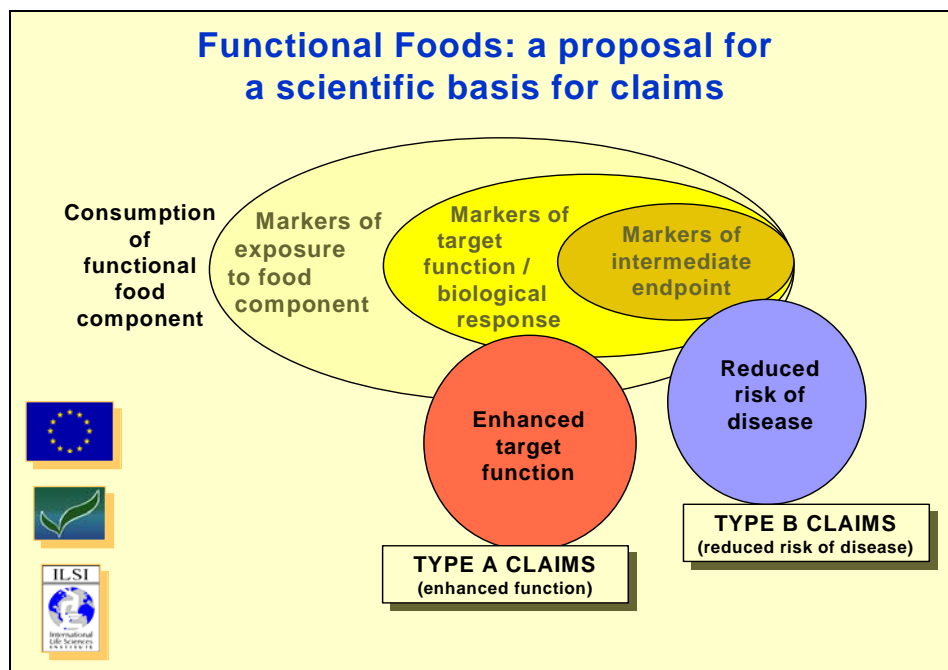


Figure 5

Je rappellerai rapidement les objectifs de PASSCLAIM :

- produire un outil générique pouvant servir de support scientifique à des allégations en relation avec la santé, d'aliments ou de composants d'aliments
- analyser de façon critique les approches existantes d'évaluation des preuves scientifiques apportées à l'appui des allégations,
- sélectionner des critères communs d'identification, de validation et d'utilisation dans des études correctement conçues, de marqueurs pour explorer les relations entre l'alimentation et la santé.

Les thèmes retenus pour cette action concertée sont les suivants:

- métabolisme des lipides et affections cardio-vasculaires,
- ostéoporose et fractures,
- performances physiques et forme,
- sensibilité à l'insuline et diabète,
- cancers liés à l'alimentation,
- performances mentales,
- immunité intestinale.

CONCLUSIONS

Même si on peut imaginer le développement des phytomicroconstituants sous forme de pilules, de gélules ou de capsules, c'est à dire sous forme de compléments alimentaires, je suis personnellement en faveur de leur développement dans le cadre des aliments courants ou des aliments fonctionnels, mieux adaptés à nos besoins qui ont considérablement évolués depuis 50 ans et à nos conditions de vie. Cette position s'appuie essentiellement sur des arguments :

- scientifiques: le véritable défi consiste bien à comprendre comment de si nombreux composés, qui interagissent entre eux au sein d'une matrice alimentaire très complexe, exercent de façon discrète et à long terme, une activité dans l'organisme et selon quels mécanismes.

Nous nous nourrissons encore d'aliments et pas de pilules et ça n'est pas demain que ceci va changer !

- de sécurité: il n'y a pratiquement pas de limites à la consommation de pilules ou de capsules. Au contraire, la présence de phytomicroconstituants au sein d'une matrice alimentaire, pour des raisons de capacités d'ingestion, limite leur consommation et étale dans le temps leur libération dans l'organisme, donc joue sur la cinétique de leur biodisponibilité et par conséquent réduit les risques d'une ingestion excessive;

Le développement d'aliments mieux adaptés à nos besoins suppose que ces aliments puissent s'accompagner d'allégations leur donnant un avantage commercial. Ces allégations doivent être scientifiquement validées faute de quoi le concept d'aliment fonctionnel sera rapidement et complètement détruit. Il est évidemment dangereux pour ce concept d'utiliser des arguments de marketing, scientifiquement non justifiés.

Afin d'être capable de justifier scientifiquement des allégations fonctionnelles ou de santé, il est essentiel de développer des travaux de recherches dans les domaines suivants:

- chimie analytique dans le domaine des phytomicroconstituants: composition, facteurs de variation y compris rôle des technologies;
- enquêtes de consommation alimentaire pour une meilleure connaissance des spécificités de certains groupes de consommateurs à qui peuvent plus particulièrement être destinés certains aliments adaptés à leurs besoins;
- épidémiologie (études d'intervention) pour avoir une vue plus argumentée de la réalité, chez l'homme, des relations entre alimentation et santé;
- nutrition et biochimie, afin de proposer des marqueurs de consommation et d'effets des phytomicroconstituants sur des fonctions ou sur l'évolution vers la maladie;
- la génomique, la protéomique, la métabolomique et même la "physiomiome" comme proposé par V.YOUNG, pour mieux comprendre les mécanismes d'action sur l'organisme des phytomicroconstituants et ainsi montrer que certains d'entre eux sont des micronutriments. Il est évident, dans la mesure où les consommateurs pourraient les accepter, que les biotechnologies sont un outil puissant permettant d'améliorer la composition de certains aliments et pourraient connaître un développement important dans le futur.

Finalement, il n'y a pas de substances magiques ; il y a une énorme quantité d'aliments très riches et très complexes dont nous pénétrons les secrets avec

modestie, en appliquant une bonne science, adaptée à nos objectifs et en bénéficiant des progrès de la biologie et de la physico-chimie.