



**HAL**  
open science

## Complexités des synergies dans l'aliment et bénéfices-risques pour la santé

Véronique Coxam, Laurent L. Leotoing, O. Chatigre Kouamé, Mlb Ahui, B.M. Assanvo, Seraphin Kati-Coulibaly, Marie-Jeanne M.-J. Davicco, Y. Wittrant

► **To cite this version:**

Véronique Coxam, Laurent L. Leotoing, O. Chatigre Kouamé, Mlb Ahui, B.M. Assanvo, et al.. Complexités des synergies dans l'aliment et bénéfices-risques pour la santé. *Innovations Agronomiques*, 2014, 42, pp.153-168. hal-02632595

**HAL Id: hal-02632595**

**<https://hal.inrae.fr/hal-02632595v1>**

Submitted on 27 May 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

## Complexités des synergies dans l'aliment et bénéfiques-risques pour la santé

Coxam V.<sup>1</sup>, Léotoing L.<sup>1</sup>, Chatigre Kouamé O.<sup>2</sup>, Ahui M.L.B.<sup>3</sup>, Assanvo B.M.<sup>2</sup>, Kati-Coulibaly S.<sup>3</sup>, Davicco M.J.<sup>1</sup>, Wittrant Y.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unité de Nutrition Humaine UMR1019, INRA Theix, 63122 Saint-Genès Champanelle, France

<sup>2</sup> Laboratoire de Nutrition et Pharmacologie, Université Felix Houphouët Boigny de Cocody-Abidjan, Côte d'Ivoire

<sup>3</sup> UFR BIOSCIENCES, Université Félix Houphouët Boigny, Cocody, Côte d'Ivoire.

Correspondance : coxam@clermont.inra.fr

### Résumé

Les phytomicronutriments constituent un ensemble hétérogène de substances ubiquitaires dans le règne végétal que l'on retrouve dans nos aliments. Même si ces composés ne sont pas considérés indispensables en raison de l'absence de pathologies associées à des carences, ils ont toujours suscité l'intérêt des scientifiques car ils ont la capacité de réguler de nombreux processus cellulaires et moléculaires, ce qui leur confère des propriétés anti-athérogéniques, anti-thrombotiques, anti-carcinogéniques, et ostéo-et neuro-protectrices, pertinentes pour la prévention des pathologies chroniques dégénératives. C'est la raison pour laquelle ils sont pressentis pour le développement de stratégies de prévention des principales maladies chroniques liées au vieillissement dont l'étiologie repose sur le processus "d'inflammaging". Il est donc fondamental, avant toute recommandation, d'engager des programmes d'étude de type risques/bénéfices, afin de sécuriser leur consommation. Une telle démarche implique une considération holistique de la problématique et donc d'intégrer aussi bien les interactions possibles au niveau alimentaire que sur le plan physiologique.

**Mots-clés:** phytomicronutriments, risques, bénéfiques, synergies, complexité

### Abstract: Complexity of food synergies and risk-benefits for the health

Phytomicronutrients are heterogeneous and ubiquitous substances from plants that are found in our food. Although these compounds are not considered essential because of the lack of conditions associated with their deficiencies, they have always attracted the interest of scientists because of their ability to regulate many cellular and molecular processes, which gives them anti-atherogenic, anti-thrombotic, anti-carcinogenic, and bone and neuro-protective properties, relevant for the prevention of chronic degenerative diseases. That is why they are considered for the development of preventive strategies against the major chronic age-related diseases whose etiology is based on the inflammaging process. It is therefore essential before any recommendation to set type risk / benefit programs in order to secure their consumption. This approach involves a holistic consideration of the issue and thus integrates both the possible interactions with food and physiology.

**Keywords:** phytomicronutrients, risks, benefits, synergies, complexity

### Introduction

Les phytomicronutriments constituent un ensemble hétérogène de substances ubiquitaires dans le règne végétal (polyphénols, caroténoïdes, phytostérols, phyto-œstrogènes, glucosinolates, etc...) que l'on retrouve dans nos aliments (fruits, légumes, céréales, herbes, épices) et certaines boissons (jus de fruit, thé, chocolat, vin). Ce sont, en fait, des métabolites secondaires de la plante qui font partie de son

arsenal défensif (lutte contre l'invasion par des agents pathogènes, la prédation par les herbivores, ou le stress par des facteurs abiotiques). A titre d'exemple, le resvératrol est un stilbène de structure phénolique se formant dans la baie de raisin après une attaque fongique (*Botrytis*) que l'on retrouve dans le vin (Amiot et Coxam, 2012).

Même si ces composés ne sont pas considérés indispensables en raison de l'absence de pathologies associées à des carences, ils ont toujours suscité l'intérêt des scientifiques. La stratégie initiale, engagée aussi bien dans le cadre de la sélection variétale que par l'industrie alimentaire, visait essentiellement à les réduire du fait de leurs propriétés anti-nutritionnelles (acide phytique, alcaloïdes), mais aussi pour améliorer les qualités organoleptiques des aliments en raison de leur amertume et de leur astringence. Toutefois, les travaux de recherche ont très rapidement conduit à la découverte de leurs propriétés anti-oxydantes (attribuées principalement aux polyphénols et aux caroténoïdes) susceptibles de prévenir des dommages oxydatifs moléculaires et cellulaires à l'origine de multiples pathologies (ostéoporose, cancers, diabète de type 2, maladies cardio-vasculaires et neurodégénératives...). Cette théorie permettait d'ailleurs d'expliquer le « French Paradox » décelé dans les études épidémiologiques. C'est pourquoi ces données ont été très largement exploitées, d'une part, par les politiques nutritionnelles pour accroître la consommation de fruits et légumes (en s'appuyant notamment sur le modèle de l'alimentation méditerranéenne) et, d'autre part, par les industriels de l'agro-alimentaire, dans le cadre de leur communication sur les antioxydants. Plus récemment, l'essor des technologies à haut débit telles que la nutriginomique et la métabolomique a conduit à une évolution importante des schémas simplistes qui prévalaient et au développement du concept selon lequel si les phytomicronutriments peuvent exprimer un potentiel antioxydant *in vitro* et dans le tube digestif où ils sont largement majoritaires lors de la digestion, un tel effet est peu probable au niveau plasmatique en raison de leur faible absorption intestinale et de leur métabolisation intense par l'organisme conduisant à leur élimination rapide. En revanche, ces composés ont la capacité de réguler de nombreux processus cellulaires et moléculaires par interaction avec des cibles géniques et protéiques, ce qui leur confère des propriétés anti-athérogéniques, anti-thrombotiques, anti-carcinogéniques, et ostéo-et neuro-protectrices, pertinentes pour la prévention des pathologies chroniques dégénératives.

Bien que les phytomicronutriments, d'origine exclusivement végétale, soient principalement apportés par la consommation de fruits et légumes, céréales, boissons, il n'est pas exclu de les retrouver dans des produits animaux puisque certains de ces composés sont exploités industriellement pour leurs propriétés colorantes ou fonctionnelles (supplémentation des margarines ou des produits laitiers en phytostérols pour réduire l'absorption du cholestérol, par exemple). On trouve également sur le marché une profusion de compléments alimentaires à base de phytomicronutriments et il ne faut d'ailleurs pas oublier que les polyphénols sont aussi très utilisés en phytothérapie orientale et dans les médecines traditionnelles. Il est bien évident que de telles pratiques conduisent à des apports conséquents, bien supérieurs à ceux fournis par la voie nutritionnelle classique. Il est donc important de considérer la question de risques-bénéfices, plus prégnante en présence de fortes doses, et d'engager une réflexion basée sur une considération holistique de la question pour prendre en compte les éventuelles synergies ou interactions, qu'elles soient alimentaires ou médicamenteuses.

## **1. Bases conceptuelles du risque-bénéfice, nécessité d'une approche systémique**

Historiquement, les bases conceptuelles de l'alimentation mettaient en exergue son intérêt pour la couverture des besoins énergétiques de l'organisme. Plus récemment, la découverte des vitamines et minéraux et de l'existence de corrélations entre le déficit en un micronutriment donné et l'apparition de pathologies dites de carence telles que, par exemple, le scorbut, le béribéri, le rachitisme... a conduit à considérer également le potentiel santé de l'alimentation et a permis d'élaborer les politiques

nutritionnelles en vigueur. Néanmoins, la situation est beaucoup plus complexe pour les phytomicronutriments car s'il est très probable qu'ils soient vecteurs d'effets biologiques, la démonstration de leur efficacité est plus délicate à avérer. Ceci explique d'ailleurs que jusqu'à présent des recommandations sous la forme d'apports nutritionnels conseillés (ANC) n'aient pu être établies.

En effet, les études épidémiologiques observationnelles révélant une association entre apport de phytomicronutriments et prévention de dérégulations métaboliques, voire de réduction du risque de pathologie sont difficiles à exploiter car la physiologie d'un individu dépend des modes alimentaires plutôt que du niveau de consommation d'un nutriment donné. De même, les essais cliniques basés sur les propriétés anti-oxydantes de ces composés sont rarement consensuels car l'extrapolation des données *in vitro* à la réalité physiologique n'est pas démontrée. Les investigations interventionnelles sont également décevantes pour l'établissement de relations de causalité car l'effet physiologique observé dépend des interactions (synergies ou antagonismes), non seulement au sein de l'aliment pour la biodisponibilité des phytomicronutriments, mais également au niveau des différents métabolismes de l'organisme. En outre, elles ne suffisent pas à prédire l'impact d'une exposition à l'échelle d'une vie.

Les relations complexes sous-jacentes à la relation nutrition-santé ne peuvent donc pas être modélisées sur la base d'une relation de cause à effet linéaire entre un composé alimentaire et un effet physiologique ou métabolique. C'est pourquoi une approche holistique, basée sur des concepts de synergies alimentaires (Jacobs et Tapsell, 2007 & 2013 ; Jacobs *et al.*, 2009) et de biologie des systèmes (Fardet et Boirie, 2014a & 2014b) est requise. Une considération intégrative de la problématique permet, de fait, d'appréhender la notion d'exposome. Par définition, le phénotype d'un individu résulte effectivement de sa situation physiologique (métabolisme, qualité du microbiote, patrimoine génétique, âge, stade physiologique (croissance, développement, vieillissement, état de santé...)) aussi bien que de son exposition au contexte environnemental dans lequel il évolue (vie en zone urbaine/rurale, pollution, tabagisme, situation sociale, économique, pratiques nutritionnelles individuelles...) (Wild, 2012). De plus, le phénotype d'un individu à un instant donné résulte d'interactions gènes-environnement multiples présentes, passées et même ancestrales à l'origine de modulations épigénétiques (méthylation de l'ADN, modifications de la chromatine) qui peuvent éventuellement être modifiées par certains systèmes alimentaires (dont parmi les phytomicronutriments, les phyto-oestrogènes) (McKay et Mathers, 2011). L'émergence du paradigme selon lequel les pathologies sont interconnectées, notamment via des perturbations métaboliques tels que des processus oxydatifs, inflammatoires, lipotoxiques..., impose d'intégrer cette complexité et conforte cette nécessité d'un changement d'échelle et d'une révolution des recherches scientifiques (Fardet et Boirie, 2013). Ainsi, un syndrome d'organe évoluant vers la chronicité (insuffisance respiratoire, rénale, cardiaque...) peut se transformer progressivement en une maladie de système. C'est pourquoi les maladies chroniques sont elles-mêmes susceptibles de modifier les réponses métaboliques et les besoins nutritionnels, selon des dynamiques précises.

Par conséquent, une approche holistique de la nutrition permet d'intégrer cette diversité des facteurs impliqués (qu'ils soient intrinsèques ou environnementaux), ainsi que les liens séquentiels entre l'exposome et l'état de santé, voire l'aggravation de maladies. Elle permet également de favoriser la sécurisation des pratiques alimentaires en prenant en compte les combinaisons possibles d'une diversité de modèles alimentaires au sein d'un système biologique concret, la complexité alimentaire pouvant aussi bien orienter vers le bénéfice que dans le sens du risque.

## **2. Intégration de la complexité des systèmes alimentaires: du micronutriment à l'aliment et à l'exposome**

Certains phytomicronutriments présents dans les aliments d'origine végétale sont également consommés sous forme de suppléments. On peut citer comme exemples les isoflavones dotées de propriétés phyto-oestrogéniques pour la prise en charge de la ménopause, ou la lutéine/zéaxanthine

pour améliorer l'acuité visuelle... Il est donc important de prendre en compte la question de la complexité et notamment d'étudier les effets biologiques de ces composés lorsqu'ils sont isolés de leur matrice alimentaire, de façon à pouvoir exploiter le plus judicieusement possible leur potentiel en médecine préventive.

Les procédés industriels ignorent généralement les rôles joués par les interactions entre les composés alimentaires en physiologie, l'impact de la matrice alimentaire sur la satiété et le taux de libération des éléments nutritifs dans le tube digestif, affectant leur bio-accessibilité et biodisponibilité. Ces deux notions de bio-accessibilité et biodisponibilité jouent pourtant un rôle crucial dans le potentiel santé des aliments (par exemple sucres 'lents' versus sucres 'rapides'). C'est pourquoi des stratégies de nanoencapsulation, de systèmes colloïdaux sont à l'étude pour tenter d'améliorer la bioefficacité des phytomicronutriments (Rein *et al.*, 2013). Les botanistes considèrent cependant que les effets biologiques sont généralement supérieurs lorsque la plante est consommée dans son intégralité, car de telles conditions permettent de stabiliser les phytomicronutriments (Williamson, 2001). Plus récemment, dans le cadre d'une revue de la littérature, Bjelakovic *et al.* (2014) ont conclu que la meilleure source d'anti-oxydants était probablement l'alimentation.

## 2.1 Complexité et problématique des interactions alimentaires - Synergies au sein de l'aliment

### 2.1.1 Principe d'optimisation de la biodisponibilité

De nombreux exemples illustrant les conséquences des interactions alimentaires sur le plan de la bioaccessibilité des nutriments sont disponibles dans la littérature. Ainsi, lorsque les phytostérols sont pris dans le cadre d'un repas, des modifications de leur texture sont observées. Il s'agit notamment d'un processus de recristallisation qui permet d'améliorer leur absorption (ils sont effectivement très peu biodisponibles sous leur forme cristalline insoluble initiale) (Pouteau *et al.*, 2003). Outre ces aspects physico-chimiques, les phytomicronutriments sont capables d'optimiser mutuellement leur passage intestinal par d'autres mécanismes. En effet, Poulaert *et al.* (2014) ont montré que, dans un contexte de déficience en vitamine A, l'hespéridine stimule très efficacement l'activité de la  $\beta,\beta$ -Carotène 15-15' mono-oxygénase 1 (BCMO1), une enzyme clé du métabolisme de la vitamine A. De plus, une co-exposition de cellules intestinales Caco2 à des flavonoïdes tels que la quercétine et l'hespéridine accroît la biodisponibilité de l'hespéridine, du fait d'une compétition pour les transporteurs (Brand *et al.*, 2008). Peters *et al.* (2010) ont aussi démontré, grâce à une expérimentation *in vitro* conduite sur des cellules Caco2 et une étude préclinique chez le rongeur, que l'acide ascorbique et le sucrose, via une modulation de la pharmacocinétique et du transport intestinal, amélioreraient la biodisponibilité et la stabilité des catéchines et donc leur accumulation dans l'organisme. De plus, Moran *et al.* (2013) ont souligné l'importance de la consommation conjointe de graisses alimentaires et de lycopène pour une solubilisation efficace du caroténoïde, la stimulation des acides biliaires et la capacité à former des micelles : la quantité de lycopène absorbée est plus conséquente en présence de 20 g de lipides que lorsqu'ils ne sont fournis qu'aux doses de 3 ou 8 g. St Mayne *et al.* (1999) ont également montré que les taux plasmatiques de cholestérol sont significativement corrélés avec ceux de lycopène ( $P=0,0001$ ). Ils en expliqueraient d'ailleurs 14% de la variabilité. Enfin, Mathey *et al.* (2004) ont mis en évidence une optimisation du potentiel ostéoprotecteur des isoflavones de soja par les fructo-oligosaccharides, via probablement un effet prébiotique et l'induction de la conversion de la daïdzéine en un métabolite plus actif, l'équol. Dans la mesure où le soja contient des glucides complexes, il est donc dommage d'isoler les phyto-oestrogènes de leur matrice.

### 2.1.2 Concept de potentialisation d'effets biologiques

Les exemples de synergies dans le domaine des micronutriments sont nombreux. Ils incluent aussi bien l'effet matriciel intrinsèque que les interactions au sein de modes alimentaires plus complexes. C'est

pourquoi la complexité des mélanges de phytomicronutriments dans le végétal (fruits ou légumes) est plus efficace que les divers composés considérés isolément (Epps *et al.*, 2013).

L'efficacité de la pomme entière pour la prévention de tumeurs mammaires a été mise en évidence chez le rat (Liu *et al.*, 2005). Le Marchand *et al.* (2000) ont aussi démontré son intérêt pour lutter contre le cancer des poumons (étude clinique d'observation) et bien qu'il faille interpréter avec précaution l'étude *in vitro* de Eberhardt *et al.* (2000), il semblerait que des extraits de pomme entière soient plus opérants pour inhiber la prolifération de cellules cancéreuses de colon (43% vs 29%) ou de foie (57% vs 40%) que lorsque la peau (qui contient des acides phénoliques) est éliminée. De la même façon, le jus de grenade est plus puissant que chacun de ses composés (punicallagine, acide ellagique) pour inhiber la prolifération de diverses lignées cancéreuses *in vitro* (Seeram *et al.*, 2005). Le cas du lycopène et de la tomate est également très explicite. En effet, Gitenay *et al.* (2007a), sur la base d'études épidémiologiques établissant une relation entre la consommation du fruit et une protection vis à vis du cancer de la prostate, ont démontré que le sérum de rats ayant reçu une alimentation enrichie en tomate rouge ou jaune (dépourvue de lycopène) était capable de moduler l'expression de la connexine 43 (une protéine impliquée dans la régulation de la croissance cellulaire) dans des cellules cancéreuses prostatiques PC3AR, indépendamment donc de la teneur en lycopène, et le lycopène lui-même (apporté directement dans le milieu de culture) était inefficace. Dans une approche *in vivo*, ces mêmes auteurs ont établi que la tomate (contenant ou pas du lycopène) était plus puissante que le lycopène seul pour atténuer et/ou réverser les paramètres du stress oxydant, dans un contexte de carence en vitamine E (Gitenay *et al.* 2007b). Par ailleurs, Jacobs *et al.* (2000) ont montré dans l'Iowa Women's Health Study, conduite chez 1040 femmes ménopausées, après ajustement pour les facteurs confondants, que la consommation quotidienne d'environ 6 g de fibres était associée à une réduction de 17% de la mortalité (sur un total de 1341 décès) si au moins 75% étaient apportées par des céréales complètes (alors que des céréales raffinées étaient inefficaces), ce qui laisse supposer l'existence d'interactions avec d'autres nutriments (dont les minéraux et phytomicronutriments).

La pléthore d'exemples illustrant les interactions au sein, non plus de l'aliment, mais de modes alimentaires plus complexes doit aussi être soulignée. Ainsi, selon Liu (2004), l'activité anti-oxydante totale exercée par un mélange associant oranges, pommes, raisins et myrtilles est très supérieure au potentiel de chacun des fruits. Opara *et al.* (2014) ont aussi mis en évidence une synergie significative en terme de potentiel anti-oxydant d'une combinaison de chocolat et de fraises. D'autre part, lorsqu'ils sont consommés ensemble ou isolément, le thé vert et le soja sont susceptibles d'améliorer la capacité antioxydante du plasma. En revanche, une réduction significative de la cholestérolémie totale (6%) n'est observée que si les deux composés sont apportés simultanément (31,2 mg d'isoflavones et 145 mg d'extrait de thé vert) (Bertipaglia de Santana *et al.*, 2008). Almajano *et al.* (2007) ont aussi démontré l'existence d'une interaction des polyphénols du thé avec d'autres nutriments. De fait, l'ovalbumine (ou l'albumine sérique bovine) permet de stabiliser la catéchine (épicatéchine, épigallocatechine, épigallocatechine gallate) et d'optimiser ses propriétés anti-oxydantes dans des émulsions *in vitro*. D'autre part, dans le cadre d'une étude clinique conduite chez 41 hommes modérément hypercholestérolémiques (cholestérolémie comprise entre 5,7 et 7,5 mmol/L), Steiner *et al.* (1996) ont mis en exergue la potentialisation d'un programme d'intervention nutritionnelle par la consommation conjointe d'un extrait d'ail (7,2 g/j) pendant 6 mois sur le cholestérol LDL et total, ainsi que sur la pression systolique. De plus, l'impact de la co-administration d'ail et d'huile de poisson sur les lipides sériques et la concentration plasmatique en lipoprotéines est plus efficace que lorsque chacun des deux composés est consommé isolément (Ernst, 2003). Enfin, il a été montré que le curcumin et le resvératrol sont capables d'inhiber de façon synergique la croissance tumorale chez des souris implantées avec des cellules HCT-116 (cellules cancéreuses de colon) souffrant d'une immunodéficiência et également de développer une action synergique sur ces mêmes cellules *in vitro* (Majumdar *et al.*, 2014).

De ces différents exemples, ainsi que de l'analyse des études épidémiologiques, il ressort que le potentiel santé des fruits vis-à-vis des maladies chroniques résulterait probablement de synergies complexes aussi bien intrinsèques à la matrice qu'entre diverses sources végétales.

## 2.2 Antagonismes vis-à-vis des autres nutriments

L'activité des polyphénols au niveau intestinal est présumée jouer un rôle important sur le plan de la santé. Grâce à leurs propriétés anti-oxydantes, ils protègent effectivement le tractus gastro-intestinal des espèces oxygénées réactives. Néanmoins, ils sont aussi capables de modifier les caractéristiques structurales et fonctionnelles du mucus intestinal (viscosité, élasticité, temps de relaxation) ou d'interagir avec des enzymes et protéines durant le processus de digestion et de moduler par ces mécanismes l'absorption intestinale des nutriments (et éventuellement de pathogènes pour lesquels le mucus constitue la première ligne de défense) (Georgiades *et al.*, 2014).

### 2.2.1 Polyphénols et biodisponibilité des minéraux

Parmi les effets physiques des microconstituants, on peut citer la possibilité de chélater les métaux (cas notamment des tanins), qui leur confère la capacité d'interagir avec le fer non-hémérique et de limiter son absorption. C'est la raison pour laquelle il est reconnu que le thé diminue la biodisponibilité de ce minéral (Lynch, 1997). Il est toutefois possible de minimiser ce problème en ajoutant du citron (source de vitamine C) ou en consommant la boisson seulement entre les repas (McKay et Blumberg, 2002). De même, Hurrell *et al.* (1999) ont montré que des boissons apportant 20 à 50 mg de polyphénols totaux réduisaient de 50 à 70% l'absorption de fer fourni par la consommation de pain, ce problème de biodisponibilité martiale étant exacerbé par un apport accru de polyphénols (réduction de 60 à 90% pour 100-400 mg de polyphénols). Chez le rat, l'administration simultanée de doses supra-physiologiques de flavonoïdes tels que la silibine, la quercétine, la rutine ou l'épigallocatechine gallate et de zinc, cuivre ou fer réduit significativement les taux plasmatiques en ces éléments trace (Hussain et Jaccob, 2013).

### 2.2.2 Phytostérols et absorption des composés lipophiles

Les effets hypocholestérolémiants bien connus des phytostérols sont attribués en partie à un processus physique puisqu'ils entrent en compétition avec le cholestérol pour la formation des micelles mixtes au niveau de la lumière intestinale. Le cholestérol se trouve ainsi proportionnellement moins solubilisé en présence de phytostérols et est donc moins efficacement absorbé. Les phytostérols interviennent aussi au niveau de la captation du cholestérol par la cellule intestinale (activation des transporteurs d'efflux et interaction avec l'activité de l'acyl-coenzyme A / cholestérol acyl transférase dans l'entérocyte) (Brufau *et al.*, 2008).

Les phytostérols, peuvent aussi moduler l'absorption intestinale de la vitamine D, du fait, également, d'une compétition pour l'incorporation micellaire (réduction de -16 à -36%) et l'uptake apical (diminution de 13 à 39%) (Goncalves *et al.*, 2011).

### 2.2.3 Polyphénols et absorption des composés glucidiques

Les polyphénols des baies peuvent non seulement inhiber des enzymes impliquées dans la digestion des lipides, mais aussi de l'amidon, et moduler ainsi la glycémie. Boath *et al.* (2014) ont ainsi montré qu'ils diminuent, à faible concentration, l'activité de l' $\alpha$ -glucosidase et de l' $\alpha$ -amylase. De telles actions sont d'ailleurs très similaires de celles exercées par l'Acarbose, un inhibiteur de ces deux enzymes prescrit pour améliorer la glycémie post-prandiale chez des patients insuffisants, ou de l'Orlistat un inhibiteur de la lipase pancréatique, qui réduit l'utilisation des graisses.

## 2.3 Problématique des interactions médicamenteuses

### 2.3.1 Synergies avec un traitement médicamenteux

Fujiki *et al.* (2001) ont mis en évidence une optimisation de l'efficacité du Sulindac, un anti-inflammatoire doté de propriétés chémopréventives, par l'épigallocatechine gallate chez la souris (diminution du nombre et de la taille des tumeurs pulmonaires par rapport aux animaux n'ayant reçu que l'un des deux composés). De même, Siddiqui *et al.* (2011) ont démontré, *in silico*, que l'inhibition de la progression d'une tumeur prostatique était plus efficace lorsque la privation androgénique était combinée avec l'épigallocatechine gallate.

### 2.3.2 Antagonismes avec un traitement médicamenteux

- **Composés phénoliques et traitements anti-vitamine K**

Les médicaments ciblant le système nerveux central ou la sphère cardiovasculaire sont les plus sujets aux interactions avec des aliments. En principe, ce sont des molécules très puissantes et donc toxiques à des concentrations relativement faibles. C'est en particulier le cas des anti-vitamines K pour lesquels la moindre modulation exercée par certains nutriments peut engendrer des conséquences non anodines. Par exemple, le jus de canneberge peut potentialiser les effets de la warfarine, ce qui peut donc impacter le processus de coagulation et conduire à un accroissement de l'INR (International Normalized Ratio, un marqueur de surveillance de certains facteurs sanguins impliqués dans le processus de coagulation), voire à des hémorragies. (Hooper et Frazier, 2012 ; Norwood *et al.*, 2014). Le FDA Center for Drug Evaluation and Research a d'ailleurs recommandé en 2006 une modification du packaging de la warfarine pour ajouter la mention "Eviter la consommation de canneberge pendant un traitement anticoagulant" (Committee on Safety of Medicines, 2003; 2004). Le pamplemousse peut également interférer. Sa consommation simultanée avec la warfarine (un anti-vitamine K) est susceptible d'augmenter l'INR car la naringine, la naringénine et le bergaptène contenus dans le fruit peuvent inhiber des enzymes impliquées dans le métabolisme du médicament (Sullivan *et al.*, 1998 ; Chock *et al.*, 2009 ; Bartle, 1999). Les flavonoïdes du pamplemousse peuvent d'ailleurs inhiber de nombreuses enzymes, réduisant ainsi l'efficacité de certains traitements anti-cancéreux, immunosuppresseurs ou à base de statines (Kiani et Imam, 2007). Enfin, les composés phénoliques de la tomate (essentiellement des flavanones dont les dérivés glycosylés de la naringénine, et des flavonols (dérivés glycosylés de la quercétine, la rutine et du kaempférol), ainsi que des acides chlorogéniques, caféiques et coumariques) sont dotés de propriétés antiplaquettaires (inhibition des phénomènes d'aggrégation) et anti-thrombotiques qui peuvent aussi interférer avec un traitement médicamenteux (Fuentes *et al.* 2013).

- **Autres interactions médicamenteuses**

Le jus de pamplemousse est souvent cité en exemple. En effet, sa bergamotine (une furacoumarine) est susceptible d'inactiver les enzymes impliquées dans le métabolisme de certains médicaments, notamment ceux de la classe des statines utilisées dans le traitement du cholestérol, les benzodiazépines prescrits comme anxiolytiques, les inhibiteurs calciques pour lutter contre les troubles cardiaques, ou certains immunodépresseurs et conduire à leur surdosage (He *et al.*, 1998) et à l'apparition d'une rhabdomyolose (destruction des cellules musculaires), hypotension, insuffisance rénale aiguë, choc hémorragique, respectivement, voire la mort. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a d'ailleurs alerté les professionnels de santé sur ce problème. Il en est de même pour le millepertuis, riche en tanins condensés, prescrit pour ses effets anti-dépresseurs, qui peut diminuer les concentrations plasmatiques de substances telles que la théophylline, la ciclosporine, les anti-vitamines K ou encore certains contraceptifs oraux (Nahrstedt et Butterweck, 2010). A l'inverse, toute interruption de consommation peut entraîner une augmentation brutale des taux circulants en ces médicaments, ce qui peut s'avérer dangereux. Il convient donc d'être vigilant. Enfin, selon Sathyapalan *et al.* (2011), la consommation de phyto-oestrogènes (à une dose équivalente aux consommations des



végétariens) interfère avec les hormones de l'axe thyroïdien et risque de limiter l'efficacité d'un traitement à base de tyroxine et donc d'aggraver le syndrome chez les patients hypothyroïdiens.

#### 2.4 Problématique des effets nocifs à forte dose

On peut trouver dans la population générale des apports quotidiens élevés en phytomicronutriments : par exemple, de 2 à 3 g pour les phytostérols, soit 10 à 20 fois la consommation moyenne, de 6 à 10 g pour la lutéine/zéaxanthine, soit 3 fois plus. Quant aux isoflavones, leur prise journalière classique dans la population française est inférieure à 2 mg, alors qu'elle dépasse 50 mg chez les asiatiques, forts consommateurs de soja. Or, si la carence en micronutriments doit être évitée, une consommation excessive peut être tout aussi nocive (Hooper et Frazier, 2012). En effet, certains travaux scientifiques suggèrent que la prise régulière de certains compléments alimentaires pourrait avoir des effets contraires à ceux attendus. La supplémentation de l'alimentation en micronutriments doit donc être ciblée à l'intention des personnes déficientes ou à risque de présenter une carence en raison de leur état de santé ou de leur situation médicale temporaire : éventuellement avant un début de grossesse pour prévenir des anomalies neurologiques de l'enfant, chez les personnes âgées ayant une alimentation déséquilibrée, chez les patients nourris artificiellement par sonde, après une chirurgie bariatrique, en cas de régimes alimentaires très restrictifs...

La première démonstration d'un effet nocif d'une forte dose de micronutriments est issue de l'étude finlandaise ATBC de supplémentation en  $\beta$ -carotène, vitamines A et E conduite chez 29 133 fumeurs âgés de 50 à 69 ans (The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group, 1994 ; Blumberg et Boock, 1994). De fait, si la consommation d'alpha-tocophérol (50 mg/j), pendant 5 ans, n'a pas réduit l'incidence de cancer des poumons, celle-ci était même exacerbée chez les volontaires ayant reçu le bêta-carotène (20 mg/j) (18%) et la mortalité totale était accrue de 8% (essentiellement expliquée par des cancers des poumons et des problèmes cardiovasculaires). Dans l'étude multicentrique CARRET impliquant 18 314 fumeurs (présents ou passés) et des travailleurs exposés à l'amiante, la prise quotidienne d'une formulation contenant 30 mg de  $\beta$ -carotène et 25000 UI de rétinol a également été associée à une augmentation du risque de cancer des poumons et de la mortalité associée. Ce résultat a d'ailleurs déclenché l'arrêt prématuré de l'essai clinique (Omenn *et al.*, 1996). Plus récemment, dans le cadre d'une revue systématique de la littérature, Bjelakovic *et al.* (2013) ont publié une méta-analyse conduite sur 53 études randomisées (241 883 participants âgés de 18 à 103 ans, dont 44,6% étaient des femmes) ciblant cette même problématique. Ils ont mis en évidence une association positive de la vitamine A avec le taux de mortalité. La vitamine E est également corrélée avec une mortalité accrue lorsque les apports quotidiens dépassent 15 mg (alors que des doses plus faibles ne semblent pas délétères) et il en est de même pour le  $\beta$ -carotène lorsqu'il est consommé à plus de 9,6 mg par jour (risque relatif (13%) : 1,06 pour un intervalle de confiance de 95% : 1,02 - 1,09). Ainsi, selon Mulholland et Benford (2007), la relation entre un nutriment et un risque biologique pourrait être représentée par une forme en U, un risque étant perceptible aussi bien en situation de déficience qu'en présence d'un excès.

D'autre part, une consommation excessive d'ail (plus de 100 mg/Kg de poids corporel d'huile d'ail ou plus de 4 ml/Kg de jus d'ail) a été associée à des problèmes d'anémie, de toxicité cardiaque, hépatique ou rénale, et de perte de poids (Bannerjee *et al.*, 2003), et éventuellement dermatologiques (Sahu, 2002). De même, de fortes doses d'oignon se sont avérées délétères chez le rat (500 mg/kg) (essentiellement au niveau pulmonaire) (Ali *et al.*, 2000). Par ailleurs, la consommation de doses importantes de thé a été associée à des irritations intestinales. Des cas d'hépatotoxicité ont également été rapportés dans le cas de consommation de compléments alimentaires à base de thé (10-29 mg/kg/j), avec notamment des taux sériques élevés en alanine aminotransférase et en bilirubine (Bonkovsky, 2006). Les symptômes disparaissent lors de la cessation de prise et réapparaissent à la réintroduction des compléments. Les éléments de causalité n'ont toutefois pas pu être définis précisément et il n'est d'ailleurs pas exclu qu'un polymorphisme affectant une enzyme clé du

métabolisme des polyphénols (la COMT) puisse être incriminée. Les études animales confirment l'existence d'une telle association entre toxicité (intestinale, hépatique et rénale) et biodisponibilité de l'épigallocatechine gallate (Lambert et al., 2007). La prudence vis-à-vis de fortes consommations est donc de rigueur.

#### **2.4.1 Mécanismes incriminés : dualité d'effet "anti-pro-oxydant" selon la dose**

Une des plus grandes controverses relatives aux polyphénols concerne la question de savoir si ce sont des molécules pro-oxydantes ou anti-oxydantes. La plupart des études *in vitro*, à l'origine de la démonstration de leurs propriétés anti-oxydantes, présentent des biais expérimentaux importants et ne sont donc pas pertinentes. *In vivo*, les concentrations plasmatiques, et donc les quantités atteignant les différents organes, sont certainement insuffisantes pour développer de tels phénomènes. A l'opposé, dans le tube digestif, compte-tenu des concentrations atteintes, il est probable qu'ils puissent produire des espèces radicalaires et donc se comporter comme pro-oxydants. D'ailleurs, il est paradoxalement possible qu'ils puissent exercer une cytoprotection par ces mécanismes pro-oxydants (Sakihama *et al.*, 2002 ; Halliwell, 2008). En effet, selon Halliwell (2008), une activité pro-oxydante modérée peut être tout autant bénéfique que si elle est anti-oxydante.

Il convient donc d'être vigilant quant au dosage en ces phytomicronutriments qui oriente vers l'un ou l'autre des processus. Il a ainsi été établi *in vitro* que les polyphénols pouvaient présenter des effets pro-oxydants en présence de métaux de transition, du fait de leurs groupes hydroxyls et de la présence d'un noyau catéchol, ce qui génère la formation de radicaux libres (réaction de Fenton), à l'origine de dommages de l'ADN et de peroxydation lipidique. Ceci expliquerait les propriétés mutagéniques et carcinogéniques de la quercétine et la myricétine chez les rongeurs, bien que de telles activités n'aient pas été décrites pour le kaempférol et la lutéoline, alors qu'ils ont une structure similaire (Yamashita *et al.*, 1999). Les catéchines du thé sont instables et *in vitro* (en conditions de cultures cellulaires), l'épigallocatechine gallate peut subir une polymérisation (donnant naissance à la théasinensine ou à un autre dimère de poids moléculaire 884), avec production d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Hong *et al.*, 2002). Ces données ont été corroborées par les travaux de Weisburg *et al.*, (2004) démontrant que les propriétés cytotoxiques de l'épigallocatechine gallate en présence de cellules cancéreuses sont liées à une activité pro-oxydante (la malignité exacerbant la sensibilité cellulaire au stress oxydant). Russo (2007) a également discuté cette dualité d'effet anti- et pro-oxydant des polyphénols (en l'occurrence de la quercétine et du resvératrol) et de l'impact sur le processus d'apoptose dans le cadre de la prise en charge des cancers. De même, Martinet *et al.* (2011) ont intégré cette problématique de cette dualité de fonctionnalité pour le développement de nouvelles stratégies pour lutter contre l'athérosclérose.

#### **2.4.2 Mécanismes incriminés : un ciblage biologique différent selon la dose de phytomicronutriments**

Certains phytomicronutriments ont la particularité d'affecter des cibles biologiques différentes selon la dose utilisée. Tel est notamment le cas des phyto-oestrogènes, et plus particulièrement de la génistéine et de la daïdzéine. En effet, des cellules souches mésenchymateuses se différencient en ostéoblastes lorsqu'elles sont exposées à des doses de génistéine inférieures à 1  $\mu\text{M}$  et s'engagent vers l'adipogenèse pour des concentrations supérieures (Dang *et al.*, 2003). Ces données ont été corroborées par les travaux de Heim *et al.* (2004). La daïdzéine exerce également des effets opposés sur l'ostéogénèse, la prolifération d'ostéoblastes étant stimulée à faible dose et inhibée pour des taux de daïdzéine de 10<sup>-9</sup>M (Bao *et al.*, 2011).

D'autre part, il est clair que la fenêtre ainsi que la durée d'exposition, et éventuellement des situations de multi-exposition à des phytomicronutriments peuvent engendrer des réponses physiologiques différentes.

## 2.5 Autres typologies de risques possibles, cas des effets hormonaux

Les phyto-oestrogènes constituent une classe très particulière de la famille des phytonutriments. Cannivenc et Bennetau-Pelissero (2012) recommandent que la prise éventuelle de phyto-oestrogènes soit considérée en concertation avec des professionnels de la santé et de la nutrition, en particulier pour les enfants, les femmes enceintes et les personnes ayant développé un cancer. Ces molécules peuvent effectivement interférer sur des cibles biologiques associées à l'appareil reproducteur (des effets reprotoxiques ont été décrits), au développement et même au comportement. Même s'ils peuvent s'avérer bénéfiques pour atténuer les symptômes de la ménopause, les données de la littérature restent controversées et soulignent des différences de sensibilités et de réponses selon les cibles biologiques et les conditions d'expositions (âge, durée, dose, état de santé), ainsi que les caractéristiques physiologiques de chacun (Cannivenc et Bennetau-Pelissero, 2012).

## 3. Intégration de la complexité des systèmes biologiques: le micronutriment dans le cadre d'une alimentation-médecine personnalisée

### 3.1 Notion de population cible

En cas de recommandation/prescription de phytonutriments, il est fondamental de caractériser très précisément la personne ciblée (ou le groupe d'individus). En effet, si ces composés peuvent être intéressants pour la population générale (bien sûr en respectant des doses physiologiques et en intégrant les éléments mentionnés précédemment), ils peuvent s'avérer délétères (ou à l'inverse très bénéfiques) dans certaines situations particulières. Il convient donc de considérer différemment les populations spécifiques telles que, par exemple, les nourrissons, les séniors, les précaires, les personnes malades, les situations de prise chronique de médicaments... L'impact biologique de ces composés peut également différer selon le sexe.

Ainsi, dans l'étude SU.VI.MAX conduite chez 12 741 sujets adultes présumés sains, un apport quotidien d'antioxydants à des doses nutritionnelles, accessibles par l'alimentation, pendant 7,5 ans en moyenne, a permis de réduire de 31% le risque de développer un cancer (tous sites confondus) chez les hommes ayant reçu les antioxydants. Toutefois, en ce qui concerne plus précisément le cancer de la prostate, un effet bénéfique n'a été diagnostiqué que lorsque le taux de PSA initial était normal, alors qu'à l'inverse le risque était accru chez ceux dont il était  $\geq 3$  ng/mL. En ce qui concerne les femmes, le risque global de cancers n'a pas été amélioré et l'incidence des cancers cutanés étant même plus élevée chez les volontaires supplémentées par rapport celles du groupe placebo. Il convient donc d'adopter une grande réserve vis-à-vis de la supplémentation au long cours, avec des fortes doses, en particulier chez des sujets exposés à des facteurs de risque de cancer (Hercberg, 2006).

Cette problématique de population spécifique peut également être illustrée par l'exemple de l'épicatéchine gallate et l'épigallocatechine gallate qui présentent de fortes analogies structurales avec le méthotrexate et le triméthoprim, deux anti-folates classiquement prescrits dans le traitement de cancer, la maladie de Crohn, ainsi qu'en cas d'inflammation chronique. Ces deux polyphénols seraient donc dotés de propriétés anti-folates. De telles propriétés peuvent s'avérer problématiques en cas de forte consommation, en particulier chez les femmes enceintes, chez qui toute perturbation du métabolisme des folates peut impacter sur la fermeture du tube neural et engendrer un spina bifida (Navarro-Peran *et al.*, 2007).

### 3.2 Notion de patrimoine génétique (polymorphisme)

Il est probable que les recommandations nutritionnelles devraient être segmentées en fonction des caractéristiques génétiques (Borel, 2012). La pharmacogénétique intègre déjà cette notion de variabilité individuelle pour la prescription de médicaments de façon à ajuster la posologie, il serait donc utile de transposer ce principe à la nutrition et à la prise de compléments alimentaires.

En effet, un polymorphisme affectant des gènes codant pour des enzymes anti-oxydantes ou pour des protéines impliquées dans l'absorption, le transport, la distribution ou le métabolisme des phytomicronutriments peut modifier la réponse à une supplémentation (Da Costa *et al.*, 2012). A titre d'exemple, selon Borel *et al.* (1998) et Reboul (2013), l'existence de polymorphismes ciblant les gènes codant pour les protéines vectrices de la vitamine A et les caroténoïdes (qui impactent donc sur l'efficacité de leur absorption intestinale) expliquerait l'importante variabilité individuelle constatée pour ce processus de captation des caroténoïdes et justifie l'association mise en évidence entre les concentrations plasmatiques en caroténoïdes et des variants de gènes codant pour SR-B1 et CD36 (Borel *et al.*, 2007). Il est également possible qu'un tel polymorphisme concerne aussi des protéines autres qu'intestinales (hépatiques par exemple). C'est pourquoi on retrouve dans la population générale des phénotypes qualifiés de "bons répondeurs" capables de métaboliser efficacement le  $\beta$ -carotène. Ceci est un argument supplémentaire justifiant une démarche de nutrition personnalisée (Borel, 2012 ; Reboul, 2013). De même, la grande majorité des phytostérols nouvellement captés par l'entérocyte est éliminée dans la lumière du tube digestif grâce à un couple de transporteurs ABCG5 et ABCG8. En cas de défaillance de ceux-ci, en raison de mutations génétiques, une absorption anormalement élevée de phytostérols est diagnostiquée, principal facteur étiologie d'une pathologie héréditaire : la sitostérolémie. Enfin, dans la mesure où l'absorption intestinale du lycopène est fortement influencée par la qualité de l'alimentation, en particulier sa richesse en graisses, toute modification de l'absorption et du métabolisme des lipides consécutive d'origine génétique (variants des récepteurs des lipoprotéines, des transporteurs du cholestérol, des enzymes du métabolisme des caroténoïdes) impacte l'accumulation du lycopène au niveau de ses cibles d'action. (Moran *et al.*, 2013).

### 3.3 Quelles sont les réelles cibles biologiques des phytomicronutriments ?

C'est également une question qu'il convient de se poser : est-ce le tractus gastro-intestinal ou les tissus périphériques per se? Selon Selma *et al.* (2009), les effets santé des composés phénoliques résulteraient essentiellement d'une modulation de la microflore intestinale et de la production de métabolites bioactifs lors du processus de digestion (phénomènes de clivage du noyau, de réduction, de décarboxylation, de déméthylation et de déshydroxylation (soit par voie enzymatique, soit suite à des transformations bactériennes). C'est un concept à considérer dans l'évaluation du potentiel biologique de ces composés. En effet, les procyanidines (présentes notamment dans le chocolat) peuvent moduler la croissance de certaines bactéries dans le tube digestif et exercer ainsi une activité prébiotique chez l'homme (Tzounis *et al.*, 2011). Halliwell *et al.* (2000) sont également favorables à cette théorie de l'importance du tractus digestif dans la médiation des effets santé des phytomicronutriments. D'ailleurs, il est probable que la diversité des flores microbiennes et donc des métagénomés puisse être impliquée dans la variabilité des effets de ces composés, d'une personne à l'autre.

## Conclusion

En conclusion, les études *in vitro* ont permis de mettre en évidence le potentiel des phytomicronutriments pour lutter contre les phénomènes de stress oxydant et d'inflammation. C'est la raison pour laquelle ils sont pressentis pour le développement de stratégies de prévention des principales maladies chroniques liées au vieillissement dont l'étiologie repose sur le processus "d'inflammaging". Toutefois, les investigations cliniques ciblant les possibles interactions entre la consommation de fruits et légumes ou de compléments alimentaires riches en phytomicronutriments sont souvent décevantes, ce qui peut s'expliquer par l'existence de facteurs confondants (imprécision de l'évaluation de l'exposition, durée des études, doses, typologie populationnelle, facteurs environnementaux, éventuelles interférences alimentaires ou médicamenteuses...). Cette constatation implique une évolution des pratiques scientifiques et la nécessité d'initier des recherches de type holistique intégrant les multiples interactions possibles, aussi bien au sein de la matrice alimentaire

qu'au niveau de l'organisme. De plus, une prise en charge nutritionnelle de la santé doit être absolument sécurisée. Même si la plupart des études suggèrent que les activités délétères des polyphénols sont observées avec des doses supérieures à celles atteignables par voie alimentaire, les effets biologiques requièrent aussi souvent des concentrations élevées. Il est de plus évident que certains groupes de populations sont plus sensibles, notamment en raison d'un polymorphisme particulier permettant de moduler le métabolisme de ces phytomicronutriments (ou pour les autres raisons évoquées précédemment). Il convient donc d'être vigilant lors de leur utilisation dans le cadre de traitements pharmacologiques. Il est donc fondamental, dans le cadre d'une approche globale, de rechercher les éventuels effets secondaires et de bien caractériser la population ciblée ainsi que ses besoins spécifiques. Ce n'est qu'à ce titre que le potentiel des phytomicronutriments pourra être judicieusement exploité pour la santé des populations.

### Références bibliographiques

- Ali M., Thomson M., Afzal M., 2000. Garlic and onions: their effect on eicosanoid metabolism and its clinical relevance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 62, 55-73.
- Almajano, M.P., Delgado, M.E., Gordon, M.H., 2007. Albumin causes a synergistic increase in the antioxidant activity of green tea catechins in oil-in-water emulsions. *Food Chemistry* 102, 1375-1382.
- Amiot M.J., Coxam V., 2012. Introduction à la notion de phytomicronutriments. In: Amiot M.J., Coxam V., Strigler F. (Eds). *Les phytomicronutriments*. Editions Tec & Doc, Lavoisier, pp 1-3.
- Argento A., Tiraferri E., Marzaloni M., 2000. Oral anticoagulants and medicinal plants. An emerging interaction. *Ann Ital Med Int* 15, 139-143.
- Banerjee S.K., Mukherjee P.K., Maulik S.K., 2002. Garlic as an antioxidant: the good, the bad and the ugly. *Phytother Res* 17, 97-106.
- Bao L., Zou S.E., Zhang S.F., 2011. Dose-dependent effects of daidzein in regulating bone formation through estrogen receptors and peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ . *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 9, 165-172.
- Bartle W.R., 1999. Grapefruit juice might still be factor in warfarin response. *Am J Health Syst Pharm* 56, 676.
- Bertipaglia de Santana M., Mandarino M.G., Cardoso J.R., Dichi I., Dichi J.B., Camargo A.E., Fabris B.A., Rodrigues R.J., Fatel E.C., Nixdorf S.L., Simão A.N., Cecchini R., Barbosa D.S., 2008. Association between soy and green tea (*Camellia sinensis*) diminishes hypercholesterolemia and increases total plasma antioxidant potential in dyslipidemic subjects. *Nutrition* 24, 562-568.
- Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud C., 2013. Meta-regression analyses, meta-analyses, and trial sequential analyses of the effects of supplementation with beta-carotene, vitamin A, and vitamin E singly or in different combinations on all-cause mortality: do we have evidence for lack of harm? *PLoS One* 8, e74558.
- Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud C., 2014. Antioxidant supplements and mortality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 17, 40-44.
- Blumberg J., Block G., 1994. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study in Finland. *Nutr Rev* 52, 242-245.
- Boath A.S., Grussu D., Stewart D., MdDougall G.J., 2014. Berry Polyphenols Inhibit Digestive Enzymes: a Source of Potential Health Benefits? *Food Dig* 3, 1-7.
- Bonkovsky H.L., 2006. Hepatotoxicity associated with supplements containing Chinese green tea (*Camellia sinensis*). *Ann Intern Med* 144, 68-71.
- Borel P., 2012. Gènes et absorption intestinale des microconstituants lipidiques (vitamines liposolubles, caroténoïdes et phytostérols). *OCL* 19, 209-215.

- Borel P., Grolier P., Mekki N., Boirie Y., Rochette Y., Le Roy B., Alexandre-Gouabau M.C., Lairon D., Azais-Braesco V., 1998. Low and high responders to pharmacological doses of beta-carotene: proportion in the population, mechanisms involved and consequences on beta-carotene metabolism. *J Lipid Res* 39, 2250-2260.
- Borel P., Moussa M., Reboul E., Lyan B., Defoort C., Vincent-Baudry S., Maillot M., Gastaldi M., Darmon M., Portugal H., Planells R., Lairon D., 2007. Human plasma levels of vitamin E and carotenoids are associated with genetic polymorphisms in genes involved in lipid metabolism. *J Nutr* 137, 2653-2659.
- Brand W., van der Wel P.A., Rein M.J., Barron D., Williamson G., van Bladeren P.J., Rietjens I.M., 2008. Metabolism and transport of the citrus flavonoid hesperetin in Caco-2 cell monolayers. *Drug Metab Dispos* 36, 1794-1802.
- Brufau G., Canela M.A., Rafecas M., 2008. Phytosterols: physiologic and metabolic aspects related to cholesterol-lowering properties. *Nutr Res* 28, 217-225.
- Cannivenc M.C., Benneteau-Pelissero C., 2012. Risques et bénéfiques des phyto-oestrogènes. In: Amiot M.J., Coxam V., Stigler F. (Eds). *Les phyto-micronutriments*. Editions Tec & Doc, Lavoisier, pp 263-279.
- Chock A.W.Y., Stading J.A., Sexson E., 2009. Food and lifestyle interactions with warfarin: a review. *US Pharm* 34, 28-39.
- Committee on Safety of Medicines, 2003. Interaction between warfarin and cranberry juice: new advice. *Curr Prob Pharmacovigilance* 29, 1-10.
- Committee on Safety of Medicines, 2004. Interaction between warfarin and cranberry juice: new advice. *Curr Prob Pharmacovigilance* 30, 1-12.
- Da Costa L.A., García-Bailo B., Badawi A., El-Sohemy A., 2012. Genetic determinants of dietary antioxidant status. *Prog Mol Biol Transl Sci* 108, 179-200.
- Dang Z.C., Audinot V., Papapoulos S.E., Boutin J.A., Löwik C.W., 2003. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) as a molecular target for the soy phytoestrogen genistein. *J Biol Chem* 278, 962-967.
- Eberhardt M.V., Lee C.Y., Liu R.H., 2000. Antioxidant activity of fresh apples. *Nature* 405, 903-904.
- Epps C.T., Stenquist B.P., Lowder K.T., Blacker B.C., Low R.M., Eggett D.L., Parke T.L. 2013. Synergistic Endo- and Exo-Interactions Between Blueberry Phenolic Compounds, Grape Variety Fractions, Chocolate Covered Strawberries, and Fruit Smoothies. *J Food Res* 2, 33-47.
- Ernst E., 2003. Complementary medicine: where is the evidence? *J Fam Pract* 52, 630-634.
- Fardet A., Boirie Y., 2013. Associations between diet-related diseases and impaired physiological mechanisms: a holistic approach based on meta-analyses to identify targets for preventive nutrition. *Nutr Rev* 71, 643-656.
- Fardet A., Rock E., 2014a. Toward a new philosophy of preventive nutrition: from a reductionist to a holistic paradigm to improve nutritional recommendations. *Adv Nutr* 5, 430-446.
- Fardet A., Rock E., 2014b. The search for a new paradigm to study micronutrient and phytochemical bioavailability: from reductionism to holism. *Med Hypotheses* 82, 181-186.
- Fujiki H., Suganuma M., Okabe S., Sueoka E., Sueoka N., Fujimoto N., Goto Y., Matsuyama S., Imai K., Nakachi K., 2001. Cancer prevention with green tea and monitoring by a new biomarker, hnRNP B1. *Mutat Res* 480-481, 299-304.
- Fuentes E., Forero-Doria O., Carrasco G., Maricán A., Santos L.S., Alarcón M., Palomo I., 2013. Effect of tomato industrial processing on phenolic profile and antiplatelet activity. *Molecules* 18, 11526-11536.
- Georgiades P., Pudney P.D., Rogers S., Thornton D.J., Waigh T.A., 2014. Tea derived galloylated polyphenols cross-link purified gastrointestinal mucins. *PLoS One* 9, e105302.
- Gitenay D., Lyan B., Rambeau M., Mazur A., Rock E., 2007a. Comparison of lycopene and tomato effects on biomarkers of oxidative stress in vitamin E deficient rats. *Eur J Nutr* 46, 468-475.

- Gitenay D., Lyan B., Talvas J., Mazur A., Georgé S., Caris-Veyrat C., Rock E., 2007b. Serum from rats fed red or yellow tomatoes induces Connexin43 expression independently from lycopene in a prostate cancer cell line. *Biochem Biophys Res Commun* 364, 578-582.
- Goncalves A., Gleize B., Bott R., Nowicki M., Amiot M.J., Lairon D., Borel P., Reboul E., 2011. Phytosterols can impair vitamin D intestinal absorption in vitro and in mice. *Mol Nutr Food Res* 55 (Suppl 2), S303-S311.
- Halliwell B., 2008. Are polyphenols antioxidants or pro-oxidants? What do we learn from cell culture and in vivo studies? *Arch Biochem Biophys* 476, 107-112.
- Halliwell B., Zhao K., Whiteman M., 2000. The gastrointestinal tract: a major site of antioxidant action? *Free Radic Res* 33, 819-830.
- He K., Iyer K.R., Hayes R.N., Sinz M.W., Woolf T.F., Hollenberg P.F., 1998. Inactivation of cytochrome P450 3A4 by bergamottin, a component of grapefruit juice. *Chem Res Toxicol* 11, 252-259.
- Heim M., Frank O., Kampmann G., Sochocky N., Pennimpede T., Fuchs P., Hunziker W., Weber P., Martin I., Bendik I., 2004. The phytoestrogen genistein enhances osteogenesis and represses adipogenic differentiation of human primary bone marrow stromal cells. *Endocrinology* 145, 848-859.
- Herberg S., 2006. The SU.VI.MAX study, a randomized, placebo-controlled trial on the effects of antioxidant vitamins and minerals on health. *Ann Pharm Fr* 64, 397-401.
- Hong J., Lu H., Meng X., Ryu J.H., Hara Y., Yang C.S., 2002. Stability, cellular uptake, biotransformation, and efflux of tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate in HT-29 human colon adenocarcinoma cells. *Cancer Res* 62, 7241-7246.
- Hooper B., Frazier R., 2012. Polyphenols in the diet: friend or foe? *Nutr Bull* 37, 297-308.
- Hurrell R.F., Reddy M., Cook J.D., 1999. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Br J Nutr* 81, 289-295.
- Hussain S.A., Jaccob A.A., 2013. Effects of single oral doses of flavonoids on absorption and tissue distribution of orally administered doses of trace elements in rats. *Am J Pharmacol Sci* 1, 84-89.
- Jacobs D.R., Gross M.D., Tapsell L.C., 2009. Food synergy: an operational concept for understanding nutrition. *Am J Clin Nutr* 89, 1543S-1548S.
- Jacobs D.R., Pereira M.A., Meyer K.A., Kushi L.H., 2000. Fiber from whole grains, but not refined grains, is inversely associated with all-cause mortality in older women: the Iowa women's health study. *J Am Coll Nutr* 19 (3 Suppl), 326S-330S.
- Jacobs D.R., Tapsell L.C., 2007. Food, not nutrients, is the fundamental unit in nutrition. *Nutr Rev* 65, 439-450.
- Jacobs D.R., Tapsell L.C., 2013. Food synergy: the key to a healthy diet. *Proc Nutr Soc* 72, 200-206.
- McKay J.A., Mathers J.C., 2011. Diet induced epigenetic changes and their implications for health. *Acta Physiol (Oxf)* 202, 103-118.
- Kiani J., Imam S.Z., 2007. Medicinal importance of grapefruit juice and its interaction with various drugs. *Nutr J* 6, 33.
- Lambert J.D., Sang S., Yang C.S., 2007. Possible controversy over dietary polyphenols: benefits vs risks. *Chem Res Toxicol* 20, 583-585.
- Le Marchand L., Murphy S.P., Hankin J.H., Wilkens L.R., Kolonel L.N., 2000. Intake of flavonoids and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 92, 154-160.
- Liu R.H., 2004. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *J Nutr* 134 (12 Suppl), 3479S-3485S.
- Liu R.H., Liu J., Chen B., 2005. Apples prevent mammary tumors in rats. *J Agric Food Chem* 53, 2341-2343.
- Lynch S.R., 1997. Interaction of iron with other nutrients. *Nutr Rev* 55, 102-110.
- McKay D.L., Blumberg J.B., 2002. The role of tea in human health: an update. *J Am Coll Nutr* 21, 1-13.

- Majumdar A.P., Banerjee S., Nautiyal J., Patel B.B., Patel V., Du J., Yu Y., Elliott A.A., Levi E., Sarkar F.H., 2009. Curcumin synergizes with resveratrol to inhibit colon cancer. *Nutr Cancer* 61, 544-553.
- Martinet W., Schrijvers D.M., De Meyer G.R., 2011. Pharmacological modulation of cell death in atherosclerosis: a promising approach towards plaque stabilization? *Br J Pharmacol* 164, 1-13.
- Mathey J., Puel C., Kati-Coulibaly S., Bennetau-Pelissero C., Davicco M.J., Lebecque P., Horcajada M.N., Coxam V., 2004. Fructooligosaccharides maximize bone-sparing effects of soy isoflavone-enriched diet in the ovariectomized rat. *Calcif Tissue Int* 75,169-179.
- Mayne S.T., Cartmel B., Silva F., Kim C.S., Fallon B.G., Briskin K., Zheng T., Baum M., Shor-Posner G., Goodwin W.J. Jr., 1999. Plasma lycopene concentrations in humans are determined by lycopene intake, plasma cholesterol concentrations and selected demographic factors. *J Nutr* 129, 849-854.
- Moran N.E., Erdman J.W. Jr, Clinton S.K., 2013. Complex interactions between dietary and genetic factors impact lycopene metabolism and distribution. *Arch Biochem Biophys* 539, 171-180.
- Mulholland C.A., Benford D.J., 2007. What is known about the safety of multivitamin-multimineral supplements for the generally healthy population? Theoretical basis for harm. *Am J Clin Nutr* 85, 318S-322S.
- Nahrstedt A., Butterweck V., 2010. Lessons learned from herbal medicinal products: the example of St. John's Wort (perpendicular). *J Nat Prod* 73, 1015-1021.
- Navarro-Perán E., Cabezas-Herrera J., Campo L.S., Rodríguez-López J.N., 2007. Effects of folate cycle disruption by the green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate. *Int J Biochem Cell Biol* 39, 2215-2225.
- Norwood D.A., Parke C.K., Rappa L.R., 2014. A Comprehensive Review of Potential Warfarin-Fruit Interactions. *J Pharm Pract.* 2014 Aug 11. pii: 0897190014544823. [Epub ahead of print].
- Omenn G.S., Goodman G.E., Thornquist M.D., Balmes J., Cullen M.R., Glass A., Keogh J.P., Meyskens F.L., Valanis B., Williams J.H., Barnhart S., Hammar S., 1996. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 334, 1150-1155.
- Opara E.I., Chohan M., 2014. Culinary Herbs and Spices: Their Bioactive Properties, the Contribution of Polyphenols and the Challenges in Deducing Their True Health Benefits. *Int J Mol Sci* 15, 19183-19202.
- Peters C.M., Green R.J., Janle E.M., Ferruzzi M.G., 2010. Formulation with ascorbic acid and sucrose modulates catechin bioavailability from green tea. *Food Res Int* 43, 95-102.
- Poulaert M., Gunata Z., During A., Reboul E., Laurent C., Gaillet S., Dhuique-Mayer C., 2014. Hesperidin increases intestinal  $\beta,\beta$ -carotene 15-15' mono-oxygenase 1 (BCMO1) activity in Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*) fed with  $\beta$ -carotene-free diet. *Food Chem* 159, 477-485.
- Pouteau E.B., Monnard I.E., Piguet-Welsch C., Groux M.J., Sagalowicz L., Berger A., 2003. Non-esterified plant sterols solubilized in low fat milks inhibit cholesterol absorption--a stable isotope double-blind crossover study. *Eur J Nutr* 42, 154-164.
- Reboul E., 2013. Absorption of vitamin A and carotenoids by the enterocyte: focus on transport proteins. *Nutrients* 5, 3563-3581.
- Rein M.J., Renouf M., Cruz-Hernandez C., Actis-Goretta L., Thakkar S.K., da Silva Pinto M., 2013. Bioavailability of bioactive food compounds: a challenging journey to bioefficacy. *Br J Clin Pharmacol* 75, 588-602.
- Russo G.L., 2007. Ins and outs of dietary phytochemicals in cancer chemoprevention. *Biochem Pharmacol* 74, 533-544.
- Sahu S.C., 2002. Dual role of organosulfur compounds in foods: a review. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 20, 61-76.
- Sakihama Y., Cohen M.F., Grace S.C., Yamasaki H., 2002. Plant phenolic antioxidant and prooxidant activities: phenolics-induced oxidative damage mediated by metals in plants. *Toxicology* 177, 67-80.
- Sathyapalan T., Manuchehri A.M., Thatcher N.J., Rigby A.S., Chapman T., Kilpatrick E.S., Atkin S.L., 2011. The effect of soy phytoestrogen supplementation on thyroid status and cardiovascular risk



markers in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 96, 1442-1449.

Seeram N.P., Adams L.S., Henning S.M., Niu Y., Zhang Y., Nair M.G., Heber D., 2005., *In vitro* antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice. *J Nutr Biochem* 16, 360-367.

Selma M.V., Espín J.C., Tomás-Barberán F.A., 2009. Interaction between phenolics and gut microbiota: role in human health. *J Agric Food Chem* 57, 6485-501.

Siddiqui I.A., Asim M., Hafeez B.B., Adhami V.M., Tarapore R.S., Mukhtar H., 2011. Green tea polyphenol EGCG blunts androgen receptor function in prostate cancer. *FASEB* 25, 1198-1207.

Steiner M., Khan A.H., Holbert D., Lin R.I., 1996. A double-blind crossover study in moderately hypercholesterolemic men that compared the effect of aged garlic extract and placebo administration on blood lipids. *Am J Clin Nutr* 64, 866-870.

Sullivan D.M., Ford M.A., Boyden T.W., 1998. Grapefruit juice and the response to warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 55, 1581-1583.

The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group, 1994. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 330, 1029-1035.

Tzounis X., Rodriguez-Mateos A., Vulevic J., Gibson G.R., Kwik-Urbe C., Spencer J.P., 2011. Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study. *Am J Clin Nutr* 93, 62-72.

Weisburg J.H., Weissman D.B., Sedaghat T., Babich H., 2004. *In vitro* cytotoxicity of epigallocatechin gallate and tea extracts to cancerous and normal cells from the human oral cavity. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 95, 191-200.

Wild C.P., 2012. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol* 41, 24-32.

Williamson E.M., 2001. Synergy and other interactions in phytomedicines. *Phytomedicine*. 8, 401-409.

Yamashita N., Tanemura H., Kawanishi S., 1999. Mechanism of oxidative DNA damage induced by quercetin in the presence of Cu(II). *Mutat Res* 425, 107-115.