

Caroténoïdes et vitamine A. Actualités

Carotenoids and vitamin A. Latest data

Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Volume 7, Numéro 3, 266-70, Mai - Juin 2000, Dossier : Les vitamines liposolubles

Auteur(s) : Marc NICOL, M. MAUDET

Résumé : Le monde des caroténoïdes fascine par ses couleurs et sa diversité, mais aussi par la singularité des conjonctions de propriétés biologiques qui s'y réalisent. Domaine évolutif des connaissances, il a été marqué par une controverse qui, ces dernières années, a remis en question l'intérêt qui pour beaucoup paraissait déjà évident, du bêta-carotène dans la prévention de maladies aussi préoccupantes que l'athérosclérose, les cancers, et le vieillissement prématuré. Il est nécessaire de remettre les faits en perspective et d'éviter les conclusions hâtives : ici, rien n'est simple. L'histoire récente des caroténoïdes illustre cette constatation déjà ancienne que les hypothèses de travail les plus sages sont parfois contredites par les faits, et que l'ingéniosité des solutions naturelles surprendra toujours. Il reste que les échecs eux-mêmes génèrent un approfondissement de la réflexion et des progrès inattendus. Après de brefs rappels classiques sur les caroténoïdes et la vitamine A (que le lecteur pourra éventuellement étudier en consultant les deux ouvrages généraux indiqués en fin d'article), le débat en question sera situé et fera l'objet de tentatives d'explication.

Summary: The knowledge base in carotenoid research has increased and it leads to a better understanding of the physicochemical and biological properties of beta-carotene and other carotenoids, notably their metabolism in animals and humans, their antioxidant properties, their effects on Gap Junctions communications and their gene actions. Carotenoids demonstrated significant effects in human disease processes and large-scale clinical trials tested the activities of supplemental beta-carotene on the risk for chronic diseases such as cancer (ATBC, CARET, and PHS). Surprising results of the ATBC and CARET trials (enhanced risk for developing lung cancer among heavy smokers or asbestos workers) signal the need for further research. Many questions remain unanswered. Have we to rethink the field from ground zero ? Some explanations, and reflexions on experiments that remain to be done are suggested here.

Keywords: carotenoids, clinical trials, cancer, beta carotene, ATBC, CARET, PHS, tobacco.

ARTICLE

Rappels sur les caroténoïdes

Structures

Les caroténoïdes constituent une imposante famille de pigments de nature terpénoïde, dont la couleur varie du jaune au rouge orangé (absorption de la lumière entre 400 et 550 nm.). Ils sont synthétisés par les plantes et les micro-organismes photosynthétiques. Ils agissent en piègeurs de photons et transmettent l'énergie aux chlorophylles. De plus, ils assurent une protection à la cellule contre les formes agressives de l'oxygène formées au cours de l'irradiation. Leur répartition est ubiquitaire car ils sont assimilés par voie alimentaire par de nombreuses espèces animales : insectes, crustacés, poissons et mammifères.

Six cents caroténoïdes sont actuellement identifiés, dont une soixantaine possède une activité provitaminique A, notamment, l'alpha, le bêta et le gamma-carotène ainsi que la cryptoxanthine.

Chez l'homme, 34 formes caroténoïdiennes ont été isolées des tissus, du plasma, et des sécrétions. Chimiquement, ils dérivent de l'enchaînement de huit unités isopréniques qui s'organisent en un hydrocarbure acyclique en $C_{40} H_{50}$ (*figure 1*).

Ce dernier fait l'objet de réactions variées : hydrogénations, déshydrogénations, cyclisations, oxydations et réactions secondaires qui conduisent aux divers caroténoïdes naturels. Ceux-ci peuvent être classés en composés non oxygénés, comme l'alpha, le bêta-carotène, le lycopène (qui n'est pas cyclique) et les composés oxygénés (les xanthophylles de Berzélius) tels la lutéine, la zéaxanthine, l'astaxanthine (*figure 2*).

La structure caroténoïde permet de nombreuses variations : isomérisations cis-trans, particularités chirales. Ainsi, le bêta-carotène existe dans les milieux naturels sous forme tout-trans, mais aussi 9-cis, 13-cis, 15-cis (*figure 3*).

Les isomères peuvent être doués de propriétés biologiques particulières et essentielles. Ils peuvent subir des conversions sous l'action de la lumière (à laquelle les caroténoïdes sont très sensibles), de l'énergie chimique ou thermique, ou encore sous l'influence d'enzymes.

Propriétés

Propriétés anti-oxydantes

Celles du bêta-carotène sont connues de longue date : elles sont surtout efficaces aux faibles pressions partielles d'oxygène, d'ailleurs réalisées en milieu cellulaire. Grâce à son système de doubles liaisons conjuguées, le bêta-carotène fixe les radicaux peroxydes ROO° et le radical formé est stabilisé par mésomérie ; la propagation des oxydations en chaîne s'en trouve inhibée. Cette rupture est constatée pour les acides gras (protection contre les lipopéroxy-dations).

Le bêta-carotène neutralise l'oxygène singulet. Cette atténuation excite le carotène qui relâche alors son énergie sous forme thermique et sans dommage pour la cellule. Dans ce domaine, d'autres caroténoïdes sont plus actifs que le bêta-carotène, le lycopène, la canthaxanthine.

De ce fait, les caroténoïdes font partie du système de défense cellulaire contre les formes agressives de l'oxygène et les radicaux libres. Il est cependant difficile d'évaluer leur importance relative : la capacité anti-oxydante d'un caroténoïde peut notablement varier d'un système de mesure à l'autre. La pression partielle d'oxygène intervient aussi : à fortes pressions d'oxygène, le bêta-carotène devient paradoxalement pro-oxydant !

Action sur les relations intercellulaires [1]

Les *gap junctions* sont des canaux qui permettent l'échange de petites molécules entre cytoplasmes de cellules adjacentes ; ce transfert d'informations chimiques permet la cohésion du comportement des cellules d'un même tissu et une croissance harmonieuse. Une perturbation de ce contrôle collectif laisse des cellules initiées s'engager sur la voie tumorale. Des promoteurs, tels que le 13-O-tetra decanoyl-13-phorbolacetate inhibent les communications et favorisent cet échappement. En revanche, les caroténoïdes, avec les rétinoïdes et la vitamine D, favorisent les échanges et s'opposent à ce niveau à la cancérisation.

À cet égard, le lycopène et le bêta-carotène sont plus actifs que l'alpha-carotène. L'effet, chez l'animal, est lié à la dose et, à haute concentration, les *gap junctions* sont au contraire inhibées.

Détoxication des xénobiotiques

Les caroténoïdes peuvent moduler l'activité du système complexe impliquant les cytochromes P 450 qui convertit les xénobiotiques en substances plus polaires par hydroxylation (enzymes de phase I) et les conjugue avec des molécules polaires (glutathion, notamment) pour en accroître la solubilité dans l'urine (enzymes de phase II). Cependant pour certains xénobiotiques, tels que le benzo(a)pyrène, les hydroxylations peuvent conduire à des composés cancérigènes et à une activation pathogène de l'agresseur. Cette constatation a été évoquée pour expliquer certains effets paradoxaux du bêta-carotène sur la cancérisation.

Métabolisme et activité provitamine A

Une soixantaine de caroténoïdes peuvent être métabolisés par l'animal et convertis en vitamine A et rétinoïdes indispensables. Chez l'homme, l'apport en vitamine A est assuré par le rétinol présent comme tel dans les aliments d'origine animale (lait, beurre) et par les produits de transformation de caroténoïdes des végétaux et fruits consommés ; s'y ajoutent les bêta-carotènes et caroténoïdes de synthèse utilisés comme colorants ou anti-oxydants par l'industrie alimentaire.

L'absorption des caroténoïdes est variable selon les espèces : l'homme partage avec le furet et le veau prédominant la faculté d'absorber le bêta-carotène intact [2].

L'absorption varie aussi avec le type d'aliments ; chez l'homme, elle est faible à partir des végétaux crus : seul 1 à 2 % du bêta-carotène contenu dans les carottes râpées, par exemple, est absorbé. À l'état naturel, les caroténoïdes sont souvent associés à des protéines (caroténoprotéïdes) ou fixés à des structures non digestibles qui en diminuent l'absorption. Celle-ci est meilleure à partir de purées et est favorisée par la cuisson. Cependant, un chauffage excessif suscite des isomérisations ou conduit à des dérivés oxydés de valeur biologique réduite ou nulle, et souvent même toxiques.

Dans l'intestin grêle, ils sont émulsionnés sous l'action des sels biliaires et s'intègrent à des micelles lipidiques. Certaines pectines ou fibres alimentaires perturbent ce processus indispensable à l'absorption. Cette dernière sera également diminuée en cas de stéatorrhée et de parasitoses, fréquentes dans le tiers monde.

Le passage dans la cellule intestinale est en grande partie passif et donne lieu à une compétition entre caroténoïdes, en fonction de leurs caractères physico-chimiques. Ainsi, chez le furet, on observe que la canthaxanthine est antagoniste du bêta-carotène. L'absorption massive d'un caroténoïde pur, en supplément, modifie profondément l'absorption des caroténoïdes présents dans l'alimentation.

Chez l'homme, dans la cellule intestinale elle-même, une partie du bêta-carotène absorbé subit une activation vitaminique : un clivage oxydatif de la double liaison 15-15 conduit au rétinol, précurseur du rétinol. D'autres coupures peuvent porter sur des doubles liaisons excentrées, et des apocaroténals 8', 10' et 12' peuvent également conduire aux rétinoïdes. L'intensité de cette bioconversion est réglée par les besoins de l'organisme en vitamine A. Apparaissent aussi des produits de dégradation non vitaminiques.

L'équivalence des caroténoïdes provitaminiques peut être déterminée approximativement par des tests de croissance chez l'animal parfois difficiles à transposer chez l'homme. Des essais fondés par exemple sur la mesure de la teneur hépatique en vitamine A sont actuellement poursuivis dans le but d'évaluer au plus près l'équivalence des caroténoïdes [3]. On admet que, habituellement, pour les caroténoïdes *alimentaires* 1 ER (équivalent-rétinol) = 1 µg de rétinol = 6 µg de bêta-carotène = 12 µg d'autres caroténoïdes provitaminiques A.

Pour les *produits purs*, le coefficient de conversion est de 2 pour le bêta-carotène (ER = 2 µg de bêta-carotène pur).

Rappelons que les apports quotidiens recommandés (AQR) sont de 1 000 ER pour l'homme, 800 ER pour la femme.

Après incorporation aux chylomicrons et transport par voie lymphatique, caroténoïdes et rétinol sont délivrés au foie ; le bêta-carotène y est stocké ou réintégré à des lipoprotéines circulantes pour être acheminé aux tissus périphériques.

Dans la cellule hépatique le rétinol se trouve en équilibre d'oxydoréduction avec le rétinol et de l'acide rétinoïque. Il peut quitter le foie associé à une protéine de transport de 21 Kda, la *rétinol binding protein* (RBP), complexée à une autre protéine, la transthyrétine (55 Kda) qui sert aussi au transport de la thyroxine. Le rétinol est alors livré à de nombreux tissus (rein, testicules, œil notamment) et s'y fixe sur des protéines de transport cellulaire (CRBP I et II) ; l'acide rétinoïque possède des protéines de transport particulières (CRABP I et II) pour être acheminé vers les sites cellulaires d'action.

Dans le noyau, les formes actives sont essentiellement l'acide rétinoïque tout-trans porté par les RAR, réacteurs protéiques spécifiques et l'acide 9-cis-rétinoïque, fixé sur les RXR. Des hétérodimères déclenchent la transcription de certains gènes.

Ainsi, le rétinol et ses dérivés se comportent comme des messagers chimiques endocellulaires comparables aux hormones. Avec les stéroïdes hormonaux, les hormones thyroïdiennes et la vitamine D, les rétinoïdes modulent la prolifération et la différenciation cellulaires, et chez l'embryon, l'organogenèse [4-5].

- Une 9-cis isomérase contrôle les proportions de l'acide rétinoïque tout-trans et de la forme 9-Cis, jouant un rôle essentiel dans la régulation.

- Dans certaines leucémies, des anomalies affectent la signalisation cellulaire rétinoïdienne. Les rémissions obtenues par des doses pharmacologiques de rétinoïdes pourraient résulter d'une augmentation compensatoire de RAR normaux résiduels dans les cellules malignes.

Caroténoïdes et santé [6]

Le rôle et l'importance des caroténoïdes au plan de la santé individuelle et collective ont fait l'objet de travaux très nombreux depuis une trentaine d'années, depuis l'expérimentation *in vitro* jusqu'aux enquêtes épidémiologiques de grande envergure. Ces efforts étaient justifiés au départ par la constatation, toujours vérifiée depuis et devenue un axiome, qu'une alimentation riche en légumes et en fruits est associée de façon significative à une diminution du risque de nombreuses affections chroniques, maladies cardiovasculaires, cancers, vieillissement prématuré. Parmi les candidats au rôle de protecteur, les caroténoïdes, régulièrement présents dans tous les aliments concernés, et dont on connaissait les propriétés provitaminiques pour certains et le potentiel anti-oxydant, occupaient naturellement une place de choix.

Très vite, les recherches *in vitro*, les essais sur cultures cellulaires et sur l'animal (rongeurs, mais aussi espèces plus proches de l'homme sur le plan de l'assimilation des caroténoïdes comme le furet ou le veau allaité) ont montré une action bénéfique sur de nombreux mécanismes pathogènes. Des études épidémiologiques rétro- ou prospectives ont dès lors été entreprises et ont confirmé qu'une alimentation fournissant à l'organisme un apport important en caroténoïdes associé à une carotémie élevée, diminue la fréquence des atteintes cardiovasculaires athéromateuses, et celle de certains cancers, notamment le cancer du poumon et, à un moindre degré, ceux de l'œsophage, de la bouche, du sein, de la prostate [7].

Cependant, les études épidémiologiques classiques se heurtent à des difficultés d'interprétation : des problèmes affectent le questionnement des sujets ; les tables de composition des aliments sont imparfaites sur certains points ; l'interférence de plusieurs facteurs ne peut être évitée - il est difficile de faire la part, par exemple, des autres composés éventuellement protecteurs, tels les folates, les fibres, les flavonoïdes et autres micronutriments qui, régulièrement, accompagnent les caroténoïdes.

Les essais cliniques constituent un progrès car ils maîtrisent mieux les paramètres et démontrent par exemple sans ambiguïté que le bêta-carotène administré en supplément, protège les chiqueurs de bétel et les fumeurs contre le développement des plaques de leucoplasie buccale précancéreuse. Il est même capable de faire régresser les lésions existantes. Chez les grands fumeurs, il réduit le nombre des micronuclei des cellules du mucus pulmonaire, micro-organites qui témoignent d'une

perturbation des divisions chromosomiques. Cette action favorable n'est pas retrouvée chez les sujets exposés à l'amiante et traités par une association de carotène et de rétinol.

Sur le cancer du col utérin, au stade intraépithélial, le bêta-carotène n'influence pas l'évolution ; mais ici, les cellules pathologiques sont déjà nettement engagées dans un processus malin dont certaines phases sont irréversibles.

L'*étude chinoise d'intervention du Linxian* a suscité beaucoup d'espoir, car elle a montré, sur près de 30 000 sujets, qu'une supplémentation associant bêta-carotène, vitamine E et sélénium est capable de réduire de 13 % les décès par cancers et de 9 % la mortalité générale.

Pourtant, trois grandes études d'intervention menées en Occident n'ont pas confirmé ces espérances : leurs résultats sont pour le moins décevants.

L'*Alpha-Tocopherol-Beta-Carotene Cancer Prevention Study* ou ATBC a testé en Finlande une administration quotidienne de bêta-carotène (20 mg) et d'alpha-tocophérol (50 mg), isolément ou en association, chez 29 133 fumeurs avérés. Les résultats, inattendus, ont décelé 16 % de cancers pulmonaires de plus pour les sujets supplémentés en carotène. Cette enquête comporte une constatation également remarquable, mais réconfortante pour les sujets traités uniquement avec la vitamine E : la fréquence des cancers de la prostate est, dans ce groupe, abaissée de 32 % et celle de la mortalité par ce même cancer de 41 % !

La *Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial*, ou CADET, prévue pour une durée de quatre ans, comportait une administration quotidienne de 30 mg de bêta-carotène et de 25 000 UI de rétinol dans une population de 18 314 hommes et femmes. Elle a dû être arrêtée au 21^e mois devant des résultats alarmants : 24 % de cancers en plus et 17 % de décès en plus pour les sujets supplémentés.

La *Physicians' Health Study* ou PHS, portait sur 22 000 médecins, dont 11 % de fumeurs et 39 % d'anciens fumeurs. L'administration de 50 mg de bêta-carotène par jour pendant 12 ans n'a entraîné aucun bénéfice, ni dommages d'ailleurs, pour les participants.

Au total, ces études importantes, irréprochables sur le plan de leur conception et de leur conduite aboutissent à un échec : le bêta-carotène y apparaît comme dénué des propriétés heureuses qu'avait pourtant laissé entrevoir l'expérimentation et présente même un dangereux potentiel cancérigène dans certains cas. Ces constatations ont conduit à une remise en cause de l'intérêt des caroténoïdes dans le domaine préventif en santé publique.

En réalité, il faut se garder de généraliser et avant tout rechercher l'explication des divergences constatées [8].

1 - L'hypothèse d'un contaminant du bêta-carotène de synthèse administré (isomères d'action incontrôlée, produits de synthèse partielle, composés oxydés, etc.) peut être écartée du fait de la rigueur des opérations et des contrôles du fabricant. Un carotène de synthèse est utilisé de longue date et avec efficacité au cours d'affections chroniques telles que *xéroderma pigmentosum* à des doses quotidiennes de 50 mg, sans accident notable. Les résultats de la PHS sont également rassurants dans leur négativité, même à cet égard !

2 - Le bêta-carotène pur, *per os*, possède une digestibilité supérieure à celle du carotène alimentaire.

Ainsi, un apport de 29 mg de bêta-carotène par des carottes entraîne une augmentation de la caroténémie ne représentant que 20 % de celle qui est produite par 30 mg du produit en capsules. L'apport alimentaire normal étant de l'ordre de 2 à 5 mg par jour, l'utilisation de suppléments à des doses dix fois plus fortes peut entraîner des concentrations sériques très supérieures à celles de sujets nourris en abondance de fruits et légumes. Ces concentrations n'ont plus rien à voir avec les valeurs physiologiques observables, et il est possible que certaines propriétés pathogènes des caroténoïdes se dévoilent dans ces conditions. Ces phénomènes peuvent être encore majorés par les différences individuelles considérables qui existent chez l'homme quant à l'absorption et à la métabolisation des caroténoïdes.

3 - Des doses fortes de bêta-carotènes peuvent perturber l'absorption et la métabolisation des autres caroténoïdes ou d'autres micronutriments présents dans l'alimentation dont certains pourraient exercer des effets spécifiques et indispensables [9].

Dans l'ATBC, les sujets supplémentés au bêta-carotène se caractérisaient par des teneurs sériques anormalement faibles en lutéïne et en zéaxanthine. La biodisponibilité des caroténoïdes varie en fonction de leur concentration respective ; ainsi, le bêta-carotène inhibe l'absorption de la canthaxanthine mais favorise celle du lycopène. L'influence des perturbations des équilibres caroténoïdiens induites sur le plan physiopathologique par des charges en bêta-carotènes mériterait d'être mieux précisée.

4 - Action toxique du bêta-carotène à forte concentration : deux mécanismes peuvent être évoqués, en dehors d'une toxicité propre au carotène :

a) Un effet pro-oxydant ce phénomène est connu, de nombreux anti-oxydants se comportant en oxydants, à forte concentration.

b) De fortes concentrations en bêta-carotène peuvent donner naissance à des quantités accrues de produits d'oxydation ou de métabolites toxiques.

Des études sur le furet exposé au tabac montrent qu'effectivement d'assez fortes ingestions de bêta-carotène (équivalentes à 30 mg chez l'homme) sont accompagnées d'une accumulation de produits d'oxydation du carotène dans les poumons. On observe aussi, que l'animal soit ou non exposé au tabac, que la concentration en acide rétinoïque et l'expression du gène RAR bêta sont augmentées dans les cellules de l'épithélium pulmonaire, ce qui indique une tendance proliférative inquiétante.

Il est vraisemblable que chez le grand fumeur soumis à une supplémentation en bêta-carotène, la teneur du poumon en produits d'oxydation du bêta-carotène est également élevée. On note que dans l'étude ATBC l'action, somme toute cancérigène du bêta-carotène, paraît liée à l'intensité du tabagisme : en effet, elle n'est observée ni chez les non-fumeurs, ni chez les fumeurs moyens (5 à 19 cigarettes par jour) ; mais elle est évidente chez les grands fumeurs (20 cigarettes et plus par jour). Les enquêtes ATBC et CARET ont également démontré que l'alcool interfère également et majore le risque induit par un fort tabagisme : l'association d'éthanol et du bêta-carotène à forte dose est particulièrement hépatotoxique [10].

Un autre mécanisme pourrait intervenir : on sait qu'à fortes concentrations, le bêta-carotène perturbe les liaisons intercellulaires ; cette influence pourrait devenir extrêmement pathogène dans un épithélium pulmonaire soumis depuis de longues années à des initiations et des promotions

tumorales induites par les produits toxiques du tabac. Le carotène déclencherait ainsi une avalanche de phénomènes pathologiques « en suspens » qui n'existeraient pas chez le non-fumeur, et moins chez le fumeur modéré.

Enfin, il n'est pas exclu que le bêta-carotène, à doses élevées, augmente notablement la toxicité de certains dérivés du tabac par une activation inopportune des hydroxylations dépendantes du système à cytochromes P 450.

CONCLUSION

De nombreux problèmes restent donc posés [11]. Il demeure que la constatation d'un pouvoir cancérigène du bêta-carotène est limitée à une condition très particulière, celle des grands fumeurs chroniques. En toute rigueur, cela autorise seulement à proscrire une supplémentation en carotène, même modérée, chez ces sujets. Dans les autres cas, aucune pathogénicité n'ayant été démontrée, la proscription ne peut être qu'une mesure à discuter. La prudence s'impose si l'on tient compte des mécanismes nocifs possibles mis en jeu par de fortes concentrations de bêta-carotène, chez tous les sujets soumis d'une façon chronique à l'influence d'initiateurs ou de promoteurs du cancer... C'est dire que l'intérêt préventif des suppléments devient faible. Il faut pourtant souligner ici qu'aucun argument expérimental ne confirme la thèse d'une activation de la cancérogenèse par le bêta-carotène hors le cas de celle qui est induite par les composés du tabac au niveau des poumons.

On peut même se demander légitimement, compte tenu des propriétés bénéfiques indéniables du bêta-carotène à doses modérées, assez proches encore des apports physiologiques, si des essais ne méritent pas d'être poursuivis avec des supplémentations prudentes, et en ciblant bien les populations. Le cas de la vitamine E, également douée de propriétés antioxydantes, est indicatif : de nombreux travaux montrent que des compléments modérés améliorent la prévention des affections cardio-vasculaires chroniques ou de certains cancers.

Sans doute convient-il aussi de favoriser les associations synergiques et modérées entre micronutriments, en particulier entre bêta-carotène, vitamine E et sélénium. L'étude SUVIMAX actuellement en cours est exemplaire à cet égard.

L'administration simultanée de bêta-carotène et de micro-nutriments anti-oxydants tels que vitamine C et vitamine E peut prévenir l'oxydation du bêta-carotène à fortes doses et radicalement modifier les perspectives de son utilisation. On rappellera ici que l'enquête active du Linxian, dont les résultats furent très encourageants, comportait l'apport conjoint de bêta-carotène et de vitamine E. Une étude à double insu récente montre qu'une supplémentation avec 100 mg de vitamine C, 280 mg de vitamine E et 25 mg de bêta-carotène *pro die* pendant 20 semaines chez 50 fumeurs et 50 non-fumeurs, diminue significativement les dommages touchant les ADN leucocytaires dans les deux groupes de sujets [12].

On n'oubliera pas, cependant, qu'une alimentation judicieusement conduite (mais qui n'est malheureusement pas toujours réalisable pour de nombreuses raisons socio-économiques ou culturelles) permet seule la mise en œuvre de synergies complexes, notamment dans le domaine des flavonoïdes et des caroténoïdes.

De même, on tiendra compte de ce que la prévention la plus efficace est encore la non-exposition au risque, exposition qui est très souvent délibérée.

Ouvrages généraux à consulter

CANFIELD LM, KRINSKY NI, OLSON JA. Carotenoids in human health. *Ann New York Acad Sci*, vol. 691.

PACKER L, ed. (1992). Carotenoids. Part A. Chemistry, Separation, Quantitation and Antioxydation. - Part B. Metabolism, genetics and Bioisynthesis. In : *Methods in*

REFERENCES

1. BERTRAM JS (1999). Carotenoids and gene regulation. *Nutr Res*, 57 (6) : 182-91.
2. VAN HET HOF KH, WEST CE, WESTRATE JA, HANTVAST JGAJ (2000). Dietary factors that affect the bioavailability of carotenoids. *J Nutr*, 130 : 503-6.
3. FURUSHO T, KATAOKA E, YASUHARA T, WADA M, MASUSHIGE S (1999). Retinol equivalence of carotenoids can be evaluated by hepatic vitamin A content. *Int J Vitam Nutr Res*, 70 (2) : 43-7.
4. CHYTILL F (1999). Vitamin A : not for vision only. *Brit J Nutr*, 82 : 161-2.
5. MORRISS-KAY GM, WRD SJ (1999). Retinoids and mammalian development. *Int Rev Cytol*, 188 : 73-131.
6. PRYOR WA, STAHL W, ROCK CL (2000). Beta carotene : from biochemistry to clinical trials. *Nutr Rev*, 58 (2) : 39-53.
7. COOPER DA, ELDRIDGE AL, PETERS JC (1999). Dietary carotenoids and certain cancers, heart disease and age-related macular degeneration : a review of recent research. *Nutr Rev*, 57 (7) : 201-14.
8. WANG X-D, RUSSELL RM (1999). Procarcinogenic and anticarcinogenic effect of beta-carotene. *Nutr Rev*, 57 (9) : 263-72.
9. VAN DEN BERG H (1999). Carotenoids interactions. *Nutr Rev*, 57 (1) : 1-10.
10. Ma L, LIEBER CS (1999). Alcohol, vitamin A, and beta-carotene : adverse interactions, including hepatotoxicity and carcinogenicity. *Am J Clin Nut*, 69 (6) : 1071-85.
11. ALBANES D (1999). Beta-carotene and lung cancer : a case study. *Am J Clin Nut*, 69 (6) : 1345 S-50 S.
12. DUTHIE SJ, MA A, ROSS MA, COLLINS AR (1996). Antioxidant supplementation decreases oxidative DNA damage in humans lymphocytes. *Cancer Res*, 56 (6) : 1291-5.

Illustrations

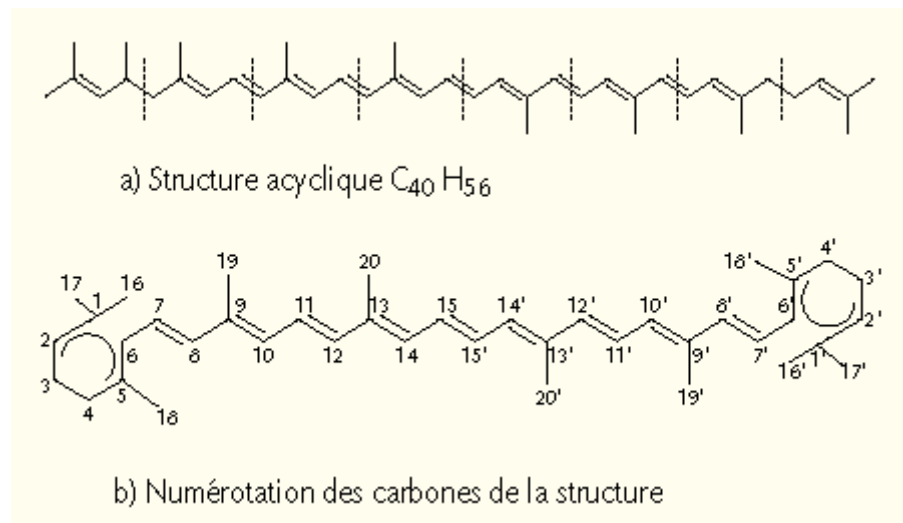


Figure 1. Hydrocarbure acyclique en $C_{40}H_{56}$, composé de huit unités iso-préniques.

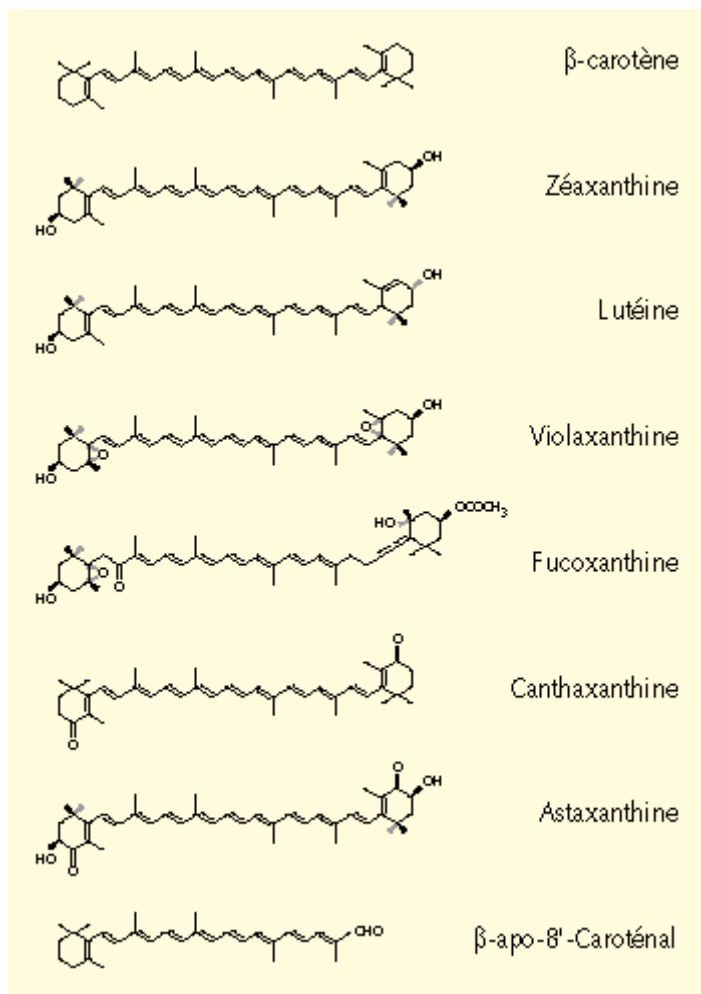


Figure 2. *Quelques-uns des divers caroténoïdes naturels.*

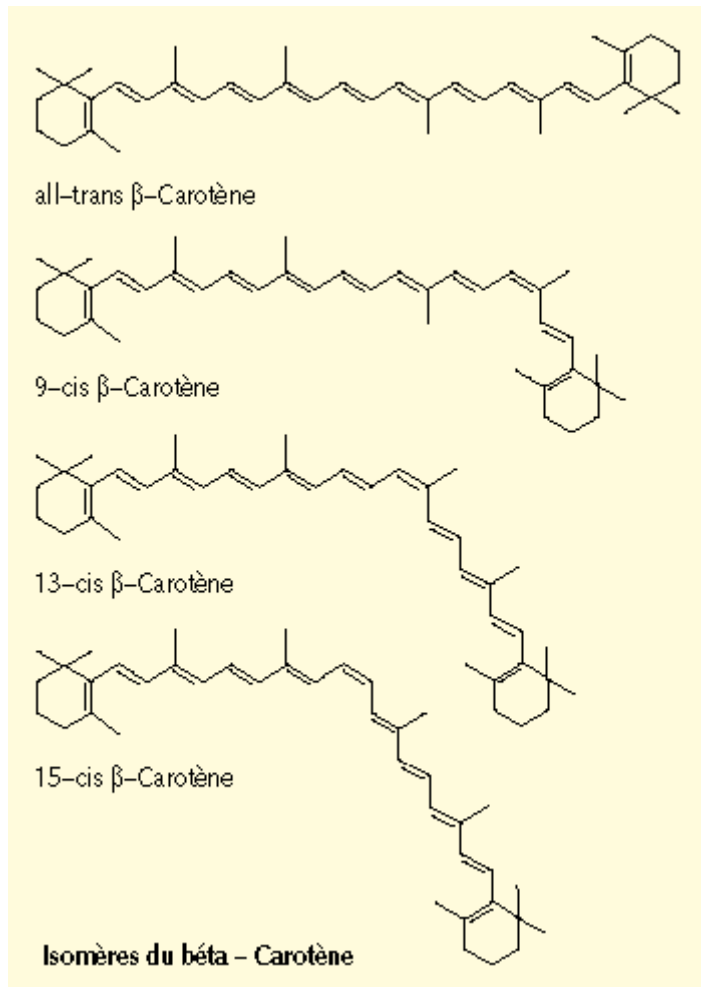


Figure 3. Les différents isomères du bêta-carotène.
