

2711.3009.2

Université de Montréal

Analyse causale de facteurs anthropométriques,
biochimiques, alimentaires et comportementaux
sur les caroténoïdes plasmatiques d'une population âgée

par

Bernard-Simon Leclerc

Programme de Sciences biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en sciences biomédicales
option recherche clinique biomédicale

Septembre 2002

© Bernard-Simon Leclerc, 2002



W
4
158
2003
v. 024

1000
1000

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Analyse causale de facteurs anthropométriques,
biochimiques, alimentaires et comportementaux
sur les caroténoïdes plasmatiques d'une population âgée

présenté par

Bernard-Simon Leclerc

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

D^r Parviz Ghadirian
président-rapporteur

D^r Pierre Philippe
directeur de recherche

D^{re} Marie-Jeanne Kergoat
co-directrice

D^{re} Bryna Shatenstein
membre du jury

Mémoire accepté le :

Sommaire

Cette étude, menée auprès de 92 femmes et 53 hommes âgés vulnérables vivant à domicile et requérant des soins médicaux, visait à examiner les interrelations entre facteurs anthropométriques, biochimiques, alimentaires et comportementaux sur le β -carotène, l' α -carotène, la cryptoxanthine, le lycopène et la lutéine + zéaxanthine plasmatiques. À l'exception de l' α -carotène et de la lutéine + zéaxanthine chez la femme, les apports apparaissent corrélés au constituant circulant correspondant (r partielle de 0,22 à 0,54). La régression multivariée montre que LDL et apports en β -carotène sont prédictifs du β -carotène plasmatique chez l'homme et que consommation d'alcool ($\beta = -0,26$), indice de masse corporelle (IMC) ($\beta = -0,23$), apports en β -carotène ($\beta = 0,21$) et LDL ($\beta = 0,19$) le sont chez la femme. L'analyse de modélisation linéaire structurale (MLS) indique chez la femme une association significative entre les habitudes de consommation du tabac et de l'alcool ($\phi = 0,16$) et entre le tabagisme et l'ingestion de β -carotène ($\phi = -0,19$). La contribution directe ($\gamma = -0,22$) de l'IMC sur le β -carotène plasmatique apparaît supérieure à sa contribution indirecte passant par l'intermédiaire des LDL ($\gamma_{12} \times \beta_{21} = 0,02$). Le mécanisme sous-jacent de l'effet du poids corporel sur le β -carotène plasmatique est présumé imputable aux échanges du constituant entre les pools corporels (tissu adipeux, organes, sang). Les hormones thyroïdiennes et le C_3 abaissés chez les sujets émaciés supportent l'hypothèse d'autres voies métaboliques concomitantes inconnues. La MLS permet à l'investigateur de tirer de ses données des observations complémentaires qui autrement lui échapperaient.

Mots clefs : anthropométrie nutritionnelle, β -carotène, caroténoïdes, indice de masse corporelle, LISREL, modélisation structurale, poids corporel, questionnaire sur la fréquence de consommation, régression linéaire multiple, structure de causalité.

Abstract

Associations between dietary intakes, smoking habits, alcohol consumption, anthropometric measures and concentrations of various plasma carotenoids, and other biochemical variables, were examined in 53 male and 92 female community free-living frail elderly subjects. Dietary intakes of specific carotenoids, as assessed by a food frequency questionnaire, were significantly related to their respective plasma concentrations. Significant adjusted correlations varied from 0.22 to 0.54 depending on specific carotenoid and sex; α -carotene and lutein + zeaxanthin were not significant in females. Relationships of variables with plasma β -carotene were examined by conventional multivariate regression as well as by structural equation modeling (SEM). Standardized regression coefficients indicated that alcohol intake ($\beta = -0.26$), body mass index (BMI) ($\beta = -0.23$), β -carotene intake ($\beta = 0.21$) and LDL-cholesterol ($\beta = 0.19$) were determinants of plasma β -carotene. SEM decomposed the contribution of each variable in non-causal effect, and in direct and indirect effect on plasma β -carotene. A significant mutual association was observed between current smoking and alcohol habits (0.16), and there was an inverse association between cigarette smoking and dietary β -carotene intake (-0.19). The direct causal effect of body weight on plasma β -carotene (-0.22) was noted and was much more important than its indirect effect mediated through LDL-cholesterol (0.02). Thyroidal hormone and C₃ protein alterations with lower BMI emphasize concomitant mechanisms to the fat (and fat-free) reservoir hypothesis to explain the variations in plasma β -carotene.

Key words: β -carotene, body mass index, body weight, conceptual framework, determinants, elderly subjects, multivariate analysis, path analysis, structural equation modeling, LISREL.

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire	iii
Abstract	iv
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures	ix
Liste des abréviations et des sigles	x
Dédicaces	xi
1. INTRODUCTION.....	1
2. RECENSION DES ÉCRITS	5
2.1 CAROTÉNOÏDES	5
2.1.1 Définition et structure	5
2.1.2 Sources et apports alimentaires.....	8
2.1.3 Physiologie.....	11
2.1.3.1 Absorption	11
2.1.3.2 Transport et concentrations sanguines.....	13
2.1.3.3 Répartition corporelle	15
2.1.3.4 Métabolisme	16
2.1.4 Modes d'action et rôles protecteurs	18
2.2 DÉTERMINANTS DES CAROTÉNOÏDES SANGUINS	21
2.2.1 Définition	21
2.2.2 Principaux déterminants connus	22
2.2.3 Caroténoïdes et poids corporel	24
3. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES DE L'ÉTUDE.....	28

4. MÉTHODOLOGIE.....	31
4.1 SUJETS À L'ÉTUDE	31
4.2 DONNÉES CLINIQUES	32
4.3 DONNÉES ALIMENTAIRES.....	32
4.4 DONNÉES ANTHROPOMÉTRIQUES.....	34
4.5 DONNÉES BIOCHIMIQUES	35
4.6 TRAITEMENTS STATISTIQUES.....	37
5. ARTICLE DE RECHERCHE.....	39
5.1 ABSTRACT	40
5.2 INTRODUCTION.....	41
5.3 METHODS	43
5.3.1 Subjects.....	43
5.3.2 Clinical examination.....	46
5.3.3 Dietary assessment method.....	46
5.3.4 Anthropometric measurements.....	48
5.3.5 Blood specimen collection and analytical procedures.....	48
5.3.6 Statistical analyses	50
5.4 RESULTS.....	53
5.4.1 Descriptive characteristics and simple correlations.....	53
5.4.2 Standard multiple regression analysis.....	57
5.4.3 Path analysis	59
5.5 DISCUSSION.....	61
5.6 CONCLUSION	75
5.7 ACKNOWLEDGMENTS	75
5.8 REFERENCES.....	76
6. COMPLÉMENT D'INFORMATION.....	89
7. DISCUSSION GÉNÉRALE.....	91
8. CONCLUSION.....	113

9. RÉFÉRENCES.....	118
Appendice I. Aliments listés dans le questionnaire de fréquence de consommation ..	i
Appendice II. Bases mathématiques et statistiques de l'analyse de modélisation linéaire structurale du parcours de causalité	vi

Liste des tableaux

Table 1.	Anthropometric measurements by sex of the elderly participants into percentile intervals according to age- and gender-specific reference data.....	55
Table 2.	Body mass index by sex of the elderly participants into intervals according to accepted standards	55
Table 3.	Descriptive data of the elderly participants (mean \pm S.D.)	56
Table 4.	Determinants of β -carotene plasma concentration in females.....	58
Tableau 5.	Coefficient de corrélation de Pearson (r), simple et partielle, entre les apports alimentaires en caroténoïdes spécifiques et leur équivalent plasmatique.....	89
Tableau 6.	Coefficient de corrélation de Spearman (ρ) entre les apports alimentaires en caroténoïdes spécifiques et leur équivalent plasmatique.....	90
Tableau 7.	Données alimentaires et biochimiques complémentaires (moyenne \pm É.T.).....	90

Liste des figures

- Figure 1. Représentation schématique du lycopène, caroténoïde linéaire6
- Figure 2. Représentation schématique de quelques autres caroténoïdes
communément mesurés dans le sang humain7
- Figure 3. Concentration plasmatique des cinq principaux caroténoïdes
trouvés dans le sang humain15
- Figure 4. Coefficients de variation (C.V.) intra-essais et interessais
pour le dosage des caroténoïdes (en %).....36
- Figure 5. Structural causal model and path coefficient estimates to
explain β -carotene concentration by biological, lifestyle and
body weight influences60

Liste des abréviations et des sigles

BMI :	<i>Body mass index</i> (indice de masse corporelle)
CLSC :	Centre local de services communautaires
FFQ :	<i>Food frequency questionnaire</i> (questionnaire sur la fréquence de consommation)
HDL :	Lipoprotéine de haute densité
IMC :	Indice de masse corporelle, indice de Quételet
LDL :	Lipoprotéine de basse densité
LISREL :	<i>LInear Structural RELationships</i> (logiciel d'analyse statistique)
RBP :	<i>Retinol-binding protein</i> (transthyrétine)
SEM :	<i>Structural equation modeling</i>
UCDG :	Unité de courte durée gériatrique
VLDL :	Lipoprotéine de très basse densité

Dédicaces

À la mémoire de François-Joseph.

« Je sens parfois naître son visage sur le mien
son sourire et jusqu'à son rire
et je sais comme je sens
qu'en cette réalité où l'amour nous précède
nous nous ressemblons comme pênes et peines. »

M. Garneau

À Benjamin-Sylvestre, son frère.

« Human health and the enjoyment of the life are greatly benefited by the presence of these interesting pigments in nature, whether or not they ultimately prove to have more specific protective effects against chronic diseases. »

J.A. Olson

À « Poil de Carotte », leur mère.

« Pourquoi l'appellez-vous Poil de Carotte ? À cause de ses cheveux jaunes ? - Son âme est encore plus jaune. »

J. Renard

Remerciements

Je désire remercier Pierre Philippe et la docteure Marie-Jeanne Kergoat, respectivement directeur et codirectrice de recherche, pour leur compréhension, leur soutien et leurs conseils tout au long du projet, ainsi que les membres du jury qui ont évalué mon mémoire.

Un merci non moins sincère s'adresse au personnel de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, qui a mis à ma disposition la base de données sur laquelle s'appuie la présente étude secondaire. Je n'aurais donc garde d'oublier le concours éminent qu'ont prêté, chacun à sa manière, de nombreuses personnes pour la réalisation du projet initial. Je cite particulièrement les contributions précieuses des diététistes, médecins, infirmières, préposés et techniciens de laboratoire du Centre hospitalier Côte-des-Neiges, devenu l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, des personnes âgées de la clientèle de l'Unité de courte durée gériatrique du même établissement ainsi que celles de Guylaine Gevry, de Pangala V. Bhat et du docteur André Lacroix, alors en charge du Laboratoire des cancers hormono-dépendants de l'Institut de recherches cliniques de Montréal.

Enfin, je suis reconnaissant à Benoît Laplante, qui m'a initié à l'analyse statistique des modèles linéaires structuraux et aux rudiments du logiciel LISREL, ainsi qu'à Bruce C. Bezeau, à Daniel Desrochers, à Mélanie Renaud et à Christine Venne pour leur infatigable support lors de la lecture et de la préparation de ce document.

1. INTRODUCTION

Le rôle présumé de la vitamine A, des caroténoïdes et d'autres antioxydants dans la prévention de plusieurs cancers²⁻⁷ et de changements dégénératifs associés au processus du vieillissement^{3,4,7-10}, d'une part, et le constat d'échec au regard des effets bénéfiques liés à la supplémentation en ces constituants¹¹⁻¹³, d'autre part, justifient le regain d'intérêt qu'ont soulevé ces composés au cours de la dernière décennie. La concentration et le type de caroténoïdes présents dans le sang reflètent les apports fournis par l'alimentation habituelle¹⁴⁻³⁹ et précédant de peu l'analyse, ou ceux, postérieurs aux précédents, provenant d'un supplément vitaminique^{40,41} ou d'un mélange d'aliments riches en ces constituants⁴²⁻⁴⁶. Toutefois, les faibles corrélations observées entre le taux sanguin et l'estimation de l'apport alimentaire, généralement en deçà de 0,35, témoignent de la complexité de ces relations et de l'inexactitude de la quantification de la consommation.

Des chercheurs³⁸ ont mis en évidence les effets concomitants d'autres variables déterminantes qui tendent à diluer la valeur des coefficients de corrélation diète-plasma. De nombreuses études, principalement menées auprès d'adultes d'âge moyen, ont par ailleurs montré des résultats cohérents à l'égard d'un certain nombre de déterminants des caroténoïdes circulants, en particulier du β -carotène, de sorte qu'ils sont aujourd'hui unanimement reconnus comme tels. L'intérêt pour l'examen des déterminants chez les personnes âgées est récent. Notre investigation antérieure⁴⁷ et quelques autres^{17,21,34,36,48,49} montrent toutefois que les déterminants chez les

personnes âgées semblent identiques à ceux des plus jeunes adultes. On sait, par exemple, que les concentrations plasmatiques sont plus élevées chez la femme que chez l'homme^{33,36,38,40,50,51}, de même qu'elles sont positivement associées au cholestérol total et au cholestérol des lipoprotéines de faible densité^{18,30,31,33,36,38,46}. Elles sont d'autre part inversement reliées au tabagisme^{31,33,36,37,40,50,52,53}, à la consommation d'alcool^{31,33,36,37,53}, à l'indice de masse corporelle (IMC)^{31,33,36,37,53} et à l'apport énergétique^{38,53}.

Dans la quasi-totalité des recherches, l'identification des déterminants des caroténoïdes est réalisée par une analyse de régression multiple hiérarchique (*stepwise*). Cette technique statistique permet seulement d'indiquer, par les coefficients de corrélation partielle, le degré d'association entre des variables prises deux à deux, lorsque l'influence d'autres variables a été déduite. L'intérêt des chercheurs dans ces études s'est concentrée essentiellement sur la correspondance entre les caroténoïdes ingérés et ceux trouvés dans le sang, ou encore sur l'association de l'un ou l'autre de ces facteurs et la survenue d'un événement préjudiciable. Toutefois, comme Philippe⁵⁴ l'affirme, l'induction statistique est sujette à caution. L'explication biologique retenue au vu d'une association statistiquement significative inattendue en est contingente.

Hiddink et autres⁵⁵ ont argué que la question-clé qui doit suivre l'identification des déterminants concerne celle de la structure théorique ou du mécanisme d'action sous-jacent. Cette seconde approche requiert une stratégie d'analyse différente de la

première : « the choice of factors to be included in the multivariate model is not based purely on statistical associations » mais doit plutôt reposer sur un « conceptual framework describing the hierarchical relationships⁵⁶ ». La structure à examiner est fixée par le chercheur et trouve sa justification dans ses connaissances de la situation. L'analyse des structures de causalité (*path analysis*), introduite par Wright⁵⁷ en 1921, a été longuement freinée par la complexité et la longueur des calculs. Cette difficulté mathématique est aujourd'hui surmontée grâce au développement de logiciels spécialisés, tel LISREL.

Ainsi dans l'état des connaissances actuelles, la relation entre la concentration de β -carotène et le poids corporel demeure insuffisamment documentée. On ne peut encore déterminer dans quel cas le poids corporel constitue une variable explicative indépendante et dans quel autre il n'est pas une simple variable de confusion qui, étant simultanément et fortement associée à un autre facteur non reconnu, occasionne un problème de multicollinéarité⁵⁴. Si le poids corporel présente une véritable influence, celle-ci pourrait s'exercer par un effet de la composition corporelle, notamment l'adiposité, ou par les conséquences d'altérations métaboliques secondaires à la dénutrition, dans les cas extrêmes. De plus, les indices pondéraux peuvent refléter la tendance de sous-groupes particuliers d'individus à sous-estimer ou à surestimer leur ingestion d'aliments au cours des évaluations diététiques ou, encore, ils peuvent être réciproquement associés à d'autres comportements, tels le tabagisme et la consommation d'alcool^{22,33,38,47}.

Justifiées à la fois par des motivations biologiques et méthodologiques, la recherche sur les déterminants des caroténoïdes dans les populations de personnes âgées à haut risque de malnutrition de même que l'élucidation de la contribution du poids corporel méritent une attention particulière. Une consultation de la base de données Medline indique qu'aucun article publié à ce jour* ne relate une recherche pour laquelle on a eu recours à cette méthodologie pour l'étude des déterminants des caroténoïdes plasmatiques. La disponibilité de données sur des facteurs anthropométriques, biochimiques, alimentaires et comportementaux, mesurés vers 1990 auprès de patients âgés ambulatoires vivant à domicile (étude non publiée), offrent l'occasion de réaliser la présente étude secondaire de la structure de causalité reliant ces facteurs au β -carotène plasmatique. L'association entre les apports de quatre autres caroténoïdes (α -carotène, β -cryptoxanthine, lycopène, lutéine + zéaxanthine) et leur équivalent plasmatique est également examinée.

* Cette assertion repose sur une recherche infructueuse faite avec les mots-clés (MeSH) « carotene » ou « carotenoid » et « LISREL », « path analysis » ou « structural equation modeling ».

2. RECENSION DES ÉCRITS

La première partie de cette revue générale se propose de rappeler la définition et la structure des caroténoïdes, d'en préciser les sources et les apports alimentaires, de rapporter leurs mécanismes d'absorption et de transport, leur distribution dans l'organisme, leur métabolisme, leurs modes d'action et leurs rôles protecteurs. La seconde partie s'intéresse aux déterminants des caroténoïdes plasmatiques. On y présente d'abord la définition. On liste ensuite succinctement les variables prédictives les plus couramment rapportées dans les écrits scientifiques. Enfin, on examine plus spécifiquement les hypothèses de ceux qui ont avancé des mécanismes étiologiques pour expliquer l'association entre le β -carotène, ou d'autres caroténoïdes, et le poids corporel des individus.

2.1 Caroténoïdes

2.1.1 Définition et structure

Les caroténoïdes représentent un ensemble de pigments liposolubles jaune orangé, présents naturellement dans les fruits, les légumes, les graines, les algues, les bactéries et les champignons. Sur plus de 600 caroténoïdes recensés à ce jour, une cinquantaine se retrouvent dans notre assiette, et une vingtaine peuvent être retracés dans le sang, le lait et les tissus humains⁵⁸⁻⁶⁰. Le terme *caroténoïde* recouvre deux classes de composés voisins : d'une part, les carotènes, des hydrocarbures insaturés,

et, d'autre part, leurs dérivés oxygénés, les xanthophylles. Tous proviennent d'un caroténoïde de base linéaire, le lycopène (**figure 1**).

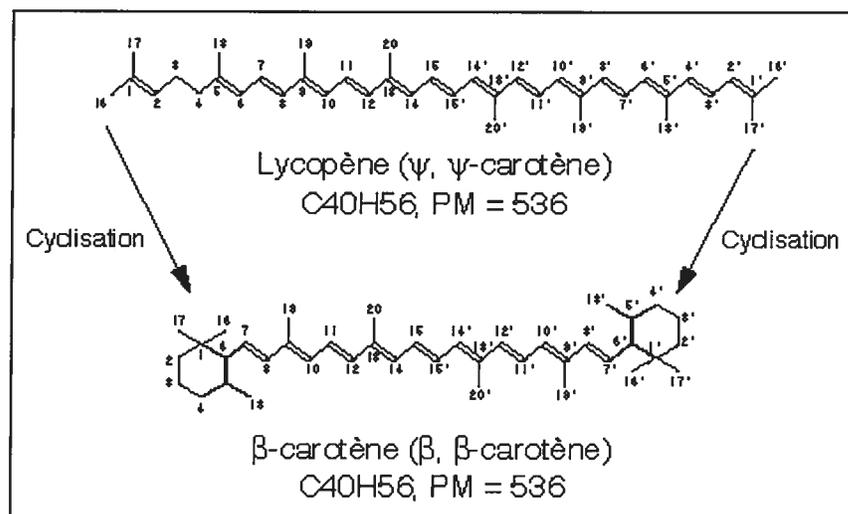


FIGURE 1. Représentation schématique du lycopène, caroténoïde linéaire. Par cyclisation des extrémités, on obtient la structure du β-carotène. Faure et autres. *Ann Biol Clin* 1999;57:169-83.

Les caroténoïdes ont d'abord suscité l'intérêt des scientifiques en raison de leurs propriétés vitaminiques : l'étroite parenté entre la structure du β-carotène et celle du rétinol était connue depuis 1930^{61,62}. Toutefois, seuls les caroténoïdes qui possèdent au moins un cycle β-ionone libre et une chaîne latérale isoprénoïque sont des précurseurs de la vitamine A, d'où leur nom de *provitamine*. L'α-carotène, le β-carotène et la β-cryptoxanthine s'avèrent les plus actifs, tandis que d'autres pigments présents dans notre alimentation, tels le lycopène, la lutéine et la zéaxanthine, n'exercent aucune activité provitamine A⁶³ (**figure 2**). Le β-carotène a

une structure équivalente à deux molécules de rétinol aboutées, alors que l'équivalence des autres provitamines n'existe que dans une seule moitié.

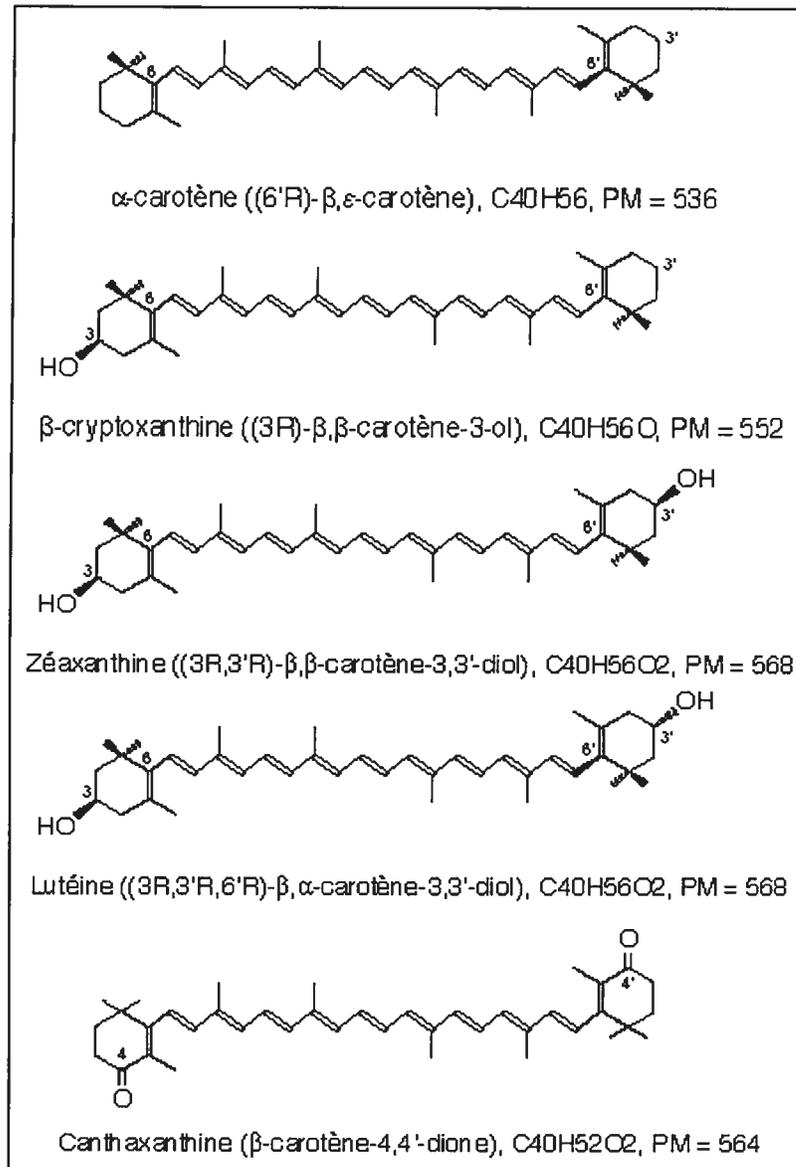


FIGURE 2. Représentation schématique de quelques autres caroténoïdes communément mesurés dans le sang humain. Faure et autres. *Ann Biol Clin* 1999;57:169-83.

2.1.2 Sources et apports alimentaires

Les caroténoïdes sont produits par les micro-organismes et par les plantes. L'organisme des animaux et de l'humain ne pouvant pas les synthétiser, il se les procure à partir de l'alimentation. Faibles et variables, les quantités de pigments présents dans les aliments industrialisés ou de sources animales, tels le fromage, la margarine, le beurre, le jaune de l'œuf, la peau du poulet, la truite d'élevage et la viande, proviennent soit de la mouture ou du fourrage utilisé pour l'alimentation des animaux, soit du β -carotène ou de pigments synthétiques (des caroténals et de l'acide caroténique) utilisés comme colorant alimentaire. Hormis la prise de suppléments vitaminiques contenant des quantités importantes de ces composés, la consommation de fruits et de légumes en constitue la source principale pour la plupart des gens. L'abricot, le cantaloup, la carotte, la citrouille et la « patate sucrée » constituent d'importantes sources d' α - et de β -carotène ; le pamplemousse rose, la pastèque et la tomate sont des sources de lycopène et de β -carotène ; la mangue, la papaye, la pêche, la prune, l'orange, les courges et le maïs renferment de la lutéine, de la zéaxanthine, de l' α - et de la β -cryptoxanthine ainsi que de l' α - et du β -carotène, alors que les fruits et légumes verts tels que le haricot vert, le céleri, le poireau, le brocoli, le chou de Bruxelles, le chou pommé et le chou vert frisé, le pois et l'épinard contiennent de la lutéine, de la zéaxanthine, de l' α - et du β -carotène⁶⁴⁻⁶⁸. L'huile de palme et l'huile de palmiste renferment également beaucoup d' α - et de β -carotène⁶⁹. Mentionnons, de façon anecdotique, le paprika, dans lequel plus de 34 caroténoïdes différents ont été identifiés^{70,71}.

À l'heure actuelle, il n'y a pas de valeurs officielles, désormais appelés « apports nutritionnels de référence », recommandées pour les apports journaliers en caroténoïdes au Canada ou aux États-Unis^{3,4}. Il n'y a pas non plus d'« apport maximal tolérable », lequel concerne l'apport quotidien et continu le plus élevé qui n'entraîne vraisemblablement pas de risques d'effets indésirables^{3,4,72}. Toutefois, la tendance est davantage à accorder une plus grande part de la ration alimentaire aux légumes et aux fruits riches en caroténoïdes qu'à promouvoir l'utilisation de suppléments commerciaux de caroténoïdes^{3,4,73,74}.

Dans les pays industrialisés, les caroténoïdes des fruits et des légumes contribuent pour environ 40 à 60 % des apports quotidiens en vitamine A, l'autre partie étant fournie par la vitamine A préformée des produits animaux. La participation des caroténoïdes à l'apport vitaminique A des végétariens est substantiellement augmentée. Quoique les estimations des apports en caroténoïdes spécifiques varient considérablement d'une étude à l'autre, notamment en raison de l'hétérogénéité des populations étudiées, le β -carotène, le lycopène et la lutéine + zéaxanthine demeurent les principaux caroténoïdes de la diète nord-américaine^{35,39,60,75}. D'un autre côté, du fait que les femmes consomment généralement plus de fruits et de légumes que les hommes^{34,76-78}, elles ingèrent davantage des principaux caroténoïdes, à l'exception du lycopène³⁴. La forte concentration du pigment dans le ketchup et les autres produits à base de tomates, aussi populaires dans l'assiette des uns que dans celle des autres, en est la raison.

À l'échelle clinique et épidémiologique, la quantité de caroténoïdes ingérée par un individu s'estime habituellement au moyen d'un questionnaire sur la fréquence et le volume de la consommation d'une liste prédéfinie d'aliments. À partir de ces données, des tables de composition alimentaire permettent de calculer les quantités de caroténoïdes consommées. Bien que cette méthode comporte des erreurs dans l'estimation de la consommation des aliments (questionnaires incomplets, portions mésestimées, etc.) et d'autres liées à l'utilisation des tables de composition alimentaire, de tels instruments de mesure produisent des résultats comportant une marge de fidélité et de validité acceptable^{15,34,38,79,80}.

Jusqu'à tout récemment, les tables de composition alimentaire exprimaient le contenu en caroténoïdes des fruits et des légumes dans les valeurs de vitamine A (en unités internationales, puis en équivalents rétinol) en supposant qu'ils ne fournissent que du β -carotène. En tenant compte de l'idée que l'on se faisait de l'absorption du β -carotène (un tiers du carotène ingéré) et de l'efficacité de sa conversion en vitamine A (efficacité de 50 %), on croyait que 1 équivalent rétinol correspondait à 1 μ g de rétinol, à 6 μ g de β -carotène et à 12 μ g d'autres caroténoïdes provitaminiques A⁸¹. De nouvelles données à cet égard indiquent que ces facteurs d'équivalence surestiment la réalité du double^{1,3,4}. Heureusement, avec l'avenue des techniques de chromatographie liquide à haute performance, de nouvelles tables de valeurs ont été publiées pour les principaux caroténoïdes retrouvés dans les aliments riches en ces constituants^{64,65,67}. Le problème de l'exactitude des données n'est pas totalement résolu pour autant, car les végétaux peuvent contenir des quantités variables de

caroténoïdes selon le lieu et les pratiques de culture, la saison de récolte, l'état de maturation du produit et les conditions de stockage⁶⁶.

2.1.3 Physiologie

2.1.3.1 Absorption

Les caroténoïdes présents dans l'alimentation ont une dynamique d'absorption qui diffère en fonction de leurs particularités structurales, donc de leurs propriétés physicochimiques, et de leurs interactions. L'absorption du β -carotène est assez bien documentée⁸², en dépit de connaissances plutôt parcellaires en ce qui concerne les autres caroténoïdes⁸³⁻⁸⁵.

De nombreux facteurs influencent la biodisponibilité des caroténoïdes. Parmi eux se trouvent la forme sous laquelle le végétal est consommé (entier ou broyé), la localisation du caroténoïde dans le chloroplaste de celui-ci, et la présence de fibres, comme la pectine, qui interfèrent avec son absorption intestinale^{86,87}. De façon générale, le broyage et la cuisson améliorent la biodisponibilité des caroténoïdes⁸⁷⁻⁹⁰. Il a été démontré, par exemple, que l'absorption du lycopène dans la sauce tomate est plus élevée que dans le cas des tomates fraîches et que son assimilation est meilleure pour le jus de tomate pasteurisé^{88,90,91}. Pareillement, le β -carotène de la purée de carottes s'absorbe mieux que celui des carottes crues, lequel s'assimile davantage s'il provient de la purée commerciale plutôt que dans la purée maison^{87,89,92}.

La quantité et le type d'alimentation jouent sur la solubilisation micellaire des caroténoïdes en conditionnant la sécrétion biliaire et pancréatique. En déclenchant cette sécrétion, un apport alimentaire riche en lipides favorisera l'absorption des caroténoïdes, alors qu'un régime très faible en lipides, au contraire, la diminuera⁹³. La capacité des micelles à incorporer les caroténoïdes varie en fonction de la composition lipidique des premières, entre autres en acides gras polyinsaturés, et de la structure des seconds^{82,94}. Ainsi, toutes les situations pathologiques au cours desquelles il existe un trouble de la solubilisation micellaire, notamment la malabsorption lipidique, l'atteinte bilio-pancréatique et l'atteinte hépatique, sont associées à une malabsorption des caroténoïdes^{95,96}.

Leur absorption par les cellules de la muqueuse duodénale s'effectue selon un mécanisme de diffusion passive déterminée par un gradient de concentration entre la micelle et la membrane entérocytaire^{3,4}. À charge importante en β -carotène, le mécanisme d'absorption peut être saturé du fait de l'accroissement de la concentration intracellulaire⁸². Les estimations quantitatives de l'absorption des caroténoïdes chez l'humain sont de plus en plus nombreuses, mais montrent, selon les approches, d'importantes différences. Les valeurs d'absorption rapportées pour le β -carotène vont de 9 à 22 % des *ingesta*, avec des extrêmes allant jusqu'à 52 %^{97,98}. De fait, le taux d'absorption varie énormément d'un individu à l'autre, de sorte que certains sont même qualifiés de *faibles* ou, plus catégoriquement, de *non répondants*^{43,59,93,99-102}. La majeure partie des caroténoïdes de l'alimentation est donc éliminée dans les fécès¹⁰³.

Des compétitions entre les caroténoïdes ont également été rapportées. Par exemple, il y aurait une diminution chez l'humain de l'absorption de la canthaxanthine^{85,104} et du lycopène⁸⁴ en présence de β -carotène, de même que des interactions complexes entre la lutéine et le β -carotène^{43,45,83,105}. Les sites possibles d'interférences entre les espèces moléculaires peuvent être soit au niveau de l'incorporation dans les micelles, les chylomicrons ou les lipoprotéines, soit au niveau de l'enzyme de clivage, la dioxygénase¹⁰⁶.

2.1.3.2 Transport et concentrations sanguines

Intacts ou convertis en rétinol, les caroténoïdes incorporés dans les chylomicrons suivent la destinée de ces derniers : captés par le foie, ils sont sécrétés dans les VLDL. Ainsi, les médicaments^{21,107} et les substituts alimentaires¹⁰⁸ hypocholestérolémiant entravent leur absorption ou leur assemblage dans les VLDL par le foie. Par ailleurs, l'incorporation peut varier considérablement entre les personnes¹⁰⁹. En raison de leurs propriétés physico-chimiques, on croit que les caroténoïdes hydrocarbonés fortement apolaires, par exemple le β -carotène et le lycopène, seraient localisés préférentiellement dans la partie interne hydrophobe des chylomicrons, alors que les composés hydroxylés, comme les xanthophylles, pourraient se situer près de la surface. Cette localisation particulière des caroténoïdes affecterait leur transfert vers les lipoprotéines lors de la circulation et de la captation par les tissus hépatiques et extrahépatiques⁹⁵.

La répartition des caroténoïdes totaux entre les différentes lipoprotéines est estimée à 55 % dans les LDL, à 31 % dans les HDL et à 14 % dans les VLDL¹¹⁰. Cependant, ces valeurs varient selon la structure des caroténoïdes : 58 à 73 % du lycopène, de l' α - et du β -carotène se trouvent dans les LDL, tandis que 53 % de la lutéine et de la zéaxanthine aboutissent dans les HDL. La β -cryptoxanthine se distribue de manière à peu près égale entre les LDL et les HDL^{110,111}. Le β -carotène se retrouve dans les chylomicrons de 4 à 8 heures après l'ingestion, dans les LDL, entre 16 à 48 heures, et dans les HDL, après 48 heures^{110,112}.

Similairement, la quantité et la proportion des divers caroténoïdes mesurés dans le sang varient fortement d'un caroténoïde à l'autre et d'un individu à l'autre. Leur concentration dépend directement des quantités ingérées au cours des semaines précédant les mesures. De manière générale, les caroténoïdes en plus grande quantité dans le sang prédominent dans l'alimentation. Il s'agit du β -carotène, du lycopène et de la lutéine^{60,75}. L' α - et le β -carotène, la lutéine + zéaxanthine, le lycopène et la β -cryptoxanthine représentent environ 75 % à 80 % des caroténoïdes totaux se retrouvant dans le plasma^{43,113}. La **figure 3** expose les valeurs des cinq principaux caroténoïdes présents dans le sang^{3,114}.

Caroténoïdes	Sérum ($\mu\text{mol/L}$)
α -Carotène	0,02-0,47 (1,0-25,3 $\mu\text{g/dL}$)
β -Carotène	0,04-2,26 (2,2-122,7 $\mu\text{g/dL}$)
Cryptoxanthine	0,03-0,70 (1,4-38,2 $\mu\text{g/dL}$)
Lutéine + zéaxanthine	0,10-1,23 (5,8-69,8 $\mu\text{g/dL}$)
Lycopène	0,05-1,05 (2,7-54,6 $\mu\text{g/dL}$)

FIGURE 3. Concentration plasmatique des cinq principaux caroténoïdes trouvés dans le sang humain. Schmitz et autres. *J Nutr* 1991;121:1613-21.

2.1.3.3 Répartition corporelle

Chez l'humain, les caroténoïdes sont légèrement plus concentrés dans le foie que dans le tissu adipeux (2,7 $\mu\text{g/g}$ de tissu par opposition à 1,8), mais ce dernier compartiment représente le lieu de stockage par excellence, compte tenu de l'importance de sa masse (20 à 25 % de la masse corporelle)^{115,116}. Les principales réserves de caroténoïdes sont donc ainsi constituées par le tissu adipeux (environ 80 % des caroténoïdes totaux) et le foie (environ 10 %). Étonnamment, la lutéine et la zéaxanthine, extrêmement apolaires, prédominent dans le tissu adipeux¹¹⁷. Les cinq principaux caroténoïdes de la diète et du plasma se concentrent en plus grande quantité dans le tissu adipeux de la femme que dans celui de l'homme¹¹⁷, mais leur concentration varie beaucoup d'un individu à l'autre¹¹⁵ et selon la localisation du

tissu corporel^{117,118}. Les testicules, les ovaires, les reins et les glandes surrénales, tous des tissus riches en récepteurs LDL, contiennent également des concentrations importantes^{58,116-119}, encore que les caroténoïdes se retrouvent dans de nombreux autres tissus (peau, muqueuse buccale, membranes érythrocytaires, leucocytes) et organes (cœur, œil, pancréas, poumons, rate, thyroïde)^{28,114,120,121}. L'œil a la particularité d'une prédominance de la zéaxanthine dans la macula et de la lutéine dans la rétine¹²². La variabilité de la concentration des caroténoïdes dans les différents tissus laisse supposer des mécanismes de régulation, actuellement non élucidés¹¹⁷.

2.1.3.4 Métabolisme

Les mécanismes biochimiques participant à la conversion des caroténoïdes en vitamine A ainsi que le site du clivage du β -carotène font encore l'objet de controverses. L'hypothèse la plus inusitée vient de Hansen et Maret¹²³, qui suggèrent que le β -carotène pourrait subir une oxydation non enzymatique dans les tissus biologiques pour former des apocaroténals et du rétinol. La majorité des hypothèses nécessitent cependant l'intervention d'une ou plusieurs enzymes. De fait, de nombreux auteurs ont montré que le β -carotène et, à un moindre degré, d'autres caroténoïdes provitaminiques, étaient convertis par une enzyme, la β -carotène dioxygénase¹²⁴⁻¹²⁷.

L'activité dioxygénase la plus importante se retrouve dans le cytosol des entérocytes matures du jéjunum¹²⁸ mais, en termes d'activité totale, le foie participe autant que

l'intestin à la conversion du β -carotène en vitamine A⁹⁷. Ladite enzyme catalyse la division du carotène à la double liaison 15,15' centrale en deux rétinaldéhydes, lesquels peuvent alors être soit réduits en rétinol, soit oxydés en acide rétinoïque, une des formes biologiquement active de la vitamine A. Dans les conditions physiologiques, le rétinol est estérifié principalement par les acides palmitique et stéarique provenant des phospholipides cellulaires. D'autres érudits suggèrent également la possibilité d'une oxydation directe du β -carotène en acide rétinoïque par une enzyme hépatique cytosolique sans formation intermédiaire de rétinol¹²⁹. Pour finir, une oxydation pourrait apparemment se produire sur n'importe quelle double liaison du β -carotène et former des produits de longueurs variables¹³⁰. Les travaux de Nagao et autres¹²⁷, qui ont révélé un rapport molaire rétinol formé/ β -carotène consommé de 1,88, supportent davantage la théorie d'un clivage central.

Par ailleurs, plusieurs facteurs de régulation de la conversion du β -carotène ont été décrits : la quantité de β -carotène ingérée, l'absorption du β -carotène, le statut en vitamine A et en cuivre¹³¹ ainsi que les teneurs en lipides, protéines et caroténoïdes non provitaminiques de la ration alimentaire¹³². On a rapporté que le ratio de conversion du β -carotène en vitamine A pouvait fluctuer, chez l'humain, de 2:1 à 26:1 ($\mu\text{g}/\mu\text{g}$), ce qui fait du ratio de 6:1 proposé par l'Organisation mondiale de la santé une estimation grossière¹. Cependant, les variabilités interindividuelles de la réponse biochimique à une dose de β -carotène n'ont pas que des origines exogènes. En effet, des études réalisées récemment par des chercheurs de l'Université de la

Californie au moyen d'un traceur isotopique ont révélé que l'absorption du β -carotène et sa conversion intestinale en vitamine A étaient étonnamment faibles et variables, même dans des conditions minutieusement contrôlées^{106,133}.

Aucun métabolite n'est détectable après incubation de la canthaxanthine, de la lutéine ou du lycopène avec un homogénat de muqueuse intestinale¹²⁵ ou lorsque la canthaxanthine et le lycopène sont administrés à des modèles animaux¹³⁴. D'un autre côté, même si l'organisme humain semble capable de convertir les caroténoïdes xanthophylles en d'autres xanthophylles¹³⁵, ceux présents dans la ration alimentaire n'atteignent pas tous ses tissus¹³⁶. Les voies empruntées par certains caroténoïdes diffèrent donc de celles empruntées par d'autres.

2.1.4 Modes d'action et rôles protecteurs

À côté de l'activité provitamine A de certains pigments, d'autres propriétés des caroténoïdes, notamment antioxydantes (ou antiradicalaires), ont été mises en évidence par des études *in vitro*, cliniques, épidémiologiques et sur des modèles animaux^{5,6,95,96}. Peto et autres¹³⁷, qui, les premiers, ont évoqué le fait que le β -carotène pourrait être l'agent protecteur en cause contre le cancer dans les fruits et légumes, sont en quelque sorte responsables du regain d'intérêt de la biologie des caroténoïdes. Ces 20 dernières années, une corrélation inverse a été établie dans la plupart des études épidémiologiques, rétrospectives ou prospectives, entre apports ou taux plasmatiques en caroténoïdes et risque d'apparition de certaines pathologies

cancéreuses et cardiovasculaires. Un mécanisme possible de leur action résiderait dans le piégeage des radicaux libres et la neutralisation des radicaux peroxy, protégeant ainsi les LDL de la peroxydation. Les radicaux libres jouent un rôle dans l'athérosclérose, le cancer, l'arthrose, la cataracte, la dégénérescence maculaire et, plus généralement, dans les processus du vieillissement cardiovasculaire^{3,4,6,7,55,95,96}.

Les caroténoïdes possèdent d'autres activités avancées plus récemment, telles que la photoprotection, la régulation des communications intercellulaires, l'immuno-modulation et la capacité à agir sur des enzymes impliquées dans la cancérogenèse. Toutes ces propriétés font l'objet d'une recherche intense^{3,4,95,96}. Les diverses activités des caroténoïdes diffèrent d'un caroténoïde à l'autre et les mécanismes intimes de l'effet protecteur contre les grandes pathologies sont loin d'être élucidés. D'ailleurs, on se questionne à nouveau sérieusement sur la possibilité des caroténoïdes de n'être, indépendamment de tout effet propre, que de simples marqueurs d'autres facteurs protecteurs présents dans les fruits et les légumes^{6,95,96}.

Par surcroît, les effets bénéfiques attendus d'une alimentation riche en caroténoïdes ont encouragé la réalisation d'importants essais cliniques de supplémentation^{6,73}. Tout d'abord, l'étude finlandaise *Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study*¹¹ a été élaborée pour évaluer l'effet protecteur du β -carotène (20 mg/d) associé ou non à de la vitamine E (80 mg/d) sur le cancer du poumon chez des fumeurs. Les résultats rendus publics en 1994 en ont déçu plus d'un : en 5 à 8 ans, le risque relatif

de décès dans le groupe supplémenté a augmenté de 8 %, alors que le risque d'angine de poitrine a connu une légère hausse.

Deux ans plus tard, c'était au tour de la *Beta Carotene and Retinol Efficacy Trial*¹², réalisée aux États-Unis, de venir obnubiler l'enthousiasme des chercheurs en révélant pas moins de 17 % d'augmentation du risque relatif de décès par cancer du poumon dans le groupe testé, au moyen d'un supplément quotidien de 30 mg de β -carotène associé à 25 000 UI de vitamine A, comparativement au groupe recevant un simple placebo. À la même période étaient publiés les résultats de la *Physician Health Study*¹³, avec ses 50 mg de β -carotène administrés tous les deux jours pendant 12 ans à des médecins. Cette fois-ci, l'incidence des cancers, des maladies cardiovasculaires et de la mortalité chez les sujets traités n'a pas été, au mieux, différente de celle du groupe témoin. Enfin, la seule étude encourageante a été conduite au Lixian, en Chine, auprès d'une population rurale déjà carencée en β -carotène, vitamine A, C et E¹³⁸. Leurs auteurs ont indiqué, en 1993, après 5 ans de supplémentation combinée de β -carotène (15 mg), d' α -tocophérol (30 mg) et de sélénium (50 mg), que la mortalité par cancer avait été réduite de 9 % et, plus spécifiquement, celle par cancer de l'estomac de 21 %.

Ce constat inattendu, à tout le moins lorsque les études ont été faites auprès de populations qui avaient au départ des concentrations de caroténoïdes circulants dans l'intervalle de normalité, alimente depuis des discussions sur l'innocuité du β -carotène. Des spécialistes de 10 pays différents, réunis au Centre international de

recherche sur le cancer de l'Organisation mondiale de la santé⁷³, se sont d'ailleurs prononcés contre l'utilisation de suppléments de caroténoïdes jusqu'à ce que l'on dispose de données plus approfondies sur la façon dont ils influencent les processus cancéreux. De plus, maints chercheurs, dont Paiva et autres⁶, croient à présent que l'effet bénéfique du β -carotène ne surviendrait qu'à des doses physiologiques ou alimentaires courantes. L'accumulation du composé ou celle de ses métabolites, lorsque pris à des doses pharmacologiques, pourrait expliquer son effet adverse procarcinogène et délétère.

2.2 Déterminants des caroténoïdes sanguins

2.2.1 Définition

Un déterminant se définit comme un « Facteur ayant une influence sur l'état de santé, soit isolément soit en association avec d'autres facteurs. La notion de déterminant suggère donc un rôle causal (pas forcément nécessaire ni suffisant) alors que la notion de facteur de risque est plus large et ne fait référence qu'à une probabilité plus élevée de la maladie chez les sujets exposés¹³⁹. » Cette définition, qui est typiquement celle d'un « déterminant de la santé », peut tout aussi bien s'appliquer à une composante biologique, notamment le poids corporel, la cholestérolémie ou, comme dans le cas qui nous occupe, la caroténémie.

De façon générale, il est possible de distinguer tout un éventail de déterminants. Par contre, la présente revue s'intéresse essentiellement aux déterminants de nature biologique (paramètres anthropométriques et biochimiques) et comportementale (habitudes de vie des individus : tabagisme, consommation d'alcool, comportements alimentaires). Tous ces déterminants n'interviennent pas forcément de manière additive : il peut aussi exister des phénomènes d'interaction, de potentialisation, voire de concurrence, bien difficilement mesurables.

2.2.2 Principaux déterminants connus

Le premier déterminant des concentrations en caroténoïdes circulants qui s'impose à l'esprit par son caractère d'évidence est la consommation alimentaire de ces composés. Malgré tout, une recension des études de corrélation entre la consommation estimée en carotènes et la concentration dans le plasma (ou dans le sérum) de β -carotène ou de caroténoïdes totaux^{14,15,22-24,31,33,38} révèlent rarement des valeurs qui dépassent 0,35. L'inexactitude de la quantification de la consommation et la complexité des facteurs d'influence en sont les principales causes. En revanche, les corrélations entre les apports alimentaires en caroténoïdes spécifiques et leur équivalent trouvé dans le sang montrent davantage de fluctuations d'une étude à l'autre^{16,19,20,26-30,32,34,35,39} : 0,24 – 0,51 pour l' α -carotène ; 0,21 – 0,58 pour le β -carotène ; 0,36 – 0,46 pour la β -cryptoxanthine ; 0 – 0,37 pour le lycopène ; 0,09 – 0,45 pour la lutéine + zéaxanthine. Les corrélations simples sont d'ordinaire meilleures chez la femme, et l'écart s'amenuise après un ajustement statistique.

À ce propos, en 1983, Willett et son équipe³⁸ ont montré que le coefficient de corrélation simple entre les apports en carotènes et leur concentration plasmatique augmentait sensiblement après ajustement pour l'influence d'autres variables. Du coup, ces auteurs ont mis en évidence l'utilité de la régression multiple dans le contrôle de facteurs considérés parasites dans l'étude de la relation entre deux variables et ont ouvert le chemin à une succession d'études sur les déterminants des caroténoïdes plasmatiques.

En réalité, l'influence de plusieurs facteurs est à présent notoirement reconnue, bien que le mécanisme d'action qui les sous-tend ne soit pas établi. En dehors du cholestérol et des fractions de lipoprotéines engagés dans le transport des caroténoïdes, les mécanismes explicatifs de l'influence des autres déterminants demeurent plutôt intuitifs. Ainsi, on convient que les concentrations plasmatiques des caroténoïdes totaux et de plusieurs des constituants spécifiques atteignent souvent des valeurs plus élevées chez la femme que chez l'homme, de même qu'elles sont positivement associées au cholestérol total ou au cholestérol des LDL pour les hydrocarbonés, comme le lycopène, l' α - et le β -carotène, et aux HDL pour les polaires, comme la lutéine et la β -cryptoxanthine¹¹⁰. On leur connaît de plus une relation inverse avec le tabagisme, la consommation d'alcool, l'IMC et l'apport énergétique^{16,18,19,26,28,30,33,34,36-38,40,47-53,119,140-142}. Finalement, on rapporte parfois des différences saisonnières, lesquelles sont vraisemblablement attribuables en majeure partie aux variations de l'alimentation et, de façon moindre, à celles de la teneur des végétaux en ces pigments^{113,143,144}. À cet égard, les taux moyens d' α - et de

β -carotène sont augmentés en fin d'été et à l'automne, tandis que ceux de la β -cryptoxanthine et de la lutéine le sont durant l'hiver^{113,143,144}.

2.2.3 Caroténoïdes et poids corporel

Les chercheurs admettent volontiers la qualité de l'IMC comme déterminant de la concentration plasmatique du β -carotène, et parfois d'autres caroténoïdes, mais se contentent généralement d'attribuer évasivement son influence à une question d'adiposité. On devine de leurs propos une conceptualisation selon laquelle il s'effectuerait des échanges (captation / libération) entre deux pools corporels, le compartiment graisseux pour l'entreposage et le sang pour la mise en circulation, subordonnées par un mécanisme de régulation quelconque concernant entre autres choses la quantité de caroténoïdes ingérés. Toutefois, force est d'admettre que ce modèle, en apparence assez probant, demeure théorique. À l'heure actuelle, les évidences disponibles pour expliquer même imparfaitement le mécanisme en cause sont à la fois éparses et fragmentaires. Curieusement, de plus, la question a peu attiré l'attention des chercheurs.

Incontestablement, les données les plus probantes concernant la relation entre la caroténémie et le poids corporel ont été obtenues chez des femmes souffrant d'anorexie nerveuse chez qui le taux sanguin élevé de caroténoïdes (expliquant la couleur jaune des mains) est un signe distinctif¹⁴⁵⁻¹⁴⁸. Curran-Celentano et ses collaborateurs¹⁴⁵, qui, notamment, ont mesuré trois caroténoïdes parmi les plus

importants trouvés dans le sang et la diète, ont montré que l'hypercaroténémie de sujets anorexiques était principalement le résultat d'une élévation du β -carotène. Étant donné que les apports alimentaires pouvaient aisément être exclus des facteurs étiologiques, les auteurs croient qu'un mécanisme alternatif doit forcément être en cause.

À l'opposé, un petit nombre d'études réalisées tant chez l'adulte^{149,150} que chez l'enfant¹⁵¹⁻¹⁵⁴ ont montré que la surcharge pondérale et l'obésité apparaissaient associées à des taux sériques plus faibles d'antioxydants. Par exemple, Decsi et autres¹⁵¹ ont rapporté que la concentration du β -carotène plasmatique du jeune obèse était environ 50 à 60 % en deçà de celle de leurs semblables de poids normal. Même constatation de la part de Strauss¹⁵², qui a analysé les données de la troisième phase de la *National Health and Examination Survey*, collectées aux États-Unis auprès de plusieurs milliers d'enfants et d'adolescents. En comparant les participants dont le poids excédait la valeur du quatre-vingt-quinzième percentile de référence pour un individu de même âge et de même sexe à ceux dont le poids était moindre, le chercheur a noté que les premiers affichaient une concentration de β -carotène significativement plus basse que les seconds, sans pour autant en extraire davantage de leur alimentation.

D'un autre côté, l'IMC fournit une indication tout à fait imprécise de l'adiposité d'un individu puisqu'il ne permet aucunement de distinguer entre la contribution de la masse maigre et celle de la masse grasse. Pour palier à ces lacunes, certains groupes

ont voulu approfondir la question des caroténoïdes et de l'adiposité en recourant à des techniques plus sophistiquées de mesure de la masse adipeuse et de la masse maigre, soit par densitométrie hydrostatique¹⁵⁵, par impédancemétrie bioélectrique¹⁵⁶ et par la mesure de l'eau totale de l'organisme par dilution d'isotope stable (oxygène 18)¹⁵⁷. Malheureusement, leurs observations quelque peu inattendues et parfois contradictoires suscitent davantage d'interrogations qu'elles n'apportent de réponses. Ainsi, Zhu et autres¹⁵⁵ ont d'abord noté chez l'homme âgé une corrélation inverse entre la masse maigre et la β -caroténémie en conditions basales de même qu'avec l'accroissement de celle-ci en réponse à l'ingestion quotidienne d'un supplément alimentaire commercial pendant 28 jours. Une association significative sur le plan de la statistique a également été trouvée avec l'IMC, mais aucunement avec la masse grasse ni avec aucun autre des caroténoïdes investigués. Yeum et son groupe¹⁵⁶, quant à eux, ont observé une association inverse entre la valeur de β -carotène en conditions basales et chacune des mesures de la composition corporelle (IMC, pourcentage de graisse, masse grasse et masse maigre), mais exclusivement chez la femme âgée. Par contre, après une supplémentation en aliments riches en caroténoïdes durant 15 jours consécutifs, une corrélation inverse a été observée, avec la masse maigre uniquement, et point du tout chez les adultes plus jeunes. La dernière étude en lice, celle de Grolier et autres¹⁵⁷, fait part d'une association, toujours inverse, entre l'IMC, le pourcentage de graisse et la masse grasse, mais, cette fois, strictement avec le lycopène. Aux termes de ce qui précède, il est permis de croire que les échanges des caroténoïdes dans l'organisme ne se jouent non pas entre deux pool distincts, comme le voulait le modèle intuitif présenté au début de cette section, mais vraisemblablement entre

trois : la circulation, le compartiment grasseux et certains organes du compartiment maigre.

3. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES DE L'ÉTUDE

Le but principal de l'étude réside dans l'investigation de la valeur prédictive du poids corporel sur la concentration du β -carotène plasmatique des sujets âgés. Les travaux ont consisté à évaluer de façon exhaustive la condition anthropométrique et nutritionnelle d'une clientèle de personnes âgées à haut risque d'atteintes de malnutrition protéino-énergétique. Outre le poids corporel, ont été tout particulièrement évalués trois autres indicateurs anthropométriques intimement associés (IMC, pli cutané du triceps, circonférence brachiale), des protéines plasmatiques, les lipoprotéines du cholestérol, des indicateurs de l'activité thyroïdienne, des variables indépendantes de comportement en forte corrélation (usage du tabac et consommation d'alcool) et les ingestions de caroténoïdes provenant tant de la supplémentation que de l'alimentation.

Les objectifs sont les suivants :

1) Évaluer l'état nutritionnel des sujets :

- mesurer les apports alimentaires et les concentrations plasmatiques de cinq caroténoïdes spécifiques et établir leur association ;
- relever les mensurations anthropométriques des sujets et établir, selon des critères de classification adéquats, la distribution de ceux-ci et la proportion présentant un excès ou une insuffisance de poids ;

- déterminer le degré selon lequel le poids corporel des sujets investigués est associé aux autres mensurations anthropométriques ainsi qu'aux concentrations plasmatiques de paramètres d'évaluation de l'état nutritionnel.

2) *Évaluer le lien qui unit le poids corporel aux caroténoïdes plasmatiques :*

- évaluer l'association du poids corporel aux concentrations plasmatiques des caroténoïdes, corrigée de l'influence de déterminants connus ;
- dissocier la contribution du poids corporel et celles d'autres variables incluses dans une structure de causalité théorique et dégager les contributions non causales et les contributions indirectes des causales directes.

L'hypothèse avancée suppose que les concentrations plasmatiques des caroténoïdes reflèteront les apports alimentaires en ces substances. Le poids corporel, quant à lui, devrait se détacher comme un déterminant indépendant, inversement associé, de la concentration plasmatique du β -carotène. L'association statistique simple qui lie ces variables serait composée de relations causales directes et indirectes et de relations non causales, celles-ci étant simplement attribuables à des comportements de la vie courante mutuellement associés. Par ailleurs, on tend à croire que des altérations métaboliques devraient survenir parallèlement, voire conséquemment, à l'apparition d'états nutritionnels précaires, supportant du même coup la présomption de

l'existence d'autres voies d'explication possibles, plus complexes, s'interposant entre le poids corporel et la concentration de β -carotène.

4. MÉTHODOLOGIE

Ce chapitre résume les principaux rudiments méthodologiques sous-jacents au déroulement de l'étude et à la production des données. On y aborde les dimensions liées à l'échantillonnage, aux types de données recueillies, aux outils utilisés, ainsi qu'au traitement statistique.

4.1 Sujets à l'étude

Les sujets de 65 ans et plus vivant à domicile ou dans un milieu substitut ont été recrutés parmi les patients admis à l'Unité de courte durée gériatrique (UCDG) du Centre hospitalier Côte-des-Neiges, affilié à l'Université de Montréal. Les patients ayant pris des médicaments immunosuppresseurs ou ayant reçu une alimentation parentérale ou toute autre solution intraveineuse au cours de la semaine précédant l'étude, de même que ceux souffrant d'un cancer, d'une maladie du foie ou d'une dysthyroïdie non stabilisée ont été expressément exclus.

Un score de crédibilité a été enregistré par la diététiste qui a mené les entretiens diététiques, reflétant l'idée qu'elle se faisait des capacités du participant à comprendre les questions posées et à y répondre. Un petit nombre de sujets dont l'information a été considérée sujette à caution ont été exclus de l'étude et un petit nombre encore ont refusé d'y participer. L'information quant au nombre exact d'individus concernés par l'une et l'autre de ces situations n'est malheureusement pas

disponible. L'échantillon final comprend 145 volontaires, soit 92 femmes et 53 hommes. Toutes les procédures ont, à l'époque, reçu l'approbation d'un comité d'éthique de recherche légalement constitué et le consentement libre et éclairé de chaque participant a été obtenu. Il convient toutefois de garder à l'esprit que la présente étude secondaire a été réalisée en totalité à partir d'une banque de données anonymisée.

4.2 Données cliniques

Dans un premier temps, le médecin traitant a effectué auprès de chaque patient une anamnèse et un examen physique au cours desquels les informations pertinentes quant à son éligibilité ont été vérifiées. Un formulaire standardisé a également permis de recueillir diverses données, notamment l'âge, le sexe, les habitudes tabagiques et la consommation de médicaments.

4.3 Données alimentaires

Les apports alimentaires habituels et la prise de suppléments vitaminiques ont été comptabilisés lors d'un entretien directif mené par une diététiste professionnelle au moyen d'un questionnaire de fréquence alimentaire. Le questionnaire, obtenu de Willett et autres³⁸, puis traduit et légèrement adapté afin de tenir compte de l'alimentation des aînés québécois, liste environ 120 aliments familiers (**appendice I**). Ces derniers représentent les principales sources de caroténoïdes spécifiques, de

vitamine A préformée, de vitamine E, de gras, de protéines, d'énergie et d'alcool dans l'alimentation locale. Plusieurs études ont démontré que l'instrument en question et d'autres semblables produisent des résultats avec des indices de fidélité et de validité acceptables, autant chez les personnes âgées^{34,159,160} que chez des adultes plus jeunes^{15,38,79,80,158,161,162}.

On a demandé aux participants, ou à un proche intimement concerné par l'achat des aliments et la préparation des mets, d'évaluer la fréquence de consommation d'aliments courants ainsi que la quantité habituelle de chacun à l'aide d'ustensiles courants et de modèles de portion tridimensionnels utilisés au cours de l'enquête *Nutrition Canada*¹⁶³. L'information a été obtenue d'un proche dans environ 10 % des cas. D'une part, les données obtenues d'un substitut du participant, et tout particulièrement lorsqu'il s'est agit de son conjoint, arborent un niveau de reproductibilité jugé acceptable par les chercheurs qui se sont intéressés à la question¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. D'autre part, un examen de ces quelques cas indiquent qu'ils se répartissent uniformément entre les diverses catégories de poids (et d'IMC) pour un même sexe. Une éventuelle différence d'exactitude dans le recueil des données faite auprès du participant lui-même et celles fournies par son conjoint ne fera que minimiser les différences entre les groupes, avec pour résultat une sous-estimation de l'association véritable (par exemple diète-plasma).

La teneur nutritionnelle des apports alimentaires de chaque participant a été calculée au moyen d'un logiciel « maison » basé sur le *Fichier canadien des éléments nutritifs*¹⁶⁷ et la *USDA-NCI carotenoid food-composition database*^{64,65,67}.

4.4 Données anthropométriques

Le bilan anthropométrique de chaque sujet comprenait les mesures du poids, de la circonférence brachiale et du pli cutané du triceps ainsi que l'autodéclaration de la taille. Payette et autres¹⁶⁸ ont analysé les données de près d'un demi millier de participants à la *Canadian Study of Health and Aging*, démontrant la grande validité de la taille autodéclarée lorsqu'elle est comparée à la taille mesurée.

Chaque mesure a été répétée trois fois par un examinateur expérimenté et sa moyenne a servi aux analyses subséquentes. Le poids a été déterminé dans la matinée à l'hectogramme (0,1 kg) près à l'aide d'une balance à fléau standard. Lors de ces mesures, les volontaires portaient uniquement une blouse d'examen en coton et des sous-vêtements. La circonférence brachiale a été mesurée, conformément aux techniques recommandées, à l'aide d'un ruban rigide conçu à cette fin provenant des Laboratoires Ross et le pli cutané du triceps, à l'aide d'un adiposomètre de marque Lange (Cambridge Instruments)^{169,170}. L'IMC a ensuite été calculé comme le rapport du poids de l'individu, exprimé en kilogrammes, sur le carré de sa taille, exprimée en mètres.

Les valeurs anthropométriques ont été comparées à la distribution des percentiles des valeurs de référence pour les Canadiens de même âge et de même sexe^{169,170}. Les valeurs de l'IMC ont également été catégorisées selon l'échelle suivante : moins de 20, de 20 à 24, de 25 à 29, plus grand ou égal à 30 kg/m².

4.5 Données biochimiques

Les échantillons sanguins ont été prélevés chez le sujet à jeun le lendemain de l'admission, vers 8 heures. La procédure qui suit a été appliquée pour les prélèvements afin de réduire les erreurs de mesure préanalytiques^{171,172} : sujet en décubitus dorsal pendant au moins 30 minutes. ; sphygmomanomètre gonflé à une pression constante de 90 mm Hg sur le bras choisi ; ponction veineuse complétée en moins de deux minutes. Les spécimens destinés au dosage des caroténoïdes et de la vitamine A ont été prélevés dans des tubes Becton Dickinson (Vacutainer Systems Rutherford) contenant de l'héparine, puis recouverts de papier d'aluminium pour les protéger de la lumière et transportés sur glace au laboratoire. Par ailleurs, les spécimens destinés au dosage des paramètres thyroïdiens ont été prélevés dans des tubes renfermant de l'acide éthylène-diamine-tétracétique (EDTA). Le sang contenu dans ces derniers tubes a été centrifugé sans délai. Le plasma a ensuite été extrait, puis placé dans deux tubes ambrés distincts faits de polypropylène et conservés au congélateur à une température de -70 °C jusqu'au moment des analyses.

Du sang a également été collecté aux fins des analyses de routine faites le même jour, dont le cholestérol, les triglycérides, l'urée, la créatinine, la numération des lymphocytes, ainsi que les protéines viscérales les plus couramment utilisées dans le dépistage de la dénutrition protéino-énergétique : les protéines totales, l'albumine, la transthyrétine (*retinol-binding protein*, RBP), la préalbumine et le complément C₃. Le dosage des principaux constituants biochimiques a été réalisé au moyen d'un autoanalyseur RA-100 (Technicon Instruments), le cholestérol des LDL a été estimé par la formule de Friedewald¹⁷³ et les paramètres thyroïdiens par radioimmunoessai (*Ciba Corning MAGIC[®]-Medfield, Biodata[®]-Serono-Baker Diagnostics, Bio-Rad CoTube[®]-Hercules*). Les caroténoïdes ont été dosés simultanément par chromatographie liquide à haute performance, selon une méthode adaptée de Bieri¹⁷⁴. Leur dosage a été effectué au Laboratoire des cancers hormono-dépendants de l'Institut de recherches cliniques de Montréal. Les coefficients de variation intra-essais et interessais pour ces dernières analyses sont fournis à la **figure 4**. Le dosage des autres constituants a été effectué à l'Hôtel-Dieu de Montréal.

Caroténoïdes	C.V. intra-essais	C.V. interessais
α-Carotène	2,2	16,2
β-Carotène	2,1	5,3
Cryptoxanthine	4,8	6,3
Lutéine + zéaxanthine	6,2	6,6
Lycopène	2,2	6,8

FIGURE 4. Coefficients de variation (C.V.) intra-essais et interessais pour le dosage des caroténoïdes (en %).

Traitements statistiques

Des tests paramétriques (corrélation de Pearson, test t de Student) et non paramétriques (corrélation de Spearman, Mann-Whitney U test) ont été utilisés pour évaluer le degré d'association ou la différence entre des variables prises deux à deux. Des analyses de corrélation partielle ont également été effectuées afin de tenir compte de l'influence d'autres facteurs. Certaines variables introduites dans ces analyses ont préalablement subi une transformation pour normaliser leur distribution. Les traitements statistiques ont été faits séparément pour chaque sexe au moyen du progiciel SPSS[®] pour Windows[®], version 11.0.1. Le seuil de signification a été fixé à 0,05.

Nous avons récemment signalé au personnel de SPSS[®] l'existence d'un bogue dans cette version du progiciel de même que dans la précédente. L'anomalie concerne le calcul des degrés de liberté permettant de juger de la contribution des variables déjà introduites dans le modèle de régression linéaire multiple à l'étape du rejet d'une variable indépendante. Le personnel de SPSS[®] a reconnu le défaut en question.

« This is indeed a bug in the REGRESSION procedure. Fortunately, it had previously been reported in a slightly different guise (using METHOD=REMOVE rather than STEPWISE), filed, and has been fixed for SPSS 12. I've updated the bug filing to indicate these particular circumstances, and asked my staff member who wrote the AnswerNet solution documenting the behavior in the REMOVE scenario to either update that solution or add a new one detailing the current scenario. Thank you very much for bringing this to our attention* . »

* David Nichols, Principal Support Statistician and Manager of Statistical Support, SPSS, communication personnelle, 10 mai 2002.

Les calculs de chaque étape de la procédure hiérarchique sur les sorties d'ordinateur ont été examinés minutieusement afin d'évaluer l'impact de ce bogue sur les résultats et de s'assurer de leur validité.

Par ailleurs, un autre type d'analyse multivariée a été réalisé dans le but de dissocier la contribution du poids corporel et celles d'autres variables sur la concentration du β -carotène plasmatique, et de dégager les contributions non causales et les contributions indirectes des causales directes. Les bases mathématiques et statistiques de l'analyse de modélisation linéaire structurale du parcours de causalité étudié sont présentées à l'**appendice II**. Les coefficients ont été estimés au moyen du logiciel LISREL 7.13^{175,176}.

5. ARTICLE DE RECHERCHE

**RELATIONSHIP OF BODY WEIGHT, THYROID HORMONE, LDL-
CHOLESTEROL, DIET, AND LIFESTYLE VARIABLES TO PLASMA
 β -CAROTENE IN A COMMUNITY-DWELLING FRAIL ELDERLY
POPULATION**

Bernard S Leclerc

5.1 Abstract

Associations between dietary intakes, cigarette smoking habits, alcohol consumption, some anthropometric measures and concentration of plasma β -carotene, and other biochemical variables, were examined in 53 male and 92 female frail urban community free-living elderly subjects. Dietary intake of β -carotene, as assessed by a food frequency questionnaire, was significantly associated with plasma concentration. Standardized conventional multivariate regression coefficients indicated that alcohol intake ($\beta = -0.26$), body mass index (BMI) ($\beta = -0.23$), β -carotene intake ($\beta = 0.21$) and LDL-cholesterol ($\beta = 0.19$) were significant determinants of plasma β -carotene. Structural equation modeling partitioned the contribution of each variable in non-causal effect, and in direct and indirect effect on plasma β -carotene. A significant mutual association was observed between current smoking and alcohol habits (0.16), and an inverse association was found between cigarette smoking and dietary β -carotene intake (-0.19). The hypothesized direct causal effect of body weight on plasma β -carotene was noted in light of the significant path coefficient (-0.22) and it was much more important than its indirect effect mediated through LDL-cholesterol (0.02). Concomitant lower thyroid hormone and C₃ protein levels with lower BMI support alternate mechanisms to the volume of distribution hypothesis to explain the effect of body weight on variations in plasma β -carotene. We recommend conducting more detailed studies exploring individual characteristics and lifestyle factors into a path-analytic framework, which will reveal more information from the same set of data than any other statistical method.

Key words: β -carotene, body mass index, body weight, conceptual framework, determinants, elderly subjects, multivariate analysis, path analysis, structural equation modeling, LISREL.

5.2 Introduction

Body weight, diet, and smoking and alcohol habits represent major risk factors for several diseases. However, some dietary antioxidants such as carotenoids may play a protective role in the development of cancer¹ and of degenerative diseases associated with aging²⁻⁴. The amount of β -carotene in blood reflects recent dietary intakes⁵⁻⁷, in a complex relationship. Previous cross-sectional studies indicated that the effects of other variables tend to distort the magnitude of the diet-plasma correlation⁸⁻¹⁰. Using a standard multiple regression procedure, these studies have generally found consistent results in middle-aged adults. Interest in determinants of plasma β -carotene in the elderly population is more recent. Our previous investigation¹¹ and some others¹²⁻¹⁶ show, however, that the determinants in the elderly seem to be the same as those in younger adults. We know, for example, that the concentrations of plasma total carotenoids or β -carotene are positively associated with female gender, and with plasma total cholesterol or low-density lipoprotein (LDL) cholesterol. However, they are negatively related to cigarette smoking, alcohol consumption and body weight.

The interest in the aforementioned studies was primarily focused on the association between carotene intake and its equivalent in blood, as well as on the association of one or another of these factors and the occurrence of adverse outcomes. Partial correlation coefficients computed from stepwise multiple regression analysis has been useful to measure the strength of the relationship between variables two at a time after controlling for simultaneous confounding influences. Nevertheless, one might

also wish to assess whether such an effect is direct or mediated through other factors. Unfortunately this traditional statistical approach does not give any information about the collateral links. Hiddink *et al.*¹⁷ claimed that when a set of determinants are identified, the key question remains: what are their the causal pathways or mechanisms of action? In this second approach, a different analytical strategy is required. The choice of factors to be included in this new multivariate model would not be based purely on statistical associations as is the case for predictions and controls. It should be based on a predetermined conceptual framework¹⁸ describing the dynamic relationships among biological and lifestyle variables and resulting β -carotene concentration.

On the other hand, our understanding of the relation between body measurement and circulating β -carotene is either limited, intuitive, or conflicting, because body weight is a complex entity. It is not clear whether there is a true independent effect of body weight on the carotene concentration or if its strong association with other factors, could lead to confounding and hence, biased results. Wide ranges of body weight values, from leanness to obesity, assuredly include body composition differences, pre-existing morbidity and metabolic alterations secondary to malnutrition. Additionally, body weight may reflect tendencies of individuals to systematically under or over report their food intake, or may be jointly associated to lifestyle factors such as smoking and alcohol habits.

For both methodological and biological reasons, more information is needed, not only about the effect of body weight and other determinants on plasma β -carotene in elderly people, but also about the associations between these variables. An unpublished study was conducted circa 1990, in which anthropometric, biochemical, dietary and lifestyle variables were collected among fragile community-dwelling people over 65 years of age with loss of autonomy, provided us with the opportunity to focus on the interrelationship of body weight and plasma β -carotene using conventional multivariate regression, as well as a complementary linear structural relationships analysis (LISREL). The latter methodology has not previously been used in determining predictors of β -carotene concentration.

5.3 Methods

5.3.1 Subjects

Subjects were recruited at admission to the geriatric assessment unit (GAU) of an urban university hospital. This short-stay setting admits community-dwelling people over 65 years of age with loss of autonomy¹⁹. Subjects receiving immunosuppressants, intravenous solutions or parenteral alimentation during the preceding week, patients with cancer, liver diseases, untreated hypothyroidism and those who were institutionalized or ate a cafeteria diet were excluded. The sampling was limited to persons whose dietary information was judged reliable by the interviewer. This was based on an assessment of the participant's or surrogate's

ability to understand the questions posed and to respond properly. Very few individuals refused to participate. However, specific details on these subjects are unavailable. The final sample consisted of 92 women and 53 men. Informed consent was obtained following procedures in accordance with the ethical standards of the institutional committee on human experimentation.

Well-defined descriptive and prospective characteristics of the GAU population have been published elsewhere¹⁹. They are summarized below and clearly show the frailty of these elderly subjects. Briefly, according to the International Classification of Diseases (9th revision), the diagnosis which justified the admission reflects the heterogeneous nature of the participants: dementia (12.6 %), osteoarticular disorders (11.9 %), mental disorders excluding dementia and depression (11.3 %) and cerebrovascular diseases (8.8 %). However, regrouping the three main diagnoses retained at discharge reduces this difference: diseases of the circulatory system (45.9 %) including cerebrovascular problems (14.5 %), mental problems including dementia and depression (40.3 %), diseases of the osteoarticular system (22.6 %), diseases of the endocrine, nutritional, metabolic and immune systems (22.6 %), and respiratory ailments (18.2 %).

A baseline Folstein's Mini-Mental State Examination²⁰ revealed an average cognitive performance score of 24.1 ± 6.4 , where 14.6 % of subjects presented severe cognitive impairment (score of 17 or less) and 19.9 % presented possible cognitive impairment (score of 18 to 23). The average self-maintaining activities of daily living score²¹ was

10.5 ± 5.3, where 36.7 % of subjects were completely self-sufficient (score of 0 to 6), 40.5 % required slight help (7 to 12), 21.5 % required moderate help (13 to 23) and 1.3 % were totally dependent (24 to 30). On the other hand, the mean usual instrumental activities of daily living score²¹ was 14.9 ± 7.1, where 23.7 % of subjects were completely self-sufficient (score of 0 to 8), 36.5 % required help (9 to 16) and 39.7 % were totally dependent (17 to 24). Half of the participants lived by themselves. The number of categories of medication taken upon admission was 3.0 ± 1.9 (range: 0 to 10). In contrast to other reports, very few subjects reported regular use of vitamin or mineral supplements, and none of these contained carotenoids.

The average hospital stay was 23.8 ± 20.5 days, but 80 % were hospitalized for 30 days or less. Telephone follow-ups and a home visit 18 months after discharge provided data on the evolution of the subjects. A large number of them (41.7 %) were readmitted at hospital during the first year. Institutionalization rate at one year was 13.5 % and the one year mortality rate was 17.6 %. It was determined that only 50.4 % of survivors still lived at home. It was also established that their cognitive abilities and their functional status had significantly deteriorated. Furthermore, 40 % of the participants living at home were receiving no community services despite their apparent deterioration.

5.3.2 Clinical examination

Following an anamnesis and a physical examination, a standardized structured questionnaire was completed upon admission by the attending physician for all eligible participants as well as an individual close to them. This questionnaire included routinely used questions on demographic characteristics, medication use, lifestyle habits including tobacco and alcohol consumption, social network, medical history, functional and mental status, as well as other relevant details about the patient's situation prior to hospitalization.

5.3.3 Dietary assessment method

A trained dietitian interviewed subjects to obtain information on the average frequency and usual portion size with which certain foods were consumed over the previous month. A ruler, household utensils and portion-size models, designed for the Nutrition Canada National Survey²², were used by the interviewer to assist subjects in determining the amount of each food item. The interview was completed in ~45 minutes, occasionally in two segments. To obtain further information on recipes and product brand names, the interview was conducted, whenever possible, in the presence of the person responsible for food purchases and meal preparation. Dietary data was obtained solely from a household substitute respondent in about 10 % of the cases; these were mainly the subject's spouse. The proportion of surrogate respondents was similarly distributed throughout the sample distribution of body

weights, minimizing the risk of bias in the study of the association intake-plasma-body weight. Also, several studies^{23,24} suggested that highly comparable overall results can be obtained whether one interviews subjects directly or allows surrogate respondents to provide the information.

The history of supplemental vitamin A and carotenoid use initially collected by the attending physician was also cross-checked by the dietitian during the interview. The food frequency questionnaire (FFQ) developed by Willett *et al.*⁸ was slightly adapted to local food supplies and diet habits of Canadian elderly subjects. It is generally agreed that this tool provides valid and reproducible estimates of alcohol consumption, total energy and the most important nutrients and food groups, including carotenoid-rich vegetables and fruits, in the elderly^{15,25} as well as younger adults²⁶⁻²⁹. There is no firm evidence that long-term memory of diet is adversely affected during aging. On the contrary, an inherently more stable pattern of food purchases, meal preparation and eating habits in older subjects may minimize potential problems in the elderly person's ability to recall past dietary intakes²⁵.

The nutrient content of the subjects' intakes was computed from the Canadian Nutrient File³⁰, except for carotenoids. Accurate data obtained by separating and quantifying the specific β -carotenes were derived from the US Department of Agriculture - National Cancer Institute (USDA-NCI) carotenoid food-composition database³¹⁻³³.

Anthropometric measurements

Midarm circumference, triceps skinfold and body weight were measured by the same trained investigator using standard techniques³⁴. Height was self-reported. These estimates were shown to be valid when compared to direct measurements among a subset of 465 subjects participating in the longitudinal Canadian Study of Health and Aging³⁵. However, with regard to the hierarchy in measurement error of different nutritional anthropometric measures, weight has been reported as being most precise and skinfold less so³⁶. Body mass index (BMI) was calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared (kg/m^2).

For descriptive purposes, observed values were compared to percentile distributions of age- and gender-specific Canadian reference data³⁷ and categorized into the following intervals: 0 to 5th; 6 to 25th; 26 to 50th; 51 to 75th and 76 to 100th. Absolute BMI values were also categorized as follows: less than 20; 20 to 24; 25 to 29; greater than 29 kg/m^2 , for defining underweight, low-acceptable, high-acceptable and overweight.

5.3.4 Blood specimen collection and analytical procedures

Venous blood was obtained in evacuated tubes at 8 o'clock in the morning after admission, following an overnight fast. To avoid preanalytical errors in the circulating constituents^{38,39}, a rigorous protocol was adopted for collection: 1) supine

position for at least 30 min.; 2) standard cuff sphygmomanometer inflated to constant pressure of 90 mm Hg on the arm from which the specimen was taken; and 3) blood taken within a maximum of 2 min. Specimens for β -carotene were drawn in heparinized tubes protected from light and placed on ice, and specimens for thyroid determinations in EDTA tubes; both were centrifuged, plasma was removed, placed in separate amber tubes and frozen at -70°C until analysis. Simultaneously, blood was drawn for standard automated hematological and biochemical analyses, including common markers of protein-energy nutritional status, measured on the same day (RA-1000 autoanalyzer, Technicon Instruments, Tarrytown, NY). LDL-cholesterol was computed according to the Friedewald formula⁴⁰ and thyroid parameters were determined using radioimmunoassay kits (Ciba Corning MAGIC[®]-Medfield, MA, Biodata[®]-Serono-Baker Diagnostics, Allentown, PA, Bio-Rad CoTube[®]-Hercules, CA).

Determination of β -carotene was done using high-pressure liquid chromatography after a method adapted from Bieri *et al.*⁴¹. Instrumentation is composed by a 4.6 x 250 mm Supelco LC-18 column (5 μm particle size), a Wisp 712 automatic injector (Water, Milford, MA) and a Beckman 114M pump (Fullerton, CA). The system was completed with a Hitachi 100-40 detector fit out with an Altex flow cell (Berkeley, CA) connected to a Spectra physic SP4270 integrator. Elution was performed with an acetonitrile:dichloromethane:methanol mixture (70:20:10) at a flow rate of 1.7 mL/min. (pressure of 0.73 psi). Briefly, samples were prepared after the following procedure. The internal standard was prepared by adding 250 μL of ethanol

containing 75 pmol of echinenone to 250 μL of plasma. The mixture was vortexed to facilitate deproteinisation. Two mL of petroleum ether was added, the tube was vortexed for 1 min. and centrifuged for 10 min. to 1000 x g to separate the phases. The petroleum ether top layer was evaporated to dryness and the residue was redissolved in 200 μL of chloroform:eluent mixture (50:150). An aliquot of 40 μL was injected for chromatography and replicated two times to determine the distinct peak for β -carotene. All work in the laboratory was performed under golden yellow light to avoid degradation. Intra- and interassay coefficients of variation (%) were 2.1 vs 5.3.

5.3.5 Statistical analyses

Statistical analyses were performed separately for males and females with the SPSS[®] for Windows[®] release 11.0.1. Before analyses were done, variable distributions were examined for deviations from Gaussian normality, and square-root (of $x + 0.5$) or logarithmic transformation were applied to skewed distributions prior to formal analysis. However, summary statistics are reported in the original scale in the text and tables. Results were considered statistically significant if the observed level was no greater than 0.05. Values in the text are the mean \pm standard deviation (SD).

Relationships of plasma β -carotene to BMI and other variables were next evaluated by using two distinct multivariate approaches. First, Pearson product-moment correlation coefficients were computed to examine the crude body weight-plasma

β -carotene relationship, and partial coefficient were determined to adjust for the simultaneous effects of LDL-cholesterol, cigarette smoking, and dietary intakes of β -carotene, energy, alcohol and fat. Standardized partial regression coefficients were determined as indicators of the relative importance of each independent variable to the variation of β -carotene concentrations. In order to pay attention to potential problems from multicollinearity between preselected independent variables, stepwise multiple regression results were presented according to the proposal of Hauck and Miike⁴². Thus, two-tailed p -values are given at the start, with no variables in the model, and at each step, until no variables not in the model are eligible for entry and no variables in the model need to be removed. Considering that the expected direction of the relationship is known in advance and that a one-tailed significance is appropriate in such situations, the given p -value is divided by two.

Secondly, a path analysis was performed to specify the contribution and interrelationships of relative body weight, plasma LDL-cholesterol, cigarette smoking, alcohol and β -carotene intakes on plasma β -carotene concentration. Although other variables might constitute a more complex path-analytic framework of relationships than the one hypothesized here, we had carefully anchored our study's theoretical model on the basis of published research data and limited it to investigating only six variables because of the relatively small sample size. **Figure 5** depicts this structural equation model (SEM) and specifies the assumed causal relationships guiding this research. Each putative path is indicated by a one-way arrow which in turn is associated with a plus or minus sign indicating the direction of

the relationship. Moreover, the model is useful to extend the relative importance of the variables as predictors of plasma carotene and to divide this importance into both direct and indirect effects. In concrete terms, the model examines whether there are direct effects of cigarette smoking, x_1 , relative body weight, x_2 , alcohol consumption, x_3 , and β -carotene intake, x_4 , on plasma β -carotene, y_2 , and also indirect effects of the x_1 , x_2 , and x_3 , mediated through LDL-cholesterol, y_1 . The absence of an arrow indicates the hypothesis of no relationship between any two variables, whereas the two-way arrows between the x -variables indicate that these variables may be correlated without any assumed direct relationship. That the two y -variables are not perfectly explained by the others is respectively reflected by the error terms, ζ_1 , ζ_2 , in the equations. The estimates of the coefficients are obtained through a correlation matrix using PC-LISREL 7.13, a structural equation modeling program using familiar regression-type procedures, and providing maximum likelihood estimators and goodness-of-fit measures^{43,44}.

In testing the path-analytic model, goodness-of-fit measures are computed to see if the hypothesized model adequately fits the research data collected. A chi-square goodness-of-fit test is used to test the overall fit of the model to the data with *smaller* chi-square values indicating better fit of the data to the model. What one is doing when using the chi-square goodness-of-fit procedure is testing the hypothesized model against an alternate model or, when none are specified, the independence (null) model to see if the variables are arbitrarily correlated. The p -value reported in such a case is the probability level of chi-square, that is, the probability of obtaining a chi-

square value larger than the value actually obtained, given that the model is correct. Consequently, a *p*-value *greater* or equal than 0.05 or else 0.10 is usually sought and considered to indicate an adequate fit of the data to the model⁴⁵; that is chi-square is a “badness of fit” measure. Another fit measure used is the goodness-of-fit index (GFI). The chi-square distribution is affected by sample size; therefore, the GFI and the goodness-of-fit index adjusted by the degrees of freedom used in the analysis (AGFI) are generally considered to be better measures of goodness-of-fit⁴³. Unlike the chi-square test, the AGFI and the GFI are relatively robust over departures from normality⁴³. The GFI and the AGFI can vary between 0 and 1, with higher values indicating better fit of the model to the data under analysis. Goodness-of-fit measures that reveal a good fit are expected to be found in the 0.80 and above range⁴⁵. Lastly, the root-mean-square residual as a measure of residual variance and covariance is useful in helping to assess the fit of data to the model. A lower value indicates a better fit.

5.4 Results

5.4.1 Descriptive characteristics and simple correlations

Selected anthropometric measurements of men and women in each reference percentile interval is shown in **table 1**. Distribution by BMI categories according to accepted standards for elderly people is shown in **table 2**. Mean and SD of

anthropometric, biochemical and dietary variables, and of reported alcohol and smoking habits for the two genders separately are showed in **table 3**.

BMI was highly correlated ($p < 0.001$) with each other anthropometric measure in two sexes: midarm circumference ($r = 0.73$ and 0.72 respectively for males and females), triceps skinfold ($r = 0.66$ and 0.72) and body weight ($r = 0.87$ and 0.93). BMI were also correlated with some common markers of protein-energy nutritional status. In males, it was significantly associated with plasma complement C₃ ($r = 0.26$, $p = 0.03$) and creatinine ($r = 0.41$, $p = 0.001$); and in females with plasma complement C₃ ($r = 0.26$, $p = 0.007$), lymphocytes count ($r = -0.20$, $p = 0.03$), and both total ($r = 0.34$, $p = 0.001$), and free T₃ hormones ($r = 0.31$, $p = 0.001$).

TABLE 1

Anthropometric measurements by sex of the elderly participants into percentile intervals according to age- and gender-specific reference data*

Measurement	Percentile interval of males (<i>n</i> = 53)				
	≤ 5	6 - 25	26 - 50	51 - 75	≥ 76
	Underweight	Slim	Satisfactory	Heavy	Excessive
	%	%	%	%	%
Triceps skinfold	19.3	3.5	13.3	14.4	49.4
Midarm circumference	36.5	39.3	11.2	9.4	3.7
Body weight	16.3	29.8	34.1	8.2	11.6
Mean BMI [†]	18.0 ± 2.4	22.0 ± 1.8	24.0 ± 2.3	27.2 ± 2.6	33.0 ± 4.4
Measurement	Percentile interval of females (<i>n</i> = 92)				
	≤ 5	6 - 25	26 - 50	51 - 75	≥ 76
	Underweight	Slim	Satisfactory	Heavy	Excessive
	%	%	%	%	%
Triceps skinfold	21.1	23.1	9.6	10.2	36.1
Midarm circumference	38.2	38.7	10.4	5.9	6.7
Body weight	17.4	46.2	16.0	12.8	7.6
Mean BMI [†]	16.8 ± 2.7	21.5 ± 2.8	26.6 ± 2.3	28.8 ± 1.7	37.7 ± 8.5

*Reference percentiles from Nutrition Canada National Survey (and labels) (29,30); [†]Mean ± S.D. for percentile intervals of body weight.

TABLE 2

Body mass index by sex of the elderly participants into intervals according to accepted standards

Sex	Interval			
	Underweight	Low-acceptable	High-acceptable	Overweight
	< 20	20 - 24	25 - 29	> 29
	%	%	%	%
Male (<i>n</i> = 53)	16.9	52.8	19.8	10.4
Female (<i>n</i> = 92)	26.8	31.0	29.5	12.8

TABLE 3
Descriptive data of the elderly participants (mean \pm S.D.)

Measurement	Male (n = 53)	Female (n = 92)
Age (y)	79.92 \pm 7.72	80.41 \pm 6.85
Body weight (kg)	63.55 \pm 12.34	54.81 \pm 14.04
Triceps skinfold (mm)	14.14 \pm 7.03	21.18 \pm 10.78
Midarm circumference (cm)	25.09 \pm 3.42	24.98 \pm 5.00
BMI (kg/m ²)	23.75 \pm 4.88	23.66 \pm 6.41
Complement C ₃ (g/L)	1.22 \pm 0.30	1.28 \pm 0.32
Prealbumin (g/L)	0.24 \pm 0.08	0.27 \pm 0.17
Retinol-binding protein (g/L)	0.04 \pm 0.02	0.04 \pm 0.02
Total proteins (g/L)	64.70 \pm 6.60	65.20 \pm 5.80
Albumin (g/L)	38.40 \pm 4.20	39.10 \pm 4.30
Creatinine (μ mol/L)	114.04 \pm 56.58	93.70 \pm 43.22
Lymphocyte count (10 ⁹ /L)	1.55 \pm 0.59	2.78 \pm 8.18
Total cholesterol (mmol/L)	4.71 \pm 1.21	5.46 \pm .18
LDL-cholesterol (mmol/L)	2.94 \pm 1.02	3.47 \pm 1.05
β -carotene (pmol/mL)	171.38 \pm 136.82	173.74 \pm 101.94
Total Thyroxine (T ₄) (nmol/L)	90.96 \pm 15.63	93.61 \pm 17.13
Total Triiodothyronine (T ₃) (nmol/L)	1.41 \pm 0.30	1.51 \pm 0.28
Free T ₄ (pmol/L)	29.79 \pm 4.51	30.06 \pm 4.26
Free T ₃ (pmol/L)	6.34 \pm 1.19	6.70 \pm 1.13
Reverse T ₃ (ng/L)	218.86 \pm 105.84	207.41 \pm 87.09
β -carotene intake (μ g/d)	6823.43 \pm 5409.13	5823.22 \pm 4469.03
Fat intake (g/d)	75.51 \pm 34.21	62.73 \pm 31.24
Protein intake (g/d)	70.62 \pm 25.56	60.75 \pm 29.33
Energy intake (kcal/d)	2033.80 \pm 717.56	1691.77 \pm 718.62
Alcohol intake (g/d)	20.47 \pm 40.37	6.32 \pm 9.58
Current cigarette smokers (%)	18.9	25.8
Cigarettes/day of smokers	13.46 \pm 17.38	10.73 \pm 8.89

5.4.2 Standard multiple regression analysis

Regression analysis of the relationship between β -carotene and BMI is presented in **table 4** for females. Alcohol consumption, LDL-cholesterol, BMI and β -carotene intake show statistically significant simple relationships with plasma β -carotene. With respect to standardized coefficients (β) of multivariate regression, alcohol intake is the most important predictor of plasma β -carotene ($\beta = -0.26$), and BMI ($\beta = -0.23$) explains as great a variation in the dependent variable as the other two variables: β -carotene intake ($\beta = 0.21$) and LDL-cholesterol ($\beta = 0.19$). In males, the regression ($R = 0.51$, $p = 0.0006$) relates plasma β -carotene only to LDL-cholesterol ($\beta = 0.22$) and β -carotene intake ($\beta = 0.41$), and not at all to BMI ($\beta = 0.10$, $p = 0.45$). Since no relationship between BMI and β -carotene was observed in male subjects, subsequent statistical investigations were performed only on females.

TABLE 4
Determinants of β -carotene plasma concentration in females

Variable	<i>p</i> -value and variable selected at each step					Regression results		
						coefficient	Pearson	Partial
	1	2	3	4	5	(β)	<i>r</i>	<i>r</i>
β -carotene intake	0.1020	0.0688	[0.0444]	0.0444	0.0318	0.2129	0.1732	0.2300
BMI*	0.0790	[0.0657]	0.0657	0.0424	0.0239	-0.2253	-0.1856	-0.2416
LDL-cholesterol	0.0400	0.1483	0.0902	[0.0631]	0.0631	0.1900	0.2167	0.1997
Cigarette smoking	0.1420	0.2829	0.2875	0.4883	0.7604			
Alcohol intake		0.004	0.0036	0.0024	0.0108	-0.2610	-0.2993	-0.2716
	[0.0041]							
Fat intake	0.3080	0.4552	0.6792	0.5196	0.4356			
Energy intake	0.1330	0.3851	0.5872	0.3187	0.2423			
Multiple <i>R</i>		0.2994	0.3528	0.4058	0.4450			
<i>p</i>		0.0041	0.0030	0.0014	0.0008			

Selection criteria: *p* of F-to-enter < 0.10; *p* of F-to-remove > 0.15.

*Body mass index. Absolute BMI and body weight values are strongly correlated one with another ($r = 0.93$). Consequently, regression analysis results using either of the variables are very similar.

The brackets show the variable selected for entry at each step.

5.4.3 Path analysis

Evaluation of the furnished model, as judged by means of the measures of overall fit previously described, indicates good fit: chi-square with 1 degree of freedom = 1.03, $p = 0.311$; GFI = 0.996; AGFI = 0.930; and root-mean-square = 0.043. In addition, inspection of the straight line in Q-plot of the normalized residuals and of the slope of this line effectively confirm the goodness of fit. The squared multiple correlation for β -carotene is 0.205 and the coefficient of determination equation for all structural equations jointly is 0.251.

The results of the estimated parameters are given in **figure 5**, where the path coefficients are generally interpreted as the same as partial regression coefficients when performing regression analysis. That is, they indicate the relative contribution in predicting a criterion after controlling for or removing the effects of the other predictor variables in the model. The t values are used to test whether the true parameters are zero and, as a rule, the parameter estimates are judged to be

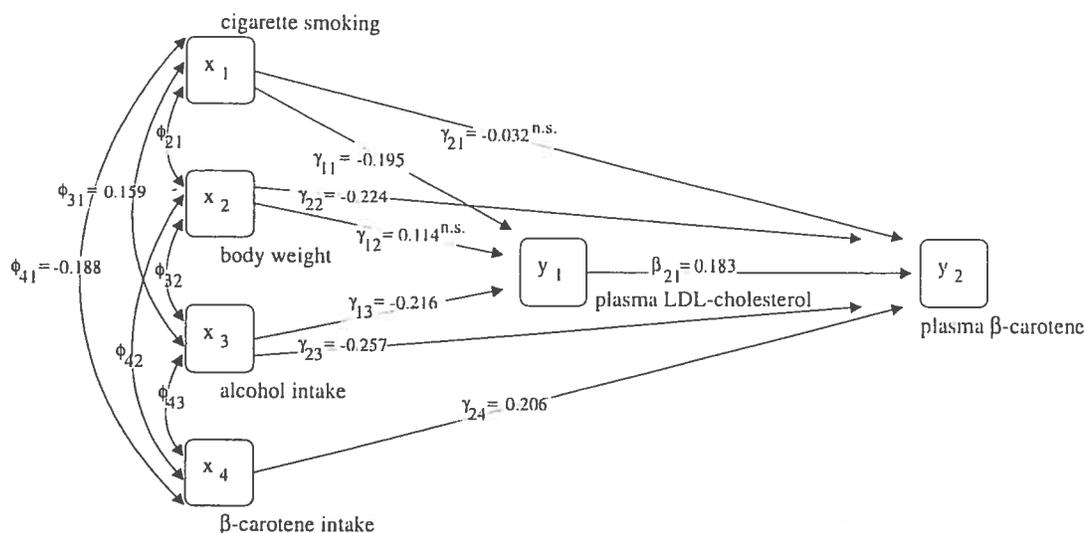


FIGURE 5. Structural causal model and path coefficient estimates to explain β -carotene concentration by biological, lifestyle and body weight influences. Each putative causal relationships is indicated by a one-way arrow, the associated plus or minus sign indicates the direction of the relationship. Two-way arrows between the x -variables indicate that these variables may be correlated without any assumed causal relationship. n.s.: no significant; ϕ_{ij} , γ_{ij} , β_{ij} : unknown path coefficients to be estimated; ϕ_{21} , ϕ_{42} , ϕ_{32} , ϕ_{43} = no significant. Body weight and BMI are strongly correlated one with another (0.93). Consequently, path analysis results using either of the variables are very similar.

significantly different from zero if the corresponding critical ratio (estimate / standard error) is greater than 1.96 in magnitude. It is obvious from **figure 5** that there are both significant direct and indirect effects on the β -carotene variable. Notably, β -carotene intake and LDL-cholesterol show direct positive effects, whereas the direct effect of BMI and alcohol consumption inversely affect plasma carotene. Cigarette smoking and alcohol consumption are significantly associated lifestyle behaviors inversely affecting LDL-cholesterol, which in turn positively affect plasma carotene. On the other hand, cigarette smoking is negatively associated with β -carotene intake.

Alcohol is the variable in the model that most affects plasma carotene (total effects = -0.297) and its direct effect (-0.257) widely surpasses its indirect effect (-0.04). The indirect effect of BMI mediated through its effect on LDL-cholesterol is also trivial (0.021) when compared to its total effect (-0.203). Lastly, significant t values for the error terms, the ζ_i , and the large size of these ($\zeta_1 = 0.889$, $\zeta_2 = 0.801$) as judged relative to the size of the other coefficients, clearly indicate that the endogenous variables may not be perfectly predicted by the variables from the structural equations alone.

5.5 Discussion

Because of the potential beneficial effects of β -carotene on health and the ever increasing demographic proportion of the elderly in the population, a better understanding of determinants and physiological factors regulating carotenoids is desirable in this age group. Our study was undertaken to focus on the relationships among relative body weight, biochemical and lifestyle variables and plasma β -carotene in a vulnerable elderly population, with a special interest in examining the protein-energy nutritional meaning of the body weight. The few surveys of free-living elderly subjects that have been conducted have shown association between the degree of illness and of dependency in activities of daily living with poor dietary, anthropometric and biochemical indices of nutritional status^{46,47}. Given these considerations, it seemed that a study of community-living elderly people seeking medical care related to loss of functional autonomy would demonstrate enough

variability in body weight and associated biological variables to demonstrate interrelationships with plasma β -carotene.

Moreover, malnutrition has traditionally been measured on the basis of tissue deficit (undernutrition) and fat excess (overweight and obesity)^{36,48,49}. Measures of triceps skinfold thickness, midarm circumference, and body weight are considered useful indicators of long-term protein-energy status. Of these, BMI remains (for biological and practical reasons) the standard most in use in both clinical and epidemiological studies. Although any choice of cutoff points to define adequate and inadequate states rests on empiricism or assumptions of normality, an observed measurement value that falls below, or rises above, the extremes of a reference percentile distribution of healthy well-nourished noninstitutionalized people having similar characteristics (sex, age, and race) is routinely considered by many to be indicative of past and/or present malnutrition³⁷. In addition to its descriptive use to categorize people in terms of leanness and fatness, BMI can also be regarded as a health risk factor because morbidity and mortality progressively increases as BMI values tend towards the lowest and the highest values⁵⁰⁻⁵².

The investigation of this frail urban free-living elderly group reveals a wide dispersion of all measured anthropometric values, at the same time as a substantial prevalence of malnutrition states. Notably, in terms of weight classification according to accepted BMI criteria, 27.3 % and 39.6 % of male and female participants respectively are at high risk of health problems because of inadequate body weight.

Whereas 10.4 % of the men and 12.8 % of the women had excessive weight, inadequate body weights appear more marked in the spectrum of tissue deficit: 16.9 % of the men and 26.8 % of the women are underweight.

The results presented here support the view that the problems related to protein-energy undernutrition now exist together with the problem of weight excess in urban frail elderly residents. Comparing the BMI data between our sample and that of a large Québec survey⁵³ of the same age group from 1992 and 1993 (maintaining the same cut-off points: < 20 et ≥ 27) we observe that the proportion of underweight subjects is higher among GAU patients, both for males (17 % versus 7 %) and females (27 % versus 11 %). Furthermore, a similar proportion of overweight subjects was noted in males (26 % versus 28 %) and females (29 % versus 30 %). Since the intent of our study was to examine the association between body weight and plasma β -carotene rather than the prevalence and outcome of inadequate states, it is noteworthy that **table 1** and **2** are only shown in order to describe the study sample which will be the basis of subsequent multivariate statistical analyses. Body weight measurements are included in these analyses as continuous variables. In this way, the protein-energy nutritional status is more accurately considered as a continuum showing adequate health between two extremes of severe impairment.

Our results support the findings of previous multiple regression analyses in different age groups^{5-7,11-16}. Lower concentrations of plasma β -carotene are generally associated with lower β -carotene intake, lower LDL-cholesterol, greater alcohol and

cigarette consumption, and higher body weight. However, most of the earlier studies, which were not designed to clarify relationships between body weight variables and β -carotene but rather to control for their confounding effects, have excluded individuals from particular weight categories or investigated them within normal ranges of body weight. Nevertheless, it seems from these studies that a relatively small variability in BMI is necessary to find a significant association between this variable and plasma β -carotene. In spite of that, the exclusion of people with marked leanness and fatness results in the overcontrol of intervening variables in the causal pathway between body composition or protein-energy nutritional status, and plasma β -carotene. In addition, little attention has been directed at sex differences in body weight-plasma β -carotene relationships, other than inclusion of sex as a control variable.

We found a significant inverse association, only in females, between BMI and plasma β -carotene in a sample where no attempt was made to initially exclude subjects on the basis of body weight criteria. While this analysis cannot explain why the body weight-plasma β -carotene association differs between genders, results found in either simple ($r = -0.19$, $p < 0.05$) or multivariate analyses adjusted for other confounding variables corroborated our previous observation drawn from long-term care facility elderly patients^{11,54}.

Cantin and colleagues^{55,56} had already compared the association of different anthropometric measurements among post-menopausal women with newly diagnosed

metastatic breast cancer to β -carotene and total carotenoids. An inverse relationship was found between the baseline weight, expressed as percent of ideal body weight or as BMI, and self-reported weight loss during the preceding six months. The results showed that the plasma carotenoids diminish proportionally to the increase of the weight loss ($r = -0.56$). Other investigators⁵⁷ have examined chronic β -carotene supplementation in healthy subjects (median age 64 y) and have revealed some very interesting facts. In simple correlation analyses, women, leaner subjects, and those with higher baseline β -carotene concentration had larger increases in plasma β -carotene concentration, whereas in multivariate analyses including all three variables, only baseline plasma β -carotene concentration was significant. But removing the baseline β -carotene level from the multivariate model, female gender and lower BMI were now significantly associated with a higher response in plasma β -carotene concentration. This observation suggests a similarity in the amount of variance explained by the baseline plasma β -carotene variable and by the sex-BMI block of variables. The authors point out that women must exhibit lower amounts of the intestinal mucosal enzyme dioxygenase that converts β -carotene to retinol, thereby an increased quantity of intact carotene would be found circulating in plasma. Several others have confirmed that steady-state plasma β -carotene concentration⁵⁸⁻⁶⁰ as well as plasma β -carotene response^{61,62} to long-term supplementation are related inversely to BMI. The plasma response also appeared inversely related to body fat when estimated by more sophisticated methods in older adults^{63,64}, but conflicting data are reported^{62,65-67}.

Investigators rely heavily on conventional multivariate regressions to analyze such complex data as plasma β -carotene, cigarette smoking, body weight, alcohol and nutrient consumptions, whether from experimental or non-experimental sources. While they may yield valuable information, oftentimes resulting observations are simply explained *a posteriori*. Consequently, the explanatory biological model is contingent on significant statistical associations observed⁶⁸ and is inherently weak, because in this way, the associations between the explanatory variables and their direct and indirect effects on plasma β -carotene are not taken into account^{17,18}.

Structural equation modeling, also referred in methodological terms as path analysis, offers an attractive alternative tool to specify and test rather complex hypothesized causal linkages among independent and dependent variables. In this light, SEM merely represents a somewhat more powerful method for doing precisely what has traditionally been done in more conventional approaches to causal questions. The method is more powerful in the sense that a researcher can get more information from the same set of data than from any other statistical method⁶⁹. Another, and perhaps the strongest merit in the SEM method is that it permits an unambiguous causal theory which motivates the statistical test can to be explicitly specified⁶⁹.

Our results of SEM are consistent with several earlier research findings and extend some of these. However, full comparison remains limited by differences in research design. In the earlier studies, relationships of plasma β -carotene with other variables have been studied separately. Our results revealed a particular set of relationships

between the individual characteristics and lifestyle variables. A significant association between current smoking habits and alcohol consumption was observed, as it has been reported by others⁷⁰⁻⁷², but contrary to what was expected and hypothesized^{73,74}, both variables were lacking mutual association with BMI in these elderly participants. Analysis also revealed that smoking behavior is adversely associated with β -carotene intake: with a greater number of cigarettes smoked daily, the intake of carotenoid lessens. Associations of this kind, already reported by others⁷⁵⁻⁷⁹, are strong enough to exert a confounding or modifying effect in studies on diet and diseases. Therefore, this research supports the need to draw special attention to the importance of considering these factors.

Jarvinen *et al.*⁷⁷ and Brady *et al.*⁷⁵ had already confirmed that BMI was not an important determinant in the intake of antioxidant vitamins, including carotenoids, even though others⁷³ have found that daily vegetable consumption was inversely associated with obesity. In addition, alcohol consumption has been found to only slightly influence daily nutrient intakes. In fact, differences in nutrient intake between abstainers, light, and moderate drinkers were small, although the intake of many foods varied with alcohol consumption. Daily alcohol intake had a much smaller association with BMI than less frequent use, independent of the total consumption^{74,80}. The mean daily alcohol intake of our elderly consumers compares relatively well with estimates for Boston-area women as assessed by the same FFQ²⁸. Interestingly, we note that alcohol consumption in the moderate intake range is the

one variable in the model that most affects plasma β -carotene, through total and by direct effects. The overall alcohol effect is in agreement with other studies^{9,13,81}.

Our results indicate that cigarette smoking is a lifestyle factor that is not a consistent predictor of plasma β -carotene. We failed to observe a direct effect of cigarette use on plasma β -carotene as expected and hypothesized, although it was shown that it could be of indirect influence by a path through LDL-cholesterol. However, because β -carotene is primarily transported in the plasma in LDL fractions, the causal relationship observed is clearly recognized. Acute increases unlikely to be accounted for by dietary changes were seen to appear in β -carotene content circulating in LDL, and more marginally in total plasma β -carotene and LDL-cholesterol (significant only after one-tailed conversion of author's reported two-tailed p -values), within days of smoking cessation⁸². Despite the fact that it is thought to be probable that the improvements in β -carotene constituents will persist and may even be accentuated in the long-term cigarette withdrawal, further studies are warranted to determine if these findings hold true in larger groups of subjects than in the only nine investigated.

Our statistical approach consistently showed the hypothesized direct causal effect of BMI on plasma β -carotene, and made it clear that this effect is not mediated through its effect on LDL-cholesterol. In addition, one may see that this body weight effect is as great as that of the direct effects of LDL-cholesterol, and alcohol and β -carotene intakes as judged relative to the size of their coefficients. Although BMI is generally

believed to be strongly associated with LDL-cholesterol in elderly free-living people⁸³, as well as younger adults⁸⁴, and our data also tend to show this, the path coefficient did not attain statistical significance.

There were a number of limitations to this path analysis study that should be noted. The interpretation of our findings is constrained by the heterogeneity of diseases in the sampled elderly subjects, by the error in the measurement of certain confounders, by the hidden meaning of the single body measurement, by the cross-sectional nature of the study and by the small sample size. A disadvantage associated with a hospital sample is that it implicates the heterogeneous diseases and related metabolic issues. This could lead to higher variance in the biochemical variables and could result in observed associations actually much weaker than true associations. Our statistical model does not prove the validity of the causal pathways. It only permits the analysis of complex processes in a statistically sound manner enabling quantification of the strength of causal relationships assumed to operate among the variables *in vivo*. As other unexplained models may fit the data as well or better, our accepted model is only a not-disconfirmed model. The proportion explained by the disturbance term is 64 % which is reflected by the corresponding path coefficient (ζ_3), that is to say $(0.80)^2$. The explanatory power of the model is fairly small, which may be due to the nature of the variables and to more dominant unrecognized factors, rather than the inadequacy of the model.

While obvious lifestyle confounding factors, and the LDL-cholesterol concentration known to vary with them were taken into account in our analysis, it is unlikely that they completely address the potential effects of body weight on plasma β -carotene. For example, Marshall and Hastrup⁹⁴ demonstrated six years ago that modest error in the measurement of powerful confounders, such as smoking, and alcohol and β -carotene intake, results in diminished ability to control for them by post hoc statistical procedures. This could produce a combination of dilution of the true effects and appearance of effect for correlated variables that have absolutely no bearing. As well, we did not control for many variables that are intermediate in the causal pathway between body weight and plasma β -carotene. It is not, in this case, the BMI variable itself that interest us, but how it represents undernutrition, overweight and specific associated metabolic issues. This immediately raises the problem that this a simple anthropometric measurement may be acting as a proxy for any one of a number of different factors that could influence it, or be influenced by it. Thus, in our model, a part of the effect of BMI on plasma β -carotene is qualified *direct* because these factors are not considered. Strictly speaking, the body weight effect will never be direct (maybe with the exception of the use of BMI as a surrogate measure of body fatness, but it is a relatively inaccurate measure of adiposity⁶²) but always mediated by other variables through a series of paths. In this context, the magnitude of the path coefficient of this stated direct effect of BMI on plasma β -carotene ($\gamma_{21} = -0.224$) represents the global effect of unrecognized intermediate ways that could be positively as well as negatively influenced.

The mechanism resulting in the inverse direct effect of body weight on plasma β -carotene concentration is implicitly believed to operate partly through the shift in body pools⁶². This is the volume of distribution hypothesis which is expressed as follows. First, subjects with a higher body weight have a higher body-fat composition and thus might have a potential for deposition of this fat-soluble compound in tissues during times of excess consumption. On the other hand, subjects with lower body weight have very little body fat for storage, and might keep more β -carotene in the blood compartment. Observations of lower plasma β -carotene levels in obese and overweight compared to non-obese adults^{85,86} and higher levels in anorexia nervosa subjects⁸⁷⁻⁸⁹ support this hypothesis. Next, one can presume a release of β -carotene from adipose tissue during metabolic processes accompanying fasting. Nevertheless, the extent to which the stored carotenoid content can be released in the blood still needs to be studied. For example, a significant lipolysis resulting from a 17 hour fast did not perceptibly increase plasma β -carotene in human subjects⁹⁰.

There is little information available about the rate of accumulation of β -carotene in tissues. Although the β -carotene content from various tissues can take part in its turnover, it is assumed that exchanges occur between plasma and adipose tissue. With its relatively high mass, despite lower carotenoid concentration compared with other tissues, adipose tissue mathematically represents a large storage site⁶⁷. Kardinaal *et al*⁹¹. have shown that absorbed dietary and supplemental β -carotene intake were eventually found in blood taken up by adipose tissue. In their study, partial correlation ($r = 0.20$) was observed between adipose tissue and intake as assessed by

FFQ, while the correlation of adipose tissue carotene with plasma concentration were higher ($r = 0.56$). Adipose tissue β -carotene was shown to respond by a sixfold increase after six months' supplementation.

Recent data indicate that the carotenoid content of several other tissues can participate in the exchanges between the body pools⁶². Some studies have investigated body composition of healthy subjects, as measured by more sophisticated methods, and changes in plasma carotenoid in response to depletion or supplementation⁶²⁻⁶⁴. Among them, Zhu *et al.*⁶² found that baseline plasma β -carotene concentration and plasma response to supplementation were significantly and negatively correlated with BMI and fat-free mass among elderly men, but not with fat mass. This suggest an important and active role for non-adipose tissues, such as the liver, kidneys and adrenal glands exhibiting highest carotenoid concentrations, in the disposition of newly absorbed β -carotene during the non-steady state conditions that prevail following supplementation or large fluctuations in carotenoid intakes. The work of Rock *et al.*⁹² supports this role by studying the rate of decline in plasma β -carotene. This indicates a biphasic elimination curve, suggestive of two body pools with different turnover rates.

In addition to the reservoir hypothesis, an alternate mechanism has also been suggested to operate through β metabolic alterations associated with underweight. Curran-Celentano *et al.*⁸⁷ investigated the three most prevalent carotenoids and thyroid hormone status in anorexia nervosa female subjects. They found that

hypercarotenemia was the result of an increase in the β -carotene fraction. Although the subjects were all euthyroid by normal laboratory limits, significantly concomitant lower T_3 concentration was reported with the severity of hypercarotenemia. These authors have suggested that the hypercarotenemia in anorexia nervosa could be explained as a result of a decreased conversion of β -carotene to vitamin A either at the intestinal and hepatic sites, notably by an effect of the β -carotene 15,15' dioxygenase activity suspected to be sensitive to the thyroidal hormones. This decreased conversion may be secondary to a low vitamin A utilization resulting in less tissue needs.

One interesting similarity that we observed is that all our body weight measures ($r = \sim 0.36$) as well as the skinfold thickness ($r = \sim 0.34$) and the midarm circumference ($r = \sim 0.25$) values showed highly significant simple correlation ($p = \sim 0.001$) with both total and free thyroid hormones. In addition, according to biochemical results, we note a strikingly similar pattern in our study with the anorexia nervosa profile. Indeed, significant association appears between BMI and plasma complement C_3 , total and free T_3 with a lower mean in the leanest direction, and with a higher plasma β -carotene in these very frailer elderly subjects.

The muscle mass supplies substrates for liver protein synthesis and gluconeogenesis. Low muscle mass is likely to be associated with low serum concentration of high-turnover proteins, such as complement components and prealbumin⁵⁴. Consequently, they are routinely used as biochemical markers of nutritional-energy undernutrition. It

is well documented that a reduction in the concentration of the third complement component occurs in anorexia nervosa⁹³, as well as in emaciated elderly subjects⁵⁴. However, we failed to observe a significant association with plasma prealbumin. The observed preservation of plasma albumin that does not respond to changes in energy is unlike the high-turnover proteins and suggests that elderly subjects from the leanest BMI category were affected by a marasmic undernutrition. Concomitant plasma thyroid hormone and protein alterations emphasize the hypothesis of alternate mechanisms simultaneously operating to explain the variations in plasma β -carotene.

Finally, the analysis was limited by the static point of view of the causal pathways and a lack of information on whether the body weight was stable or not prior to collection of weight data. A path-analytic design incorporating pre-post measures would be useful in further studies of the problem under investigation, in that it would allow for testing a sequence of antecedent variables leading to intervening biological measures that, in turn, could affect plasma β -carotene in either body weight recovery or body weight loss. Our hypothetical construct of the SEM is without doubt a gross simplification of a complicated issue. Nevertheless, presuming that both sample-size and data-quality requirements are met, and provided that the major hypothetical constructs are plausible, we think that this analysis may provide a basis for more detailed research within a path-analytic framework designed to explore the mechanisms behind the associations reported here.

5.6 Conclusion

Alcohol consumption, relative body weight, β -carotene intake and LDL-cholesterol appeared to be independent determinants of plasma β -carotene among elderly female patients presenting a wide range of protein-energy nutritional states. Determinants acted upon β -carotene plasma concentration in various ways, having direct and indirect causal effects, and by being correlated with other determinants of plasma β -carotene without any assumed direct relationships between them. The observed correlations between cigarette smoking and alcohol intake, and between cigarette smoking and β -carotene intake, could be attributable to associated lifestyle behaviors. The clinical importance of our observations cannot be fully understood until further experimental research can be completed.

5.7 Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge the contribution of the staff of the Institut universitaire de gériatrie de Montréal who made available the database for the present secondary studies, as well as all who participated in the dietary data collections, blood collections and assays. A special appreciation to Guylaine Gevry, Pangala V. Bhat, and D^r André Lacroix for the carotenoid assays, and Bruce C. Bezeau and Bryna Shatenstein for manuscript revision.

5.8 References

1. Institute of Medicine, National Academy of Sciences, Food and Nutrition Board. *Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids*. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
2. van Poppel G. Epidemiological evidence for beta-carotene in prevention of cancer and cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:S57-61.
3. Berr C. Cognitive impairment and oxidative stress in the elderly: results of epidemiological studies. *Biofactors* 2000;13:205-9.
4. Mares-Perlman JA, Millen AE, Ficek TL, Hankinson SE. The body of evidence to support a protective role for lutein and zeaxanthin in delaying chronic disease. Overview. *J Nutr* 2002;132:S518-524.
5. Michaud DS, Giovannucci EL, Ascherio A, Rimm EB, Forman MR, Sampson L, Willett WC. Associations of plasma carotenoid concentrations and dietary intake of specific carotenoids in a sample of two prospective cohort studies using a new carotenoid database. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1998;7:283-90.
6. Scott KJ, Thurnham DI, Hart DJ, Bingham SA, Day K. The correlation between the intake of lutein, lycopene and beta carotene from vegetables and fruits, and blood plasma concentrations in a group of women aged 50-65 years in the UK. *Br J Nutr* 1996;75:409-18.
7. Record IR, Dreosti IE, McInerney JK. Changes in plasma antioxidant status following consumption of diets high or low in fruit and vegetables or following

- dietary supplementation with an antioxidant mixture. *Br J Nutr* 2001;85:459-64.
8. Willett WC, Stampfer MJ, Underwood BA, Speizer FE, Rosner B, Hennekens CH. Validation of a dietary questionnaire with plasma carotenoid and alpha-tocopherol levels. *Am J Clin Nutr* 1983;38:631-9.
 9. Stryker WS, Kaplan LA, Stein EA, Stampfer MJ, Sober A, Willett WC. The relation of diet, cigarette smoking and alcohol consumption to plasma beta-carotenes and alpha-tocopherol levels. *Am J Epidemiol* 1988;127:283-96.
 10. Nierenberg DW, Stukel TA, Baron JA, Dain BJ, Greenberg ER, and the Skin Cancer Prevention Study Group. Determinants of plasma levels of beta-carotene and retinol. *Am J Epidemiol* 1989;130:511-21.
 11. Kergoat MJ, Leclerc BS, PetitClerc C, Imbach A. Determinants of total serum carotene concentrations in institutionalized elderly. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:430-6.
 12. Herbeth B, Chavance M, Musse N, Mejean L, Vernhes G. Dietary intake and other determinants of blood vitamins in an elderly population. *Eur J Clin Nutr* 1989;43:175-86.
 13. Vogel S, Contois JH, Tucker KL, Wilson PW, Schaefer EJ, Lammi-Keefe CJ. Plasma retinol and plasma and lipoprotein tocopherol and carotenoid concentrations in healthy elderly participants of the Framingham Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1997;66:950-8.

14. Carroll YL, Corridan BM, Morrissey PA. Carotenoids in young and elderly healthy humans: dietary intakes, biochemical status and diet-plasma relationships. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:644-53.
15. Tucker KL, Chen H, Vogel S, Wilson PW, Schaefer EJ, Lammi-Keefe CJ. Carotenoid intakes, assessed by dietary questionnaire, are associated with plasma carotenoid concentrations in an elderly population. *J Nutr* 1999;129:438-45.
16. Grievink L, de Waart FG, Schouten EG, Kok FJ. Serum carotenoids, alpha-tocopherol, and lung function among Dutch elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:790-5.
17. Hiddink GJ, Hautvast JG, van Woerkum CM, Fieren CJ, van 't Hof MA. Nutrition guidance by primary-care physicians: LISREL analysis improves understanding. *Prev Med* 1997;26:29-36.
18. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol* 1997;26:224-7.
19. Kergoat MJ, Latour J, Giroux F, Robillard A, Lebeuf C. Geriatric assessment units: the Quebec model in an urban setting. *Home Care: Facts and Research in Gerontology* 1996;223-47.
20. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.

21. Lawton MP, Brodey EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179-86.
22. Canada, Bureau des sciences de la nutrition, ministère de la Santé national et du Bien-être social. *Nutrition Canada. Rapport sur les habitudes alimentaires.* Ottawa, 1977.
23. Humble CG, Samet JM, Skipper BE. Comparison of self- and surrogate-reported dietary information. *Am J Epidemiol* 1984;119:86-98.
24. Marshall J, Priore R, Haughey B, Rzepka T, Graham S. Spouse-subject interviews and the reliability of diet studies. *Am J Epidemiol* 1980;112:675-83.
25. Lazarus R, Wilson A, Gliksman M, Aiken J. Repeatability of nutrient intakes estimated by a semiquantitative food frequency questionnaire in elderly subjects. *Ann Epidemiol* 1995;5:65-8.
26. Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, Rosner B, Bain C, Witschi J, Hennekens CH, Speizer FE. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol* 1985;122:51-65.
27. Willett WC, Reynolds RD, Cottrell-Hoehner S, Sampson L, Browne ML. Validation of a semi-quantitative food frequency questionnaire comparison with 1-year diet record. *J Am Diet Assoc* 1987;87:43-7.
28. Giovannucci E, Colditz G, Stampfer MJ, Rimm EB, Litin L, Sampson L, Willett WC. The assessment of alcohol consumption by a simple self-administered questionnaire. *Am J Epidemiol* 1991;133:810-7.
29. Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer M.J, Colditz GA, Litin LB, Willett WC. Reproducibility and validity of an expanded self-administered semiquantitative

- food frequency questionnaire among male health professionals. *Am J Epidemiol* 1992;135:1114-26.
30. Canada, Bureau of Nutritional Sciences, Food Directorate, Health Protection Branch, Department of National Health and Welfare. *The Canadian nutrient file*. Ottawa, 1993.
 31. Chug-Ahuja JK, Holden JM, Forman MR, Mangels AR, Beecher GR, Lanza E. The development and application of a carotenoid database for fruits, vegetables, and selected multicomponent foods. *J Am Diet Assoc* 1993;93:318-23.
 32. Holden JM, Eldridge AL, Beecher GR, Buzzard M, Bhagwat S, Davis CS, Douglass LW, Gebhardt S, Haytowitz D, Schakel S. Carotenoid content of U.S. foods: an update of the database. *Food Comp Anal* 1999;12:169-96.
 33. Mangels AR, Holden JM, Beecher GR, Forman MR, Lanza E. Carotenoid content of fruits and vegetables: An evaluation of analytic data. *J Am Diet Assoc* 1993;93:284-96.
 34. Demirjian A. *Anthropometric report of the nutrition Canada national survey*. Department of National Health and Welfare, Ottawa, 1980.
 35. Payette H, Kergoat MJ, Shatenstein B, Boutier V, Nadon S. Validity of self-reported height and weight estimates in cognitively-intact and impaired elderly individuals. *J Nutr Health Aging* 2000;4:223-8.
 36. Ulijaszek SJ, Kerr DA. Anthropometric measurement error and the assessment of nutritional status. *Br J Nutr* 1999;82:165-77.
 37. Jetté M. *Anthropometric characteristics of the Canadian population: nutrition Canada survey 1970-72*. University of Ottawa, Ottawa, 1983.

38. Statland BE, Bokelund H, Winkel P. Factors contributing to intra-individual variation of serum constituents: 4. Effects of posture and tourniquet application on variation of serum constituents in healthy subjects. *Clin Chem* 1974;20:1513-9.
39. Courtney ME, Greene HL, Folk CC, Helinek GL, Dmitruk A. Rapidly declining serum albumin values in newly hospitalized patients: prevalence, severity, and contributory factors. *J Parenter Enteral Nutr* 1982;6:143-5.
40. Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
41. Bieri JG, Brown ED, Smith JC. Determination of individual carotenoids in human plasma by high performance liquid chromatography. *J Liq Chromat* 1985;8:473-84.
42. Hauck WW, Miike R. A proposal for examining and reporting stepwise regressions. *Stat Med* 1991;10:711-5.
43. Jöreskog KG, Sörbom D. LISREL VII. *Analysis of Linear Structural Relationships by the Method of Maximum Likelihood*. Mooresville, Indiana: Scientific Software inc, 1988.
44. Hayduk LA. *Structural Equation Modeling with lisrel: essentials and advances*. Baltimore, Maryland: The Johns Hopkins University Press, 1988.
45. Hendrix WH, Hughes RL. Relationship of trait, Type A behavior, and physical fitness variables to cardiovascular reactivity and coronary heart disease risk potential. *Am J Health Promot* 1997;11:264-71.

46. Payette H, Gray-Donald K, Cyr R, Boutier V. Predictors of dietary intake in a functionally dependent elderly population in the community. *Am J public Health* 1995;85:677-83.
47. Morgan DB, Newton HMV, Schorah CJ, Jewitt MA, Hancock MR, Hullin RP. Abnormal indices of nutrition in the elderly; a study of different clinical groups. *Age Ageing* 1986;15:65-76.
48. Omran ML, Morley JE. Assessment of protein energy malnutrition in older persons, part I: History, examination, body composition, and screening tools. *Nutrition*. 2000;16:50-63.
49. Sullivan DH. Undernutrition in Older Adults. *Annals of Long-Term Care* 2000;8:41-6.
50. Tayback M, Kumanyika S, Chee E. Body weight as a risk factor in the elderly. *Arch Intern Med* 1990;150:1065-72.
51. Rumpel C, Harris TB, Madans J. Modification of the relationship between the Quetelet index and mortality by weight-loss history among older women. *Ann Epidemiol* 1993;3:343-50.
52. Landi F, Zuccala G, Gambassi G, Incalzi RA, Manigrasso L, Pagano F, Carbonin P, Bernabei R. Body mass index and mortality among older people living in the community. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1072-6.
53. Santé Québec; Bellerose C, Lavallée C, Chénard L, Levasseur M (sous la direction de). *Et la santé, ça va en 1992-1993? Rapport de l'Enquête sociale et de santé 1992-1993*, volume 1, Montréal, ministère de la Santé et des services sociaux, Gouvernement du Québec, 1995.

54. Kergoat MJ, Leclerc BS, PetitClerc C, Imbach A. Discriminant biochemical markers for evaluating the nutritional status of elderly patients in long-term care. *Am J Clin Nutr* 1987;46:849-61.
55. Cantin L, Daignault-Gélinat M, Latreille J, Bhat PV, Lacroix A. Retinol, carotenes and nutritional status in metastatic breast cancer. *L'Union médicale du Canada* 1988;117:29-36 (in French with an English abstract).
56. Cantin L. *Apport alimentaire et niveaux plasmatiques du rétinol et du carotène de patientes souffrant d'un cancer du sein métastatique*. Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.) en nutrition, Université de Montréal, 1987.
57. Nierenberg DW, Stukel TA, Baron JA, Dain BJ, Greenberg ER. Determinants of increase in plasma concentration of β -carotene after chronic oral supplementation. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1443-9.
58. Fuller CJ, Faulkner H, Bendich A, Parker RS, Roe DA. Effect of beta-carotene supplementation on photosuppression of delayed-type hypersensitivity in normal young men. *Am J Clin Nutr* 1992;56:684-90.
59. Ringer TV, DeLoof MJ, Winterrowd GE, Francom SF, Gaylor SK, Ryan JA, Sanders ME, Hughes GS. Beta-carotene's effects on serum lipoproteins and immunologic indices in humans. *Am J Clin Nutr* 1991;53:688-94.
60. Rock CL, Swendseid ME. Plasma carotenoid levels in anorexia nervosa and in obese patients. *Methods Enzymol* 1993;214:116-23.

61. Costantino JP, Kuller LH, Begg L, Redmond CK, Bates MW. Serum level changes after administration of a pharmacologic dose of beta-carotene. *Am J Clin Nutr* 1988;48:1277-83.
62. Zhu YI, Hsieh WC, Parker RS, Herraiz LA, Haas JD, Swanson JE, Roe DA. Evidence of a role for fat-free body mass in modulation of plasma carotenoid concentrations in older men: studies with hydrodensitometry. *J Nutr* 1997;127:321-6.
63. Sugerman SB, Mobarhan S, Bowen PE, Stacewicz-Sapuntzakis M, Langenberg P, Henderson C, Kiani R, Friedman H, Lucchesi D. Serum time curve characteristics of a fixed dose of beta-carotene in young and old men. *J Am Coll Nutr* 1991;10:297-307.
64. Yeum KJ, Booth SL, Roubenoff R, Russell RM. Plasma carotenoid concentrations are inversely correlated with fat mass in older women. *J Nutr Health Aging* 1998;2:79-83.
65. Henderson CT, Mobarhan S, Bowen P, Stacewicz-Sapuntzakis M, Langenberg P, Kiani R, Lucchesi D, Sugerman S. Normal serum response to oral beta-carotene in humans. *J Am Coll Nutr* 1989;8:625-35.
66. Ringer TV, DeLoof MJ, Winterrowd GE, Francom SF, Gaylor SK, Ryan JA, Sanders ME, Hughes GS. Beta-carotene's effects on serum lipoproteins and immunologic indices in humans. *Am J Clin Nutr* 1991;53:688-94.
67. Grolier P, Boirie Y, Levadoux E, Brandolini M, Borel P, Azais-Braesco V, Beaufriere B, Ritz P. Age-related changes in plasma lycopene concentrations, but not in vitamin E, are associated with fat mass. *Br J Nutr* 2000;84:711-6.

68. Philippe P. [Generation and evaluation of etiologic hypotheses in epidemiology]. *Soc Sci Med* 1985;20:681-9. French.
69. Martin JA. Structural equation modeling: A guide for the perplexed. *Child Dev* 1987;58:33-7.
70. Cummins RO, Shaper AG, Walker M, Wale CJ. Smoking and drinking by middle-aged British men: effects of social and town of residence. *Br Med J* 1981;283:1497-502.
71. Gordon T, Kannel WB, Dawber TR, McGee D. Changes associated with quitting cigarette smoking: the Framingham Study. *Am Heart J* 1975;90:322-8.
72. Strauss RS, Mir HM. Smoking and weight loss attempts in overweight and normal-weight adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1381-5.
73. Lahti-Koski M, Pietinen P, Heliovaara M, Vartiainen E. Associations of body mass index and obesity with physical activity, food choices, alcohol intake, and smoking in the 1982-1997 FINRISK Studies. *Am J Clin Nutr* 2002;75:809-17.
74. Mannisto S, Uusitalo K, Roos E, Fogelholm M, Pietinen P. Alcohol beverage drinking, diet and body mass index in a cross-sectional survey. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:326-32.
75. Brady WE, Mares-Perlman JA, Bowen P, Stacewicz-Sapuntzakis M. Human serum carotenoid concentrations are related to physiologic and lifestyle factors. *J Nutr* 1996;126:129-37.
76. Fehily AM, Phillips KM, Yarnell JWG. Diet, smoking, social class, and body mass index in the Caerphilly Heart Disease Study. *Am J Clin Nutr* 1984;40:827-33.

77. Jarvinen R, Knekt P, Seppanen R, Reunanen A, Heliovaara M, Maatela J, Aromaa A. Antioxidant vitamins in the diet - Relationships with other personal characteristics in Finland. *J Epidemiol Community Health* 1994;48:549-54.
78. Margetts BM, Jackson AA. The determinants of plasma beta-carotene. Interaction between smoking and other lifestyle factors. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:236-8.
79. Zondervan KT, Ocke MC, Smit HA, Seidell JC. Do dietary and supplementary intakes of antioxidants differ with smoking status? *Int J Epidemiol* 1996;25:70-9.
80. Mannisto S, Pietinen P, Haukka J, Ovaskainen ML, Albanes D, Virtamo J. Reported alcohol intake, diet and body mass index in male smokers. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:239-45
81. Lecomte E, Grolier P, Herbeth B, Pirollet P, Musse N, Paille F, Braesco V, Siest G, Artur Y. The relation of alcohol consumption to serum carotenoid and retinol levels. Effects of withdrawal. *Int J Vitam Nutr Res* 1994;64:170-5.
82. Brown AJ. Acute effects of smoking cessation on antioxidant status. *J Nutr Biochem* 2002;13:427-34.
83. Lamon-Fava S, Jenner JL, Jacques PF, Schaefer EJ. Effects of dietary intakes on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in free-living elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1994;59:32-41.
84. Schaefer EJ, Lichtenstein AH, Lamon-Fava S, McNamara JR, Schaefer MM, Rasmussen H, Ordovas JM. Body weight and low-density lipoprotein

- cholesterol changes after consumption of a low-fat ad libitum diet. *JAMA* 1995;274:1450-5.
85. Ohrvall M, Tengblad S, Vessby B. Lower tocopherol serum levels in subjects with abdominal adiposity. *J Intern Med* 1993;234:53-60.
 86. Moor de Burgos A, Wartanowicz M, Ziemiński S. Blood vitamin and lipid levels in overweight and obese women. *Eur J Clin Nutr* 1992;46:803-8.
 87. Curran-Celentano J, Erdman JW Jr, Nelson RA, Grater SJ. Alterations in vitamin A and thyroid hormone status in anorexia nervosa and associated disorders. *Am J Clin Nutr* 1985;42:1183-91.
 88. Manago M, Tamai H, Ogihara T, Mino M. Distribution of circulating beta-carotene in human plasma lipoproteins. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1992;38:405-14.
 89. Marshman GM, Hanna MJ, Ben-Tovim DI, Walker MK. Cutaneous abnormalities in anorexia nervosa. *Australas J Dermatol* 1990;3:9-12.
 90. Brouwer DA, Molin F, van Beusekom CM, van Doormaal JJ, Muskiet FA. Influence of fasting on circulating levels of alpha-tocopherol and beta-carotene. Effect of short-term supplementation. *Clin Chim Acta* 1998;277:127-39.
 91. Kardinaal AFM, Vantveer P, Brants HAM, Vandenberg H, Vanschoonhoven J, Hermus RJJ. Relations between antioxidant vitamins in adipose tissue, plasma, and diet. *Am J Clin Epidemiol* 1995;141:440-50.
 92. Rock CL, Swendseid ME, Jacob RA, McKee RW. Plasma carotenoid levels in human subjects fed a low carotenoid diet. *J Nutr* 1992;122:96-100.

93. Wyatt RJ, Farrell M, Berry PL, Forristal J, Maloney MJ, West CD. Reduced alternative complement pathway control protein levels in anorexia nervosa: response to parenteral alimentation. *Am J Clin Nutr* 1982;35:973-80.
94. Marshall JR, Hastrup JL. Mismeasurement and the resonance of strong confounders: uncorrelated errors. *Am J Epidemiol* 1996;143:1069-78.

6. COMPLÉMENT D'INFORMATION

La moyenne des concentrations plasmatiques des HDL et des caroténoïdes spécifiques, autres que le β -carotène, de même que des apports alimentaires en ces constituants est donnée au **tableau 5**. Par ailleurs, le **tableau 6** fournit les coefficients de corrélation simple (de Pearson) de l'association entre les caroténoïdes de la diète et leur équivalent plasmatique de même que les coefficients de la corrélation partielle, lorsque l'influence d'autres variables a été déduite. Similairement, le **tableau 7** donne les coefficients de corrélation de rang de Spearman pour ces mêmes associations. Aucune différence significative sur le plan de la statistique n'apparaît entre les hommes et les femmes quant aux apports et à la concentration plasmatique de l'un ou l'autre des caroténoïdes étudiés.

TABLEAU 5

Coefficient de corrélation de Pearson (r), simple et partielle, entre les apports alimentaires en caroténoïdes spécifiques et leur équivalent plasmatique.

Caroténoïdes	Hommes		Femmes	
	Simple	Partielle	Simple	Partielle
α -carotène	0,23 [†]	0,23 [†]	0,06	0,00
β -carotène	0,46 [†]	0,41 [†]	0,17 [†]	0,23 [†]
Cryptoxanthine [‡]	0,20	0,20	0,54 [†]	0,54 [†]
Lutéine + zéaxanthine	0,28 [†]	0,31 [†]	0,00	0,00
Lycopène	0,30 [†]	0,30 [†]	0,22 [†]	0,22 [†]

*Ajustée pour l'influence de l'indice de masse corporelle, du cholestérol des HDL ou des LDL, du tabagisme ainsi que des apports alimentaires en gras, en énergie et en alcool.

[†]Corrélation significative, à $p \leq 0,05$.

[‡] $n = 7$ hommes et 13 femmes.

TABLEAU 6

Coefficient de corrélation de Spearman (ρ) entre les apports alimentaires en caroténoïdes spécifiques et leur équivalent plasmatique.

Caroténoïdes	Hommes	Femmes
α -carotène	0,33*	0,12
β -carotène	0,43*	0,27*
Cryptoxanthine	0,32	0,40
Lutéine + zéaxanthine [†]	0,22	0,04
Lycopène	0,45*	0,20*

*Corrélation significative, à $p \leq 0,05$.

[†] $n = 7$ hommes et 13 femmes.

TABLEAU 7

Données alimentaires et biochimiques complémentaires (moyenne \pm É.T.)

Variables	Hommes ($n = 53$)	Femmes ($n = 92$)
Cholestérol des HDL (mmol/L)	1,14 \pm 0,39	1,30 \pm 0,36
α -carotène (pmol/mL)	36,13 \pm 43,02	29,69 \pm 38,18
Cryptoxanthine* (pmol/mL)	51,27 \pm 41,96	54,61 \pm 44,44
Lutéine + zéaxanthine (pmol/mL)	146,92 \pm 37,95	143,84 \pm 98,86
Lycopène (pmol/mL)	131,07 \pm 87,09	133,48 \pm 83,19
Apports en α -carotène (μ g/d)	1747,17 \pm 1679,14	1499,81 \pm 1427,35
Apports en cryptoxanthine (μ g/d)	2476,09 \pm 2290,90	2115,38 \pm 2669,16
Apports en lutéine + zéaxanthine (μ g/d)	200,01 \pm 408,00	136,04 \pm 235,4
Apports en lycopène (μ g/d)	6445,73 \pm 5810,09	5620,27 \pm 5614,89

* $n = 7$ hommes et 13 femmes.

7. DISCUSSION GÉNÉRALE

Du fait des conséquences bénéfiques possibles des caroténoïdes sur la santé et du poids démographique sans cesse croissant de la population âgée, une connaissance plus approfondie des facteurs impliqués dans le contrôle des caroténoïdes est souhaitable pour ce groupe d'âge. Aussi, cette étude transversale fut-elle conduite auprès d'une clientèle âgée vivant à domicile et requérant des soins médicaux auprès de l'Unité de courte durée gériatrique (UCDG) du Centre hospitalier Côte-des-Neiges, une institution d'enseignement et de recherche affiliée à l'Université de Montréal, devenue aujourd'hui l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal. Au Québec, le concept d'*UCDG*, autrefois appelé *unité de gériatrie active*, représente une entité quelque peu différente de la dénomination américaine *geriatric assessment unit* ou *geriatric evaluation unit*¹⁷⁷. Ce dernier modèle équivaut plutôt à nos unités de réadaptation. Les UCDG québécoises, inspirées du système de santé britannique, admettent des patients sur une base élective ou urgente en raison de pertes majeures et récentes des capacités fonctionnelles résultant de problèmes de santé aigus ou subaigus. La majorité des patients y sont admis à partir de la salle d'urgence ou par transfert intrahospitalier après stabilisation de leur condition aiguë. Le mandat de ces unités est d'investiguer, de traiter et d'améliorer le statut fonctionnel de patients âgés fragiles afin de leur permettre de vivre à domicile dans les meilleures conditions possibles ou, le cas échéant, de les diriger vers les ressources alternatives appropriées (programme de réadaptation, résidence pour personnes âgées semi-autonomes, hébergement temporaire ou à long terme)¹⁷⁷.

Les résultats de notre investigation effectuée auprès de cette clientèle révèlent que la concentration plasmatique de la plupart des caroténoïdes dépend significativement de la quantité alimentaire ingérée, telle qu'estimée par un questionnaire de fréquence de consommation. On observe néanmoins que les coefficients de corrélation varient largement selon le composé étudié et selon le sexe lorsqu'un même caroténoïde est considéré. Exception faite de la cryptoxanthine, les coefficients de corrélation simple et partielle de l'homme sont ici supérieurs à ceux de la femme. Les coefficients de corrélation partielle varient de 0,41 pour le β -carotène à 0,23 pour l' α -carotène et à 0,20 pour la cryptoxanthine chez l'homme et de 0,54 pour la cryptoxanthine à 0,0 pour l' α -carotène et la lutéine + zéaxanthine chez la femme. La magnitude des coefficients n'a pas significativement été affectée par l'ajustement statistique ni chez l'un ni chez l'autre, mis à part une légère amélioration du β -carotène chez la femme, passant de 0,17 à 0,23.

L'inégale répartition des constituants spécifiques entre les aliments peut avoir contribué à la variation de magnitude observée entre les coefficients. Effectivement, contrairement à l' α -carotène, au β -carotène et à la lutéine + zéaxanthine, qui sont répandus dans une grande variété d'aliments d'origine végétale, les autres caroténoïdes sont plutôt concentrés dans un nombre restreint d'aliments. On trouve notamment le lycopène en abondance dans le melon d'eau et les produits à base de tomates ; la cryptoxanthine, dans l'orange et son jus, la mandarine, la pêches et la papaye⁶⁴⁻⁶⁸. Dès lors, approximativement 90 % des apports en nutriments de la diète des personnes âgées sont fournis par à peine 4 aliments pour le lycopène et la

cryptoxanthine, par 5 ou 6 pour l' α -carotène et par plus de 10 pour le β -carotène et la lutéine + zéaxanthine^{17,34}. Conséquemment, la divergence quant aux coefficients de corrélation de la relation diète-plasma observée entre les divers constituants et le sexe peut sans doute être attribuable, du moins en partie, à la monotonie de la diète des uns par rapport à celle des autres ainsi qu'aux différences dans l'habileté des hommes et des femmes âgés à estimer correctement la fréquence de consommation et le volume d'une portion habituelle de chacun des quelque 120 items listés dans le questionnaire. De plus, comme l'ont mentionné plus tôt Jacques et autres²², il est vraisemblable, compte tenu du nombre limité de covariables incluses dans les analyses corrélatives pour lesquelles les influences réciproques sont traitées et corrigées, que bien d'autres facteurs liés à l'absorption et au métabolisme des différents caroténoïdes alimentaires contribuent aussi de manière non négligeable à expliquer cette divergence. Le fait que la variabilité des concentrations de caroténoïdes dans le sang demeure grande entre les individus, même s'ils consomment tous une même diète minutieusement élaborée de manière à fournir une quantité uniforme de caroténoïdes renforce cette idée^{106,133}.

On sait aussi qu'il est difficile d'obtenir une estimation précise de l'apport en divers caroténoïdes en toutes circonstances, en raison de la grande variabilité de celui-ci de jour en jour. Carroll et autres¹⁷ ont enregistré des coefficients de variation intra-individuelle de l'ordre 90 % à 224 % et des coefficients de variation interindividuelle de 111 % à 393 %, dépendamment du caroténoïde étudié. Les taux plasmatiques fluctuent également d'une journée à l'autre, de sorte que des valeurs de 11 % à 33 % et de 46 % à 80 % respectivement ont été trouvées. Conséquemment, l'utilisation

d'une valeur alimentaire et plasmatique unique, correspondant à une seule journée, occasionne inmanquablement des erreurs de mesure aléatoires qui, à leur tour, tendent à diluer la corrélation diète-plasma réelle pour un caroténoïde donné³⁴.

Dans leurs études publiées, plusieurs auteurs ont rapporté différents résultats quant au degré d'association entre les caroténoïdes de la diète et ceux retrouvés en circulation, mais un certain nombre de considérations limitent leur comparaison avec nos résultats : différences dans les méthodes de collectes des données alimentaires, élaboration du questionnaire, tables de composition des aliments, caractéristiques de la population étudiée et choix des variables d'ajustement, pour n'en nommer que quelques-unes. De plus, comme ce n'est qu'assez récemment que l'on a enregistré des progrès en ce qui a trait aux méthodes d'analyse par chromatographie en phase liquide et aux tables de composition des aliments, peu d'études encore se sont intéressées à l'association diète-plasma de chaque caroténoïde dans les populations de personnes âgées.

Ascherio et ses collègues¹⁷⁸ ont examiné l'association de quatre caroténoïdes plasmatiques avec une seule mesure, exprimée en unités internationales, de l'apport d'après l'activité vitaminique A. S'appuyant sur une estimation des apports basée sur des données analytiques publiées et non publiées, Coates et autres¹⁹ ont par contre été les premiers à relier des caroténoïdes alimentaires spécifiques à leur équivalent sanguin. De manière à combler les lacunes quant aux valeurs en caroténoïdes des tables de composition existantes, le Nutrient Composition Laboratory du US

Department of Agriculture (USDA), en collaboration avec le National Cancer Institute (NCI) des États-Unis, a présenté à la communauté scientifique, en 1993, une base de données exhaustive fournissant le contenu en cinq caroténoïdes distincts pour plus de 2400 aliments^{64,65,67}. Tucker et autres³⁴, en 1998, ont pour leur part recensé un certain nombre d'études mettant en relation les apports alimentaires en caroténoïdes, en utilisant cette base de données, avec le composé sanguin correspondant chez des adultes d'âge moyen. Bien que les résultats aient permis, dans la plupart des cas, de conclure à des corrélations significatives pour l'ensemble des constituants, de meilleurs degrés d'association étaient notés pour l' α -carotène (0,04 – 0,51), le β -carotène (0,21 – 0,58) et la cryptoxanthine (0,36 – 0,46) que pour la zéaxanthine + lutéine (0,09 – 0,45) et le lycopène (0,0 – 0,37).

Plus récemment, deux études ont approfondi la question de l'association diète-plasma, cette fois-ci chez les personnes âgées. La première³⁴, ayant eu recours à la base de données du USDA-NCI, rapporte les données de la *Framingham Heart Study* pour lesquelles des coefficients de corrélation simple plus élevés pour la femme que pour l'homme ont été relevés. Ceux-ci varient de 0,27 pour la lutéine + zéaxanthine à 0,44 pour la β -cryptoxanthine pour les premières, et de 0,10 à 0,32 chez leurs congénères masculins. La magnitude des coefficients n'a pas vraiment été affectée par l'ajustement statistique chez la femme, alors qu'elle l'a été substantiellement chez l'homme pour l' α - et le β -carotène ainsi que pour le lycopène. Une seconde étude¹⁷, européenne celle-là, a plutôt eu recours à diverses sources d'information pour déterminer la teneur en caroténoïdes spécifiques de 106 aliments riches en ces

constituants. Contrairement à la situation précédente, des coefficients de corrélation de Spearman moins élevés chez la femme que chez l'homme ont été observés, oscillant respectivement entre $-0,14 - 0,65$ et entre $-0,09 - 0,52$.

En couplant les teneurs en caroténoïdes de la base du USDA-NCI aux aliments de notre questionnaire, nous avons obtenu, tout comme l'équipe de Tucker elle-même, des résultats à l'intérieur des intervalles rapportés dans leur recension, mais présentant des différences selon le caroténoïde et le sexe en cause avec les constatations de l'une et l'autre des deux dernières études effectuées chez les personnes âgées^{17,34}. Toutes ces études et la nôtre ont par contre trouvé pour la femme des coefficients dont l'amplitude décroît selon le même ordre : cryptoxanthine, lycopène, β -carotène, lutéine + zéaxanthine et α -carotène. Aucun profil commun pour les hommes ne peut toutefois être dénoté lorsqu'il s'agit de comparer les corrélations entre les études selon que leurs auteurs aient fait appel au coefficient de Pearson³⁴ ou à celui de Spearman¹⁷.

Les résultats présentés relativement aux déterminants du β -carotène sont en concordance avec les observations antérieures issues d'analyses de régression multiple effectuées par d'autres auteurs auprès de populations de différents groupes d'âge^{17,21,27,32,34,36,44,47,49}. D'une part, les apports en β -carotène, provenant de l'alimentation habituelle aussi bien que de la prise de suppléments, de même que le cholestérol total et, plus spécifiquement, le cholestérol des LDL, sont des déterminants positifs du β -carotène circulant. D'autre part, ces études ont aussi

démontré que la consommation d'alcool et le poids corporel ou l'indice de masse corporelle (IMC) sont des variables explicatives indépendantes, inversement reliées à la concentration plasmatique du β -carotène.

Signalons toutefois que les études précédentes n'étaient pas conçues dans le but explicite d'élucider le lien entre les indices pondéraux et la concentration du β -carotène, mais uniquement dans celui d'éliminer l'influence du poids sur le degré d'association entre d'autres variables d'intérêt prises deux à deux. Le plus souvent, l'échantillonnage à la base de ces études a intentionnellement exclu les individus appartenant à des catégories de poids particulières ou a circonscrit ceux appartenant à un écart de poids dit « normal ». L'exclusion de sujets présentant des conditions de maigreur et d'obésité flagrantes entraîne une homogénéisation excessive de l'échantillon étudié quant à cette variable et réduit d'autant son pouvoir dans l'analyse de corrélation « composition corporelle-carotène plasmatique ».

Par surcroît, dans les sociétés modernes bien nanties, on souligne l'importance d'une bonne alimentation comme facteur favorisant une santé optimale à tout âge. Ceci s'inscrit notamment dans un contexte général de lutte contre l'obésité consécutive aux habitudes de vie des individus¹⁷⁹. Les personnes âgées sont elles aussi ciblées car les données québécoises du début des années 1990 révèlent que 28 % des hommes et 30 % des femmes de 65 ans et plus vivant dans les ménages privés présentaient un excès de poids¹⁷⁹. À l'opposé, l'insuffisance de poids et la dénutrition protéino-énergétique chronique s'observent également de façon particulière chez certains

groupes plus vulnérables dont font partie les personnes âgées¹⁸⁰⁻¹⁸⁶. Divers auteurs ont avancé des estimations évidemment fort différentes de la prévalence du problème selon les clientèles concernées et, surtout, selon les méthodes et les seuils utilisés¹⁸⁶. Néanmoins, on tend à reconnaître qu'une détérioration progressive de l'état nutritionnel des personnes âgées survient avec la perte d'autonomie fonctionnelle et l'accroissement des problèmes de santé^{183,184}.

À la lumière de ces considérations et d'observations cliniques découlant de la pratique quotidienne à l'UCDG, il nous a semblé que l'investigation nutritionnelle de cette clientèle devrait révéler une prévalence substantielle de malnutrition protéino-énergétique (par insuffisance et par excès pondéral), en même temps qu'une dispersion importante des valeurs individuelles observées des paramètres anthropométriques. Ces deux hypothèses sont confirmées par nos résultats. Certes, pour une mesure anthropométrique donnée, l'intervalle de référence est grand : tout critère de classification demeure forcément arbitraire et n'est déterminé que pour accommodement. Néanmoins, une mesure en deçà ou au delà des percentiles aux extrémités d'une distribution de référence établie d'après des sujets en santé de même âge et de même sexe peut être indicatrice d'une malnutrition présente ou passée¹⁷⁰. Similairement, on reconnaît qu'un IMC se déplaçant vers les extrémités de l'échelle est associé à un risque accru de morbidité et de la mortalité¹⁸⁷⁻¹⁸⁹, quoique l'on ne s'entende pas toujours sur les seuils définissant l'insuffisance ou l'excès de poids chez les personnes âgées. Par exemple, l'*Enquête sociale et de santé* (ESS) 1992-1993¹⁷⁹ a retenu une valeur inférieure à 20 pour illustrer la maigreur et plus grande ou

égale à 27 pour signifier l'excès de poids chez les personnes de 65 à 80 ans. D'autres chercheurs^{188,189} ont suggéré que les seuils inférieurs à 22 et plus grand ou égaux à 30 reflètent davantage la réalité chez les aînés.

En se basant sur ces critères, l'existence d'altérations fréquentes de l'état nutritionnel protéino-énergétique de la clientèle d'une UCDG ne pourra être plus longuement ignorée (**tableaux 1 et 2**). De plus, la comparaison des résultats de l'IMC entre les données de notre échantillon et celles récoltées auprès de la population québécoise de même âge (en retenant les seuils utilisés lors de l'ESS 1992-1993¹⁷⁹) permet d'affirmer que la proportion de personnes présentant un poids insuffisant est plus élevée chez la clientèle de l'UCDG, tant chez les hommes (17 % contre 7 %) que chez les femmes (27 % contre 11 %). Par ailleurs, une proportion similaire d'hommes (26 % contre 28 %) et de femmes (29 % contre 30 %) des deux groupes affichent un excès pondéral. L'évaluation de l'état nutritionnel établie sur des mesures anthropométriques indique la chronicité de l'atteinte, tandis que la prise de mesures biochimiques reflète davantage la sévérité de celle-ci¹⁸⁰. Sur ce point, puisque nos résultats indiquent que les sujets émaciés ont réussi à préserver leur concentration d'albumine plasmatique, il apparaît clairement que les individus atteints de dénutrition le sont tout particulièrement du type *marasme* (données non présentées)¹⁹⁰.

Donc, de la présente étude menée auprès d'un groupe où aucun critère d'exclusion reposant sur la corpulence n'a au préalable été imposé à l'échantillonnage, il appert

que le poids corporel (ou l'IMC) est significativement et inversement relié à la concentration plasmatique du β -carotène, et ce, seulement chez les femmes. Nos résultats, révélés aussi bien par la corrélation simple ($r = -0,19, p \leq 0,05$) que par les analyses multivariées quand les effets suppressifs ou distordants d'autres variables sont pris en compte, viennent donc corroborer notre observation précédente faite auprès de personnes âgées hospitalisées dans des unités de soins de longue durée^{47,190}. Un certain nombre d'investigateurs ont aussi démontré que le poids corporel était non seulement prédictif de la concentration plasmatique de β -carotène, mais aussi de la réponse plasmatique à la suite de la prise de suppléments de ce composé. Par exemple, une étude effectuée auprès de jeunes hommes en santé au cours de laquelle on examinait les bénéfices de la supplémentation en β -carotène a révélé une corrélation négative entre la concentration initiale de β -carotène et l'IMC ($r = 0,45, p \leq 0,05$). Un essai clinique¹⁹¹ à double insu où des hommes âgés de 50 à 75 ans ont absorbé quotidiennement soit 15 mg de β -carotène, soit un placebo pour une période de 10 mois, a révélé que les individus avec un plus petit score sur l'IMC encourent une augmentation plus importante de leur concentration plasmatique de β -carotène¹⁹². L'association inverse entre la valeur de β -carotène et la réponse à une supplémentation en aliments riches en caroténoïdes durant 15 jours a également été observée chez la femme âgée lorsque son adiposité avait été mesurée avec plus de parcimonie, par impédancemétrie bioélectrique¹⁵⁶.

Une autre étude¹⁹³ où l'on a administré de manière chronique une dose orale quotidienne de 50 mg de β -carotène à des individus dont la moyenne d'âge était de 64 ans a dévoilé des faits plutôt intéressants. Les résultats de la corrélation simple ont indiqué une augmentation accrue de la concentration en β -carotène chez les femmes plus maigres ou avec une concentration plasmatique initiale plus élevée que la moyenne en ce composé. Par ailleurs, lorsque les trois mêmes variables ont été analysées par une procédure multivariée, seulement la concentration initiale en β -carotène est apparue significativement prédictive de la réponse à la supplémentation. Toutefois, après retrait du modèle multivarié de la variable « concentration initiale en β -carotène », les variables « femme » et « IMC » devenaient significatives, indiquant la similarité de variance expliquée par la concentration plasmatique avant supplémentation et le bloc de variables « sexe-IMC ». Les auteurs soupçonnent que si les femmes atteignent après supplémentation un nouvel équilibre correspondant à une concentration de β -carotène supérieure à celle des hommes, elles doivent posséder soit une biodisponibilité accrue pour le composé, soit une élimination moindre, à moins que les deux phénomènes n'agissent simultanément. Ils ont émis l'hypothèse d'un mécanisme similaire à celui qui explique la biodisponibilité de l'éthanol plus élevée des femmes que celle des hommes, étant, selon toute vraisemblance, due à une quantité moindre de l'enzyme gastrique alcool déshydrogénase. Selon eux, les femmes pourraient pareillement avoir une quantité moindre de la dioxygénase de la muqueuse intestinale responsable du clivage du β -carotène en rétinol, conduisant ainsi à une quantité augmentée de carotène intact qui gagne la circulation.

Les observations faites au cours d'une étude multicentrique^{194,195} visant à vérifier chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein métastatique les liens entre l'état nutritionnel, les concentrations plasmatiques de caroténoïdes et la réponse à la chimiothérapie, sont de plus conformes à nos résultats. On a rapporté de cette étude que la caroténémie totale, obtenue par la sommation des cinq composés mesurés avant le début des traitements, était corrélée négativement avec un certain nombre de paramètres anthropométriques. En outre, la caroténémie est apparue corrélée avec l'écart en pourcentage du poids observé par rapport au poids idéal ($r = -0,32, p \leq 0,05$) et avec l'IMC ($r = -0,34, p \leq 0,05$), aussi bien qu'avec la perte de poids survenue au cours des six mois précédents ($r = -0,54, p \leq 0,01$). En plus de ces corrélations avec les caroténoïdes totaux, les auteurs ont observé que l'IMC était aussi lié significativement à la concentration dans le plasma du β -carotène ($r = -0,41$), de la lutéine + zéaxanthine ($r = -0,37$), de la cryptoxanthine ($r = -0,34$), de l' α -carotène ($r = -0,30$), mais aucunement avec le lycopène. Ringer et autres¹⁹⁶, examinant des sujets qui prenaient des capsules de β -carotène, ont obtenu des coefficients de corrélation semblables entre l'IMC et des caroténoïdes dosés dans le plasma préalablement à la prise des suppléments. En fait, les relations apparaissaient encore une fois significatives avec le β -carotène ($r = -0,42, p \leq 0,005$), la lutéine + zéaxanthine ($r = -0,36, p \leq 0,05$) et l' α -carotène ($r = -0,32, p \leq 0,05$) mais non avec le lycopène.

Plusieurs études ont également montré que la surcharge pondérale et l'obésité sont associées à des taux sériques plus faibles d'antioxydants^{149,150}. À l'opposé, les

investigations faites chez les femmes souffrant d'anorexie nerveuse fournissent des données irréfragables concernant la relation entre la caroténémie et l'état nutritionnel protéino-énergétique¹⁴⁵⁻¹⁴⁸. Curran-Celentano et ses collaborateurs¹⁴⁵ ont mesuré les hormones thyroïdiennes et des caroténoïdes dans le sang de sujets anorexiques avec hypercaroténémie afin d'en comparer les résultats avec ceux de volontaires en santé et ceux d'anorexiques sans hypercaroténémie. Ils ont montré que l'hypercaroténémie était principalement le résultat d'une élévation du β -carotène sans changement de la concentration de rétinol. Bien que les sujets étaient tous euthyroïdiens par des concentrations des composés à l'intérieur des limites de référence, ces auteurs ont noté des altérations progressives concomitantes entre l'état vitaminique A et l'état métabolique thyroïdien. Plus spécifiquement, des concentrations significativement abaissées de triiodothyronine (T_3) et de thyroxine (T_4), mais en même temps une concentration plus élevée d'esters de rétinyle, accompagnaient proportionnellement les concentrations de caroténoïdes. Étant donné que les apports alimentaires pouvaient aisément être exclus des facteurs étiologiques, les auteurs croient qu'un mécanisme alternatif est forcément en cause. Par ailleurs, plusieurs études montrent qu'une réduction dans la concentration de la troisième fraction du système du complément (C_3) prend place chez de jeunes sujets atteints d'anorexie nerveuse¹⁹⁷ aussi bien que chez les vieillards émaciés¹⁹⁰. Compte tenu des résultats observés quant à ces paramètres biochimiques, nous pouvons conclure à l'existence chez nos personnes âgées d'un profil similaire à celui rencontré dans l'anorexie nerveuse. Effectivement, des corrélations significatives apparaissent entre la valeur du complément C_3 , de la T_3 totale et de la T_3 libre et celle de l'IMC, avec des

concentrations plus faibles chez les sujets émaciés et une concentration de β -carotène plus élevée chez les sujets plus frêles comparativement à ceux plus adipeux.

La recension des écrits sur les déterminants des caroténoïdes amène à constater que beaucoup de chercheurs accordent une grande confiance à la régression linéaire multiple dans l'analyse exploratoire de données complexes. Dans ces analyses, l'investigateur doit rabattre son jugement au vu de considérations statistiques⁵⁶. Selon cette approche, les variables indépendantes devant expliquer une partie de la variance pronostiquée sont ajoutées une à une à l'équation de régression. L'induction statistique que permet l'analyse de régression, bien que parfois décriée, constitue encore un moyen pratique de générer des hypothèses étiologiques. Précisons que les principales critiques qui lui sont adressées concernent les problèmes d'évaluation des hypothèses, parfois mal venues, formulées après examen des résultats statistiques de l'étude et de la suranalyse du matériel⁵⁴. Bien sûr, l'induction dite *biologique* n'a pas de commune mesure et ne peut certainement pas être confondue avec sa parente. L'intuition et l'imagination jouent un rôle capital dans la première, non réductible au caractère aléatoire du procédé inductif statistique⁵⁴.

Par ailleurs, la modélisation structurale, appelée aussi *analyse de parcours*, et, en anglais *path analysis* ou encore *structural equation modeling*, nous a semblé une solution de remplacement intéressante d'exploration de nos hypothèses de causalité arrêtées *a priori*, trouvant leurs justifications dans notre compréhension de la biologie des caroténoïdes. Bien que l'analyse des structures de causalité ait été maintes fois

utile dans l'interprétation de problèmes complexes issus des sciences sociales, des sciences économiques et de l'étude du comportement, elle n'a reçue qu'une attention mitigée en recherche biomédicale. Parmi les premiers utilisateurs de la technique dans les disciplines de la nutrition, Frisancho et ses collaborateurs¹⁹⁸ ont rapporté une structure de causalité dans la revue *The American Journal of Clinical Nutrition*. Leur analyse visait à déterminer l'interdépendance de facteurs comme le gain de poids durant la grossesse, la durée de la gestation et le poids du placenta sur le poids des nouveau-nés provenant d'adolescentes n'ayant pas complété leur croissance pubertaire par opposition à celles l'ayant complétée. Cet exemple de structure causale examinée en calculant les coefficients de l'effet linéaire d'après la résolution d'équations de régression consécutives et exclusives est une fidèle illustration de la technique instituée en 1921 par le généticien Sewall Wright⁵⁷. Toutefois, ce n'est qu'au début des années 1970 que la technique de calcul des coefficients et l'analyse statistique de relations causales complexes ont été facilitées grâce à la création par Jöreskog et Sörbom du progiciel statistique LISREL (Linear Structural Relationships)^{175,176}.

Les influences du tabagisme, de la corpulence et des apports alimentaires sont difficiles à séparer les uns des autres. En conséquence, leurs interrelations et leurs effets sur les caroténoïdes plasmatiques n'ont pas été pleinement élucidées. L'approche par analyse de parcours à l'aide de LISREL nous offrait donc l'occasion d'analyser et de dissocier, dans une relation linéaire, les contributions causales directes et indirectes des contributions non causales de ces facteurs à l'explication des

concentrations des caroténoïdes. Les présents résultats des équations de modélisation structurale complètent les observations antérieures issues d'analyses de corrélation simple entre facteurs pris deux à deux et de régression multiple standard, laquelle ne renseigne pas sur les liens collatéraux existant entre les variables indépendantes. Par exemple, ces liens révèlent qu'une association significative existe entre les habitudes courantes liées au tabagisme et à la consommation d'alcool, tout comme d'autres chercheurs l'ont d'abord observé¹⁹⁹⁻²⁰¹, mais ces dernières habitudes se trouvent en même temps ici sans rapport avec le poids corporel. Ces observations divergent donc des hypothèses initiales et des observations de quelques spécialistes qui ont utilisé une approche statistique univariée auprès de plus jeunes adultes. D'une part, Romieu et autres²⁰² ont noté que la consommation d'alcool était inversement associée à la corpulence alors que, d'autre part, Cade et Marguetts²⁰³ ont souligné que les hommes et les femmes qui fument pesaient moins que les non-fumeurs. Notre analyse atteste également que les apports alimentaires en β -carotène des individus sont totalement indépendants de leur poids. Jarvinen et autres²⁰⁴ ont signalé plus tôt que la corpulence, telle qu'exprimée par l'IMC, n'était pas un déterminant de l'apport alimentaire en vitamines antioxydantes, caroténoïdes inclus. Ces auteurs ont aussi rapporté des apports d'anciens fumeurs en ces vitamines similaires, voire légèrement plus élevés, que ceux qui n'ont jamais expérimenté l'usage du tabac. Toutefois, notre analyse indique clairement que le tabagisme est un comportement inversement associé à la teneur en carotène des *ingesta* : plus l'individu fume, moins sa diète contient de β -carotène. Cette association, non causale, précisons-le, a aussi été mise en évidence par d'autres investigateurs^{205,206}. Ces constatations sont d'importance

clinique non négligeable quand elles concernent les personnes âgées, car une concentration plasmatique de β -carotène ainsi que des apports plus faibles en ce nutriment ont été sérieusement associés aux cancers et aux maladies dégénératives.

Nous notons que la consommation d'alcool est la variable du modèle qui influence le plus la concentration plasmatique du β -carotène et celle-ci est manifeste tant par son effet direct que par son effet total. Cette influence négative de l'alcool rejoint les observations d'autres études^{33,36,206}. Pour le reste, les résultats de cette nouvelle approche statistique sont concluants quant à l'effet causal direct du poids sur le β -carotène plasmatique et fait ressortir que son effet n'est pas modulé par l'intermédiaire des LDL plasmatiques. Comme en témoignent les valeurs des coefficients de la modélisation structurale, l'effet direct du poids est du même ordre de grandeur que l'effet direct des autres variables influençant le β -carotène plasmatique, soit les LDL, la consommation d'alcool et les apports de ce nutriment. Mais, bien que l'IMC soit d'habitude fortement associé au cholestérol des LDL des personnes âgées²⁰⁷ comme celui de plus jeunes adultes²⁰⁸, le coefficient n'atteint pas dans notre analyse un seuil significatif.

Compte tenu du fait que le β -carotène sanguin est transporté par les lipoprotéines, principalement par des fractions à faible densité, la relation causale observée entre le constituant et les LDL est cependant sans ambiguïté. En dernier lieu, la variance de la concentration du carotène expliquée par toutes les causes résiduelles est de 64 %, telle qu'exprimée dans le modèle structural par le coefficient zêta ($\zeta_2^2 = 0,802$). Le

pouvoir explicatif du modèle, bien qu'équivalent à celui de plusieurs modèles déjà publiés, est relativement faible. Ceci est probablement davantage attribuable à la nature de la variable dépendante, le β -carotène, et à l'existence d'autres facteurs déterminants non considérés et non reconnus qu'à l'inadéquation du modèle. On pense, par exemple, à la l'enzyme de clivage du β -carotène, à l'incorporation du composé dans les micelles, les chylomicrons ou les lipoprotéines, de même qu'à sa captation et à sa libération par les tissus corporels.

Le mécanisme sous-jacent à l'effet causal direct du poids corporel sur le β -carotène plasmatique, tel qu'illustré dans notre modélisation, est implicitement imputé au volume de distribution de ce constituant liposoluble et à sa mobilisation des graisses du tissu adipeux et possiblement d'autres tissus¹⁵⁵. On sait que les individus au poids corporel supérieur sont infligés d'une masse de graisse totale plus élevée et, du fait, présentent un volume potentiel de stockage plus important. À l'opposé, les individus maigres, voire émaciés, ont une quantité minimale de gras corporel et, selon nous, seraient contraints de conserver davantage de ce composé liposoluble dans le compartiment vasculaire, faute de pouvoir le stocker dans le tissu adipeux. On pourrait présumer aussi qu'à ce potentiel d'entreposage s'ajoute une libération de caroténoïdes du tissu adipeux accompagnant les processus métaboliques propres au jeûne et à la recherche de l'homéostasie énergétique. D'après certains auteurs, si tel est le cas, ce dernier phénomène suggérerait une déposition tissulaire de β -carotène préférentiellement à tout autre caroténoïde lors de périodes de consommation accrue¹⁴⁵. Une lipolyse résultant d'un jeûne de 17 heures n'a cependant pas produit

d'augmentation perceptible du β -carotène circulant²⁰⁹. L'étendue avec laquelle le contenu de chaque caroténoïde emmagasiné peut être mobilisé, et donc rendu disponible en circulation, est un domaine qui reste encore largement à explorer.

On connaît peu de chose sur l'accumulation des caroténoïdes dans les tissus, encore moins sur les échanges pouvant survenir entre eux. Toutefois, à la suite des investigations d'abord conduites par autopsie, puis par biopsie et chirurgie, on sait qu'une abondante gamme des caroténoïdes alimentaires, une fois absorbés par les intestins, circulent et sont ultérieurement captés par une très grande variété de tissus lipophiles. Au cours d'une étude récente²¹⁰, on a évalué la concentration du β -carotène dans le tissu adipeux à titre de marqueur biologique de l'apport. L'expérience consistait à estimer, à l'aide d'un questionnaire de fréquence de consommation, l'apport en β -carotène alimentaire et à comparer les valeurs obtenues à la concentration de la provitamine dans le plasma et le tissu adipeux de volontaires âgés de 50 à 70 ans, en santé et ne faisant pas usage du tabac. Des coefficients de corrélation partielle significatifs ($r = 0,20$, après corrections pour l'âge et le sexe des individus) ont été notés entre la concentration du β -carotène provenant de l'alimentation et celui retrouvé dans le tissu adipeux. De meilleurs coefficients encore ont été observés entre la concentration du carotène trouvé dans le tissu adipeux et celui trouvé dans le plasma ($r = 0,56$), ces derniers ayant probablement été moins affectés par l'imprécision des questionnaires et les différences relatives à l'absorption. C'est par une augmentation de six fois sa concentration initiale que le tissu adipeux a répondu à la supplémentation imposée par ce protocole. S'attardant à

l'investigation de sujets dont les apports sont plutôt fournis par une alimentation régulière, plusieurs études^{114,115,116,211} ont mesuré la concentration des caroténoïdes individuels. Ces études ont permis de confirmer que le β -carotène, le lycopène et la lutéine + zéaxanthine étaient les principaux caroténoïdes retrouvés dans de nombreux tissus humains. Ces observations concordent rigoureusement avec les composés prépondérants dans le plasma des personnes âgées.

Jusqu'à tout récemment, on croyait que la contribution de bon nombre de tissus et d'organes aux échanges était négligeable et qu'elle s'effectuaient majoritairement entre seulement deux principaux compartiments : le plasma et le tissu adipeux¹⁵⁷. Cette assertion quasi mathématique prend un sens si l'on considère que, compte tenu de son importante masse en dépit de concentrations des caroténoïdes bien inférieures à celles de maints autres tissus, le tissu adipeux constitue de loin le plus important site d'entreposage¹⁵⁷.

De nouvelles données laissent toutefois croire que le contenu en caroténoïdes de plusieurs autres tissus pourrait prendre part aux échanges entre les compartiments de l'organisme. Certains groupes^{155,156,212} ont en effet élaboré leur protocole de recherche avec la seule préoccupation de mieux cerner la contribution étiologique du poids corporel et de ses composantes maigre et grasse sur la concentration plasmatique des caroténoïdes, en recourant à des techniques plus sophistiquées de mesure de composition corporelle. Parmi eux, Zhu¹⁵⁵ et autres ont indiqué la présence chez l'homme âgé d'une corrélation inverse entre la masse maigre (et l'IMC) et la

β -caroténémie en condition basale de même qu'avec son accroissement en réponse à l'ingestion quotidienne d'un supplément du composé pendant presque un mois, soit 28 jours. Aucune association significative n'a cependant été trouvée avec la masse grasse.

À la lumière de ces constatations, les auteurs¹⁵⁵ croient que, contrairement au tissu adipeux qui interviendrait dans un régime stable de façon lente et passive, les tissus maigres, parmi lesquels on trouve le foie, les reins et les surrénales, riches en caroténoïdes, pourraient jouer un rôle actif dans la déposition du β -carotène nouvellement absorbé au cours des conditions transitoires qui prévalent lorsque les apports sont plus grands qu'à l'accoutumé. Des travaux²¹³ concernant la clairance plasmatique du β -carotène dans des conditions basales ou à la suite d'une supplémentation ont montré une courbe d'élimination biphasique, supportant l'assomption de l'existence de deux pools différents avec des turnovers distincts qui interagissent avec le compartiment sanguin.

Aux hypothèses énoncées ci-dessus, relatives au volume de distribution des composés et à leur mobilisation des graisses pour expliquer l'effet inverse qu'exerce le poids corporel sur la concentration plasmatique du β -carotène, tel qu'observé dans notre étude, on peut supposer que les atteintes à la composition corporelle altèrent simultanément le métabolisme par l'intermédiaire d'autres voies dont on ignore tant l'existence que les effets sur les caroténoïdes. Par exemple, certains auteurs¹⁴⁵ attribuent le mécanisme explicatif de l'accroissement de la caroténémie chez les

anorexiques à une conversion diminuée du β -carotène en rétinol, notamment par une altération de l'activité enzymatique de la β -carotène 15,15' dioxygénase hépatique et intestinale, prétendue dépendante des hormones thyroïdiennes. Cette diminution du clivage résulterait pour sa part d'une utilisation amoindrie de la vitamine A engendrée par des besoins tissulaires diminués. Nos résultats ont précisément révélé que l'émaciation était associée à des taux abaissés d'hormones thyroïdiennes (T_3 totale, T_3 libre), du complément C_3 , une protéine à demi-vie brève, et de lymphocytes. Ces atteintes plasmatiques concomitantes supportent l'hypothèse selon laquelle plus d'un mécanisme opéreraient simultanément pour expliquer les variations de la β -caroténémie.

8. CONCLUSION

Cette étude révèle l'existence d'altérations fréquentes de l'état nutritionnel protéino-énergétique de la clientèle d'une unité de courte durée gériatrique, tant par manque et par marasme que par excès avec surplus de dépôts graisseux et obésité flagrante. Il ressort aussi que la quantité de la plupart des caroténoïdes spécifiques composant la diète des participants détermine significativement les concentrations trouvées dans leur sang. Un questionnaire de fréquence de consommation, couplé aux teneurs en caroténoïdes des aliments trouvés dans la base de données nutritionnelles du USDA-NCI, constitue donc un moyen raisonnablement valide d'estimation des apports des principaux caroténoïdes fournis par la diète des personnes âgées vulnérables pour expliquer la concentration de leur équivalent plasmatique. Il est toutefois incontestable qu'un changement dans la durée de temps circonscrite pour l'évaluation (ici, le mois précédent), d'éventuels raffinements apportés aux tables de composition alimentaire et au questionnaire (items listés et fréquences de consommation suggérées), la manière de diriger les entrevues diététiques et de quantifier les apports usuels pourraient améliorer les performances de l'instrument. Néanmoins, l'absence de corrélation entre l' α -carotène et la lutéine + zéaxanthine mesurée dans la diète et le plasma chez la femme indique que l'investigation incluant ce composé est sujette à caution.

Les présents résultats corroborent notre observation précédente à l'effet que le poids corporel est un déterminant négatif contribuant de manière importante à l'explication

de la variance du β -carotène plasmatique de la femme âgée, mais aucunement à celle de l'homme du même groupe d'âge^{47,190}. L'analyse de régression multivariée justifie d'ajouter que la consommation d'alcool, les apports alimentaires en β -carotène et le cholestérol des LDL sont d'autres déterminants significatifs chez la femme, et précise que les LDL et les apports en β -carotène seuls déterminent les concentrations chez l'homme. Ne pouvant expliquer ces différences se rapportant au sexe des individus, mais visant plutôt à séparer des associations statistiques les contributions causales directes et indirectes des contributions non causales, nous avons proposé une structure de causalité théorique pour expliquer la β -caroténémie des femmes. La structure en question, analysée par la technique statistique de modélisation structurale, témoigne d'une association significative entre certains comportements, tels l'usage réservé au tabac et à l'alcool, tout comme une association négative entre le tabagisme et l'ingestion de β -carotène : l'aînée faisant usage du tabac opte parallèlement pour des choix alimentaires excluant les fruits et les légumes riches en β -carotène. Les corrélations observées entre ces variables, sans origines causales présumées, précisons-le, sont plutôt attribuables à des habitudes de vie mutuellement associées. L'analyse de modélisation structurale précise aussi que l'effet causal du poids corporel sur le β -carotène plasmatique s'exerce, statistiquement parlant, par sa seule contribution directe, réfutant toute contribution indirecte exercée par l'intermédiaire du LDL-cholestérol.

Le mécanisme sous-jacent à l'effet causal direct du poids corporel sur le β -carotène plasmatique est implicitement imputable au volume de distribution de ce constituant

liposoluble et à sa mobilisation des graisses du tissu adipeux. Le modèle ne peut évidemment exclure la possibilité d'une ou de quelques variables intermédiaires apparaissant comme les conséquences successives d'une variation du poids lui-même, ou d'une composante spécifique de la masse corporelle totale qui y soit intimement associée. En fait, l'analyse corrélationnelle a montré que dans ce groupe particulier de personnes âgées, l'IMC était intimement associé à d'autres paramètres anthropométriques, à des hormones thyroïdiennes et au complément C₃, lequel ne peut exclure l'hypothèse que plus d'un mécanisme opère simultanément pour expliquer les variations de la β -caroténémie.

Les résultats de cette étude sont inéluctablement limités par le caractère transversal du devis de recherche, lequel ne peut illustrer plus que des associations d'ordre statistique entre des variables mesurées à un point donné dans le temps. Pas même la modélisation structurale ne permet de prouver l'exactitude de l'ensemble des relations de causalité. Elle constitue seulement un motif valable de mettre en évidence les conséquences d'un ensemble d'hypothèses, dont le mérite repose sur le fait qu'elles soient explicitement établies à l'avance, et de quantifier les diverses contributions causales supposées opérer comme telles dans la nature. En fait, de façon idéale, on établirait qu'une variable x_i donnée est la cause de la concentration plasmatique de β -carotène en conduisant une expérience où toutes les autres variables seraient maintenues constantes pendant que la variable x_i serait manipulée : on observerait alors des changements de la variable β -carotène. De telles expériences sont intégralement inapplicables en pratique, mais pourraient néanmoins être

approchées par des essais longitudinaux conduits auprès d'individus âgés chez qui les mêmes paramètres seraient mesurés à plus d'une occasion. Un de ces essais pourrait être conduit au cours d'un changement de poids induit par des manipulations alimentaires auprès d'échantillons homogènes de sujets aux deux limites de teneur en graisse corporelle, soit auprès d'individus anorexique ou émaciés en phase de récupération pondérale et auprès d'individus obèses soumis à une diète amaigrissante. Un autre essai pourrait plutôt prendre l'aspect d'une étude pharmacocinétique de la réponse plasmatique à une dose de β -carotène prise oralement ou administrée par voie intraveineuse et d'une comparaison des réponses des individus émaciés et obèses, ayant maintenu un poids stable depuis un temps minimal donné. Ces quelques exemples d'expériences relativement simples à réaliser auraient l'avantage de documenter les échanges tissulaires du caroténoïde : sa mobilisation, d'une part, et son entreposage, d'autre part.

Quoiqu'il en soit, seules de futures études expérimentales, cliniques et épidémiologiques sur le métabolisme des caroténoïdes permettront de préciser les conséquences pratiques de nos observations et d'élucider les hypothèses étiologiques avancées. Il serait éminemment souhaitable que de telles études incorporent des mesures de composition corporelle permettant la répartition du poids corporel total en masse maigre et en masse grasse. Néanmoins, compte tenu de la disponibilité des banques de données de nombreux groupes de chercheurs comportant tous les facteurs anthropométriques, biochimiques, alimentaires et comportementaux nécessaires et collectés auprès de plusieurs centaines, voire de milliers de sujets, pourraient

confirmer ou infirmer le modèle proposé, ou en proposer un autre tout aussi plausible sur le plan de la statistique par l'exclusion successive de modèles spécifiques de causalité. Il appert que l'utilisation de cette méthode statistique multivariée méconnue, jusqu'à récemment l'apanage des sciences sociales et économiques, pourrait être prometteuse pour la recherche biomédicale en permettant à l'investigateur de confronter ses théories à l'analyse statistique, et en lui fournissant un outil additionnel valable pour l'étude de relations causales entre variables de systèmes complexes.

9. RÉFÉRENCES

1. Olson JA. Carotenoids and human health. *Arch Latinoam Nutr* 1999;49 Suppl 1:S7-11.
2. Cohen LA. Nutrition and prostate cancer: a review. *Ann N Y Acad Sci* 2002;963:148-55.
3. Institute of Medicine, National Academy of Sciences, Food and Nutrition Board. *Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids*. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
4. Institute of Medicine, National Academy of Sciences, Food and Nutrition Board. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. Washington, DC: National Academy Press, 2002.
5. Krinsky NI. Carotenoids as antioxidants. *Nutrition* 2001;17:815-7.
6. Paiva SAR, Russell RM. Beta-carotene and other carotenoids as antioxidants. *J Am Coll Nutr* 1999;18:426-33.
7. van Poppel G. Epidemiological evidence for beta-carotene in prevention of cancer and cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:S57-61.
8. Berr C. Cognitive impairment and oxidative stress in the elderly: results of epidemiological studies. *Biofactors* 2000;13:205-9.
9. Hughes DA. Dietary carotenoids and human immune function. *Nutrition* 2001;17:823-7.

10. Mares-Perlman JA, Millen AE, Ficek TL, Hankinson SE. The body of evidence to support a protective role for lutein and zeaxanthin in delaying chronic disease. Overview. *J Nutr* 2002;132:S518-524.
11. Anonymous. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:1029-35.
12. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Hammar S. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-5.
13. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, Belanger C, LaMotte F, Gaziano JM, Ridker PM, Willett W, Peto R. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1145-9.
14. Bingham SA., Gill C, Welch A, Cassidy A, Runswick AA, Okeas S, Lubin R, Thurnham DI, Key TJ, Roe L, Khaw KT, Day NE. Validation of dietary assessment methods on the UK arm of EPIC using weighed records, and 24-hour urinary nitrogen and potassium and serum vitamin C and carotenoids as biomarkers. *Int J Epidemiol* 1997;26:S137-151.
15. Boeing H, Bohlscheid-Thomas S, Voss S, Schneeweiss S, Wahrendorf J. The relative validity of vitamin intakes derived from a food frequency questionnaire

- compared with 24-hour recalls and biological measurements results from the EPIC pilot study in Germany. *Int J Epidemiol* 1997;26:S82-90.
16. Brady WE, Mares-Perlman JA, Bowen P, Stacewicz-Sapuntzakis M. Human serum carotenoid concentrations are related to physiologic and lifestyle factors. *J Nutr* 1996;126:129-37.
 17. Carroll YL, Corridan BM, Morrissey PA. Carotenoids in young and elderly healthy humans: dietary intakes, biochemical status and diet-plasma relationships. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:644-53.
 18. Carroll YL, Corridan BM, Morrissey PA. Lipoprotein carotenoid profiles and the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in healthy elderly volunteers. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:500-7.
 19. Coates RJ, Eley JW, Block G, Gunter EW, Sowell AL, Grossman C, Greenberg RS. An evaluation of a food frequency questionnaire for assessing dietary intake of specific carotenoids and vitamin E among low-income black women. *Am J Epidemiol* 1991;134:658-71.
 20. Forman MR, Lanza E, Yong LC, Holden JM, Graubard BI, Beecher GR, Melitz M, Brown ED, Smith JC. The correlation between two dietary assessments of carotenoid intake and plasma carotenoid concentrations application of a carotenoid food-composition database. *Am J Clin Nutr* 1993;58:519-24.
 21. Herbeth B, Chavance M, Musse N, Mejean L, Vernhes G. Dietary intake and other determinants of blood vitamins in an elderly population. *Eur J Clin Nutr* 1989;43:175-86.

22. Jacques PF, Sulsky SI, Sadowski JA, Philips JC, Rush D, Willett WC. Comparison of micronutrient intake measured by a dietary questionnaire and biochemical indicators of micronutrient status. *Am J Clin Nutr* 1993;57:182-9.
23. Jarvinen R, Knekt P, Seppanen R, Heinonen M, Aaran RK. Dietary determinants of serum beta-carotene and serum retinol. *Eur J Clin Nutr* 1993;47:31-41.
24. Liu T, Wilson NP, Craig CB, Tamura T, Soong S, Sauberlich HE, Cole P, Butterworth CEJ. Evaluation of three nutritional assessment methods in a group of women. *Epidemiology* 1992;3:496-502.
25. Martini MC, Campbell DR, Gross MD, Grandits GA, Potter JD, Slavin JL. Plasma carotenoids as biomarkers of vegetable intake. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1995;4:491-6.
26. Mayne ST, Cartmel B, Silva F, Kim CS, Fallon BG, Briskin K, Zheng T, Baum M, Shor-Posner G, Goodwin WJ Jr. Plasma lycopene concentrations in humans are determined by lycopene intake, plasma cholesterol concentrations and selected demographic factors. *J Nutr* 1999;129:849-54.
27. Michaud DS, Giovannucci EL, Ascherio A, Rimm EB, Forman MR, Sampson L, Willett WC. Associations of plasma carotenoid concentrations and dietary intake of specific carotenoids in a sample of two prospective cohort studies using a new carotenoid database. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1998;7:283-90.

28. Peng YM, Peng YS, Lin Y, Moon T, Roe DJ, Ritenbaugh C. Concentrations and plasma-tissue diet relationships of carotenoids, retinoids, and tocopherols in humans. *Nutr Cancer* 1995;23:233-46.
29. Ritenbaugh C, Peng YM, Aickin M, Graver E, Branch M, Alberts DS. New carotenoid values for foods improve relationship of food frequency questionnaire intake estimates to plasma values. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1996;5:907-12.
30. Rock CL, Thornquist MD, Neuhauser ML, Kristal AR, Neumark-Sztainer D, Cooper DA, Patterson RE, Cheskin LJ. Diet and lifestyle correlates of lutein in the blood and diet. *J Nutr* 2002;132:S525-530.
31. Roidt L, White E, Goodman GE, Wahl PW, Omenn GS, Rollins B, Karkeck JM. Association of food frequency questionnaire estimates of vitamin A intake with serum vitamin A levels. *Am J Epidemiol* 1988;128:645-54.
32. Scott KJ, Thurnham DI, Hart DJ, Bingham SA, Day K. The correlation between the intake of lutein, lycopene and beta carotene from vegetables and fruits, and blood plasma concentrations in a group of women aged 50-65 years in the UK. *Br J Nutr* 1996;75:409-18.
33. Stryker WS, Kaplan LA, Stein EA, Stampfer MJ, Sober A, Willett WC. The relation of diet, cigarette smoking and alcohol consumption to plasma beta-carotenes and alpha-tocopherol levels. *Am J Epidemiol* 1988;127:283-96.
34. Tucker KL, Chen H, Vogel S, Wilson PW, Schaefer EJ, Lammi-Keefe CJ. Carotenoid intakes, assessed by dietary questionnaire, are associated with

- plasma carotenoid concentrations in an elderly population. *J Nutr* 1999;129:438-45.
35. VandenLangenberg GM, Brady W E, Nebeling LC, Block G, Forman M, Bowen PE, Stacewicz-Sapuntzakis M, Mares-Perlman JA. Influence of using different sources of carotenoid data in epidemiologic studies. *J Am Diet Assoc* 1996;96:1271-5.
 36. Vogel S, Contois JH, Tucker KL, Wilson PW, Schaefer EJ, Lammi-Keefe CJ. Plasma retinol and plasma and lipoprotein tocopherol and carotenoid concentrations in healthy elderly participants of the Framingham Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1997;66:950-8.
 37. Wang Y, Ichiba M, Oishi H, Iyadomi M, Shono N, Tomokuni K. Relationship between plasma concentrations of beta-carotene and alpha-tocopherol and lifestyle factors and levels of DNA adducts in lymphocytes. *Nutr Cancer* 1997;27:69-73.
 38. Willett WC, Stampfer MJ, Underwood BA, Speizer FE, Rosner B, Hennekens CH. Validation of a dietary questionnaire with plasma carotenoid and alpha-tocopherol levels. *Am J Clin Nutr* 1983;38:631-9.
 39. Yong LC, Forman MR, Beecher GR, Graubard BI, Campbell WS, Reichman ME, Taylor PR, Lanza E, Holden JM, Judd JT. Relationship between dietary intake and plasma concentrations of carotenoids in premenopausal women application of the USDA-NCI carotenoid food-composition database. *Am J Clin Nutr* 1994;60:223-30.

40. Nierenberg DW, Dain BJ, Mott LA, Baron JA, Greenberg ER. Effects of 4 y of oral supplementation with beta-carotene on serum concentrations of retinol, tocopherol, and five carotenoids. *Am J Clin Nutr* 1997;66:315-9.
41. Olmedilla B, Granado F, Southon S, Wright AJ, Blanco I, Gil-Martinez E, van den Berg H, Thurnham D, Corridan B, Chopra M, Hininger I. A European multicentre, placebo-controlled supplementation study with alpha-tocopherol, carotene-rich palm oil, lutein or lycopene: analysis of serum responses. *Clin Sci (Lond)* 2002;102:447-56.
42. Carughi A, Hooper FG. Plasma carotenoid concentrations before and after supplementation with a carotenoid mixture. *Am J Clin Nutr* 1994;59:896-9.
43. Micozzi MS, Brown ED, Edwards BK, Bieri JG, Taylor PR, Khachik F, Beecher GR, Smith JC Jr. Plasma carotenoid response to chronic intake of selected foods and beta-carotene supplements in men. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1120-5.
44. Record IR, Dreosti IE, McInerney JK. Changes in plasma antioxidant status following consumption of diets high or low in fruit and vegetables or following dietary supplementation with an antioxidant mixture. *Br J Nutr* 2001;85:459-64.
45. Tyssandier V, Cardinault N, Caris-Veyrat C, Amiot MJ, Grolier P, Bouteloup C, Azais-Braesco V, Borel P. Vegetable-borne lutein, lycopene, and beta-carotene compete for incorporation into chylomicrons, with no adverse effect on the medium-term (3-wk) plasma status of carotenoids in humans. *Am J Clin Nutr* 2002;75:526-34.

46. Zino S, Skeaff M, Williams S, Mann J. Randomised controlled trial of effect of fruit and vegetable consumption on plasma concentrations of lipids and antioxidants. *BMJ* 1997;314:1787-91.
47. Kergoat MJ, Leclerc BS, PetitClerc C, Imbach A. Determinants of total serum carotene concentrations in institutionalized elderly. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:430-6.
48. Coudray C, Roussel AM, Arnaud J, Favier A. Selenium and antioxidant vitamin and lipidoperoxidation levels in preaging French population. ÉVA Study Group. Étude de vieillissement artériel. *Biol Trace Elem Res* 1997;57:183-90.
49. Grievink L, de Waart FG, Schouten EG, Kok FJ. Serum carotenoids, alpha-tocopherol, and lung function among Dutch elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:790-5.
50. Nierenberg DW, Stukel TA, Baron JA, Dain BJ, Greenberg ER, and the Skin Cancer Prevention Study Group. Determinants of plasma levels of beta-carotene and retinol. *Am J Epidemiol* 1989;130:511-21.
51. Olmedilla B, Granado F, Gil-Martinez E, Blanco I, Rojas-Hidalgo E. Reference values for retinol, tocopherol, and main carotenoids in serum of control and insulin-dependent diabetic Spanish subjects. *Clin Chem* 1997;43:1066-71.
52. al Senaidy AM, al Zahrary YA, al Faqeeh MB. Effects of smoking on serum levels of lipid peroxides and essential fat-soluble antioxidants. *Nutr Health* 1997;12:55-65.
53. Drewnowski A, Rock CL, Henderson SA, Shore AB, Fischler C, Galan P, Preziosi P, Hercberg S. Serum beta-carotene and vitamin C as biomarkers of

- vegetable and fruit intakes in a community-based sample of French adults. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1796-802.
54. Philippe P. [Generation and evaluation of etiologic hypotheses in epidemiology]. *Soc Sci Med* 1985;20:681-9. French.
 55. Hiddink GJ, Hautvast JG, van Woerkum CM, Fieren CJ, van 't Hof MA. Nutrition guidance by primary-care physicians: LISREL analysis improves understanding. *Prev Med* 1997;26:29-36.
 56. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol* 1997;26:224-7.
 57. Wright S. Path coefficients and path regressions: alternative in complementary concepts? *Biometrics* 1960;16:423-45.
 58. Crews H, Alink G, Andersen R, Braesco V, Holst B, Maiani G, Ovesen L, Scotter M, Solfrizzo M, van den Berg R, Verhagen H, Williamson G. A critical assessment of some biomarker approaches linked with dietary intake. *Br J Nutr* 2001;86 Suppl 1:S5-35.
 59. Gerster H. The potential role of lycopene for human health. *J Am Coll Nutr* 1997;16:109-26.
 60. Khachik F, Spangler CJ, Smith JC, Canfield LM, Steck A, Pfander H. Identification, quantification and relative concentrations of carotenoids and their metabolites in human milk and serum. *Anal Chem* 1997;69:1873-81.
 61. Karrer P, Helfenstein A, Wehrli H, Wettstein A. Veber die konstitution des lycopins and carotins. *Helv Chim Acta* 1930;13:1089.

62. Karrer P, Morf R, Schöpp K Zur kenntnis des vitamins A aus fischtranen. *Helv Chim Acta* 1931;14:1431.
63. Goodwin TW. *The biochemistry of the carotenoids*. Vol. 1: Plants. New York: Chapman and Hall, 1980.
64. Chug-Ahuja JK, Holden JM, Forman MR, Mangels AR, Beecher GR, Lanza E. The development and application of a carotenoid database for fruits, vegetables, and selected multicomponent foods. *J Am Diet Assoc* 1993;93:318-23.
65. Holden JM, Eldridge AL, Beecher GR, Buzzard M, Bhagwat S, Davis CS, Douglass LW, Gebhardt S, Haytowitz D, Schakel S. Carotenoid content of U.S. foods: an update of the database. *Food Comp Anal* 1999;12:169-96.
66. Lessin WJ, Catigani GI, Schwartz SJ. Quantification of cis-trans isomers of provitamin A carotenoids in fresh and processed fruits and vegetables. *J Agric Food Chem* 1997;45:3728-32.
67. Mangels AR, Holden JM, Beecher GR, Forman MR, Lanza E. Carotenoid content of fruits and vegetables: An evaluation of analytic data. *J Am Diet Assoc* 1993;93:284-96.
68. Sommerburg O, Keunen JE, Bird AC, van Kuijk FJ. Fruits and vegetables that are sources for lutein and zeaxanthin: The macular pigment in human eyes. *Br J Ophthalmol* 1998;82:907-10.
69. Trigueiro IN, Penteadó Mde V. Stereochemical isomers composition and vitamin A value of Brazilian palm oils. *Arch Latinoam Nutr* 1996;46:334-7.
70. Deli J, Molnar P, Matus Z, Toth G. Carotenoid composition in the fruits of red paprika (*Capsicum annuum* var. *lycopersiciforme rubrum*) during ripening;

- biosynthesis of carotenoids in red paprika. *J Agric Food Chem* 2001;49:1517-23.
71. Maoka T, Mochida K, Kozuka M, Ito Y, Fujiwara Y, Hashimoto K, Enjo F, Ogata M, Nobukuni Y, Tokuda H, Nishino H. Cancer chemopreventive activity of carotenoids in the fruits of red paprika *Capsicum annuum* L. *Cancer Lett* 2001;172:103-9.
 72. European Commission, Health & Consumer Protection, Scientific Committee for food. *Opinion of the scientific committee for food on the Tolerable Upper Intake level of beta-carotene*. 19 october 2000. In Europa. *Site de l'Union européenne* [Enligne]. [http:// www.europa.eu.int](http://www.europa.eu.int) (Page consultée le 10 août 2002).
 73. Byers T. *Vitamin A and cancer prevention* (IARC Handbooks of cancer prevention #3) workgroup chair. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1998.
 74. Johnson EJ. The role of carotenoids in human health. *Nutr Clin Care* 2002;5:56-65.
 75. Nebeling LC, Forman MR, Graubard BI, Snyder RA. Changes in carotenoid intake in the United States: the 1987 and 1992 National Health Interview Surveys. *J Am Diet Assoc* 1997;97:991-6.
 76. Donkin AJ, Johnson AE, Morgan K, Neale RJ, Page RM, Silburn RL. Gender and living alone as determinants of fruit and vegetable consumption among the elderly living at home in urban Nottingham. *Appetite* 1998;30:39-51.

77. Hallfrisch J, Muller DC, Singh VN. Vitamin A and E intakes and plasma concentrations of retinol, beta-carotene, and alpha-tocopherol in men and women of the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Am J Clin Nutr* 1994;60:176-82.
78. Johnson AE, Donkin AJ, Morgan K, Neale RJ, Page RM, Silburn RL. Fruit and vegetable consumption in later life. *Age Ageing* 1998;27:723-8.
79. Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer M.J, Colditz GA, Litin LB, Willett WC. Reproducibility and validity of an expanded self-administered semiquantitative food frequency questionnaire among male health professionals. *Am J Epidemiol* 1992;135:1114-26.
80. Willett WC, Reynolds RD, Cottrell-Hoehner S, Sampson L, Browne ML. Validation of a semi-quantitative food frequency questionnaire comparison with 1-year diet record. *J Am Diet Assoc* 1987;87:43-7.
81. Canada, Santé et Bien-être social. Direction générale de la protection de la santé. Bureau des sciences de la nutrition. *Apports nutritionnels recommandés pour les Canadiens*. Ottawa, 1983.
82. Parker RS. Absorption, metabolism and transport of carotenoid. *FASEB J* 1996;10:542-51.
83. Gartner C, Stahl W, Sies H. Preferential increase in chylomicron levels of the xanthophylls lutein and zeaxanthin compared to beta-carotene in humans. *Int J Vitam Nutr Res* 1996; 66:119-25.

84. Johnson EJ, Qin J, Krinsky NI, Russell RM. Ingestion by men of a combined dose of beta-carotene and lycopene does not affect the absorption of beta-carotene but improves that of lycopene. *J Nutr* 1997;127:1833-7.
85. Paetau I, Chen H, Goh NMY, White WS. Interactions in the postprandial appearance of beta-carotene and canthaxanthin in plasma triacylglycerol-rich lipoproteins in humans. *Am J Clin Nutr* 1997;99:1133-43.
86. Erdman JW Jr, Bierer TL, Gugger ET. Absorption and transport of carotenoids. *Ann NY Acad Sci* 1993;691:76-85.
87. Rock CL, Lovalvo JL, Emenhiser C, Ruffin MT, Flatt SW, Schwartz SJ. Bioavailability of beta-carotene is lower in raw than in processed carrots and spinach in women. *J Nutr* 1998;128:913-6.
88. Khachik F, Goli MB, Beecher GR, Holden J, Lusby WR, Tenorio MD, Barrera MR. Effect of food preparation on qualitative and quantitative distribution of major carotenoid constituents of tomatoes and several green vegetables. *J Agric Food Chem* 1992;40:390-8.
89. Parker RS, Swanson JE, You CS, Edwards AJ, Huang T. Bioavailability of carotenoids in human subjects. *Proc Nutr Soc* 1999;58:155-62.
90. Stahl W, Sies H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. *J Nutr* 1992;122:2161-6.
91. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1767-76.

92. Edwards AJ, Nguyen CH, You CS, Swanson JE, Emenhiser C, Parker RS. Alpha- and beta-carotene from a commercial puree are more bioavailable to humans than from boiled-mashed carrots, as determined using an extrinsic stable isotope reference method. *J Nutr* 2002;132:159-67.
93. Dimitrov NV, Meyer C, Ullrey DE, Chenoweth W, Michelakis A, Malone W, Boone C, Fink G. Bioavailability of beta-carotene in humans. *Am J Clin Nutr* 1988;48:298-304.
94. Clinton SK. Lycopene: chemistry, biology, and implications for human health and disease. *Nutr Rev* 1998;1:35-51.
95. Faure, Fayol V, Galabert C, Grolier P, Le Moël G, Steghens JP, van Kappel A, Nabet F. Les caroténoïdes : 1. Métabolisme et physiologie. *Ann Biol Clin* 1999;57:169-83.
96. Faure, Fayol V, Galabert C, Grolier P, Le Moël G, Steghens JP, Nabet F. Les caroténoïdes : 2. Pathologie et études de suppléments. *Ann Biol Clin* 1999;57:273-82.
97. Novotny JA, Dueker SR, Zech LA, Clifford AJ. Compartmental analysis of the dynamic of beta-carotene metabolism in an adult volunteer. *J Lipid Res* 1995;36:1825-38.
98. van Vliet T. Absorption of beta-carotene and other carotenoids in humans and animal models. *Eur J Clin Nutr* 1996;50 Suppl 3:S32-37.
99. Borel P, Tyssandier V, Mekki N, Grolier P, Rochette Y, Alexandre-Gouabau MC, Lairon D, Azais-Braesco V. Chylomicron beta-carotene and retinyl

- palmitate responses are dramatically diminished when men ingest beta-carotene with medium-chain rather than long-chain triglycerides. *J Nutr* 1998;128:361-7.
100. Bowen PE, Garg M, Stacewicz-Sapuntzakis M, Yelton L, Schreiner RS. Variability of serum carotenoids in response to controlled diets containing six servings of fruits and vegetables per day. *Ann N Y Acad Sci* 1993;691:241-3.
101. Brown ED, Micozzi MS, Craft NE, Bieri JG, Beecher G, Edwards BK, Rose A, Taylor PR, Smith JC Jr. Plasma carotenoids in normal men after a single ingestion of vegetables or purified beta-carotene. *Am J Clin Nutr* 1989;49:1258-65.
102. Johnson EJ, Suter PM, Sahyoun N, Ribaya-Mercado JD, Russell RM. Relation between beta-carotene intake and plasma and adipose tissue concentrations of carotenoids and retinoids. *Am J Clin Nutr* 1995;62:598-603.
103. Shiau A, Mobarhan S, Stacewicz-Sapuntzakis M, Benya R, Liao Y, Ford C, Bowen P, Friedman H, Frommel TO. Assessment of the intestinal retention of beta-carotene in humans. *J Am Coll Nutr* 1994;13:369-75.
104. White WS, Stacewicz-Sapuntzakis M, Erdman JW Jr, Bowen PE. Pharmacokinetics of beta-carotene and canthaxanthin after ingestion of individual and combined doses by human subjects. *J Am Coll Nutr* 1994;13:665-71.
105. O'Neill ME, Thurnham DI. Intestinal absorption of beta-carotene, lycopene and lutein in men and women following a standard meal: response curves in the triacylglycerol-rich lipoprotein fraction. *Br J Nutr* 1998;79:149-59.

106. Lin Y, Dueker SR, Burri BJ, Neidlinger TR, Clifford AJ. Variability of the conversion of β -carotene to vitamin A in women measured by using a double-tracer study design. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1545-54.
107. Schäfer Elinder LS, Hadell K, Johansson J, Molgaard J, Holme I, Olsson AG, Walldius G. Probucol treatment decreases serum concentrations of diet-derived antioxidants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1057-63.
108. Tammi A, Ronnema T, Gylling H, Rask-Nissila L, Viikari J, Tuominen J, Pulkki K, Simell O. Plant stanol ester margarine lowers serum total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations of healthy children: the STRIP project. *J Pediatr* 2000;136:503-10.
109. Borel P, Grolier P, Mekki N, Boirie Y, Rochette Y, Le Roy B, Alexandre-Gouabau MC, Lairon D, Azais-Braesco V. 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* 1998;39:2250-60.
110. Clevidence BA, Bieri J. Association of carotenoid with human plasma lipoproteins. *Methods Enzymol* 1993;214:33-46.
111. Perugini C, Bagnati M, Cau C, Bordone R, Zoppis E, Paffoni P, Re R, Albano E, Bellomo G. Distribution of lipid-soluble antioxidants in lipoproteins from healthy subjects. I. Correlation with plasma antioxidant levels and compositions of lipoproteins. *Pharmacol Res* 2000;41:53-63.

112. Traber MG, Diamond SR, Lane JC, Brody RI, Kayden HJ. Beta-Carotene transport in human lipoproteins. Comparisons with alpha-tocopherol. *Lipids* 1994;29:665-9.
113. Cooney RV, Franke AA, Hankin JH, Custer LJ, Wilkens LR, Harwood PJ, Le Marchand L. Seasonal variations in plasma micronutrients and antioxidants. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1995;4:207-15.
114. Schmitz HH, Poor CL, Wellman RB, Erdman JW Jr. Concentrations of selected carotenoids and vitamin A in human liver, kidney and lung tissue. *J Nutr* 1991;121:1613-21.
115. Parker RS. Carotenoid and tocopherol composition of human adipose tissue. *Am J Clin Nutr* 1988;47:33-6.
116. Kaplan LA, Lau JM, Stein EA. Carotenoid composition, concentrations and relationships in various human organs. *Clin Physiol Biochem* 1990;8:1-10.
117. El-Sohemy A, Baylin A, Kabagambe E, Ascherio A, Spiegelman D, Campos H. Individual carotenoid concentrations in adipose tissue and plasma as biomarkers of dietary intake. *Am J Clin Nutr* 2002;76:172-9.
118. Lunetta JM, Zulim RA, Dueker SR, Lin Y, Flaig V, Schneider PD, Wolfe BM, Clifford AJ. Method for the simultaneous determination of retinol and beta-Carotene concentrations in human tissues and plasma. *Anal Biochem* 2002;304:100-9.
119. Palan PR, Cohen BL, Barad DH, Romney SL. Effects of smoking on the levels of antioxidant beta carotene, alpha tocopherol and retinol in human ovarian follicular fluid. *Gynecol Obstet Invest* 1995;39:43-6.

120. Parker RS. Carotenoids in human blood and tissues. *J Nutr* 1989;119:101-4.
121. Parker RS. Analysis of carotenoids in human plasma and tissues. *Methods Enzymol* 1993;214:86-93.
122. Bone RA, Landrum JT, Dixon Z, Chen Y, Llerena CM. Distribution of lutein and zeaxanthin stereoisomers in the human retina. *Exp Eye Res* 1997;64:211-8.
123. Hansen M, Maret W. Retinal is not formed in vitro by enzymatic central cleavage of beta-carotene. *Biochemistry* 1988; 27:200-6.
124. Goodmann DS, Blomstrand R, Werner B, Huang HS, Shirator T. The intestinal absorption and metabolism of vitamin A and beta-carotene in man. *J Clin. Invest* 1966;45:1615-23
125. Grolier P, Duszka C, Borel P, Alexandre-Gouabau MC, Azais-Braesco V. In vitro and in vivo inhibition of beta-carotene dioxygenase activity by canthaxanthin in rat intestine. *Arch Biochem Biophys* 1997;348:233-8.
126. Hebutern X, Wang XD, Smith DE, Tang G, Russel RM. In vivo biosynthesis of retinoic acid from beta-carotene involves an excentric cleavage pathway in ferret intestine. *J Lipid Res* 1996;37:482-92.
127. Nagao A, During A, Hoshino C, Terao J, Olson JA. Stoichiometric conversion of all trans beta-carotene to retinal by pig intestinal extract. *Arch Biochem Biophys* 1996;328:55-63.
128. Duszka C, Grolier P, Azim EM, Alexandre-Gouabau MC, Borel P, Azais-Braesco V. Rat intestinal beta-carotene dioxygenase activity is located primarily in the cytosol of mature jejunal enterocytes. *J Nutr* 1996;126:2550-6.

129. Napoli JL, Race KR. Biogenesis of retinoic acid from beta-carotene. *J Biol Chem* 1988;263:17372-7.
130. Wang WD, Krinsky NI, Tang G, Russell RM. Retinoic acid can be produced from excentric cleavage of beta-carotene in human intestinal mucosa. *Arch Biochem Biophys* 1992;293:298-304.
131. van Vliet T, van Vlissinger MF, van Schaik F, van den Berg H. Beta-carotene absorption and cleavage in rats is affected by the vitamin A concentration of the diet. *J Nutr* 1996;126:499-508.
132. Grolier P, Agoudavi S, Azais-Braesco V. Comparative bioavailability of diet-, oil-, and emulsion-based preparations of vitamin A and beta-carotene in rat. *Nutr Res* 1995;15:1507-16.
133. Hickenbottom SJ, Follett JR, Lin Y, Dueker SR, Burri BJ, Neidlinger TR, Clifford AJ. Variability in conversion of beta-carotene to vitamin A in men as measured by using a double-tracer study design. *Am J Clin Nutr* 2002;75:900-7.
134. Mathews-Roth MM, Krinsky NI. Mammalian metabolism of carotenoids other than beta-carotene. *Methods Enzymol* 1992;213:265-72.
135. Khachik F, Beecher GR, Smith JC. Lutein, lycopene and their oxidative metabolites in chemoprevention of cancer. *J Cell Biochem* 1995;22:236-46.
136. Khachik F, Beecher GR, Goli MB, Lusby WR, Daitch CE. Separation and quantification of carotenoids in human plasma. *Methods Enzymol* 1992;213:205-19.
137. Peto R, Doll R, Buckley JD, Sporn MB. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 1981;290:201-8.

138. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, Yang CS, Zheng SF, Gail M, Li GY, *et al.* Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1483-92.
139. Leclerc A, Papoz L, Bréart G, Lellouch J. *Dictionnaire d'épidémiologie*, Paris: Frison-Roche, 1990.
140. Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Rautalahti M, Pietinen P, Heinonen OP. Effects of supplemental beta-carotene, cigarette smoking, and alcohol consumption on serum carotenoids in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Clin Nutr* 1997;66:366-72.
141. Marangon K, Herbeth B, Lecomte E, Paul-Dauphin A, Grolier P, Chancerelle Y, Artur Y. Diet, antioxidant status, and smoking habits in French men. *Am J Clin Nutr* 1998;67:231-9.
142. Pamuk ER, Beryer T, Coates RJ, Vann JW, Sowell AL, Gunter EW, Glass D. Effects of smoking on serum nutrient concentrations in African-American women. *Am J Clin Nutr* 1994;59:891-5.
143. Olmedilla B, Granado F, Blanco I, Rojas-Hidalgo E. Seasonal and sex-related variations in six serum carotenoids, retinol, and alpha-tocopherol. *Am J Clin Nutr* 1994;60:106-10.
144. Rautalahti M, Albanes D, Haukka J, Roos E, Gref CG, Virtamo J. Seasonal variation of serum concentrations of beta-carotene and alpha-tocopherol. *Am J Clin Nutr* 1993;57:551-6.

145. Curran-Celentano J, Erdman JW Jr, Nelson RA, Grater SJ. Alterations in vitamin A and thyroid hormone status in anorexia nervosa and associated disorders. *Am J Clin Nutr* 1985;42:1183-91.
146. Manago M, Tamai H, Ogihara T, Mino M. Distribution of circulating beta-carotene in human plasma lipoproteins. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1992;38:405-14.
147. Marshman GM, Hanna MJ, Ben-Tovim DI, Walker MK. Cutaneous abnormalities in anorexia nervosa. *Australas J Dermatol* 1990;3:9-12.
148. Thibault L, Roberge AG. The nutritional status of subjects with anorexia nervosa. *Int J Vitam Nutr Res* 1987;57:447-52.
149. Ohrvall M, Tengblad S, Vessby B. Lower tocopherol serum levels in subjects with abdominal adiposity. *J Intern Med* 1993;234:53-60.
150. Moor de Burgos A, Wartanowicz M, Ziemiński S. Blood vitamin and lipid levels in overweight and obese women. *Eur J Clin Nutr* 1992;46:803-8.
151. Decsi T, Molnar D, Koletzko B. Reduced plasma concentrations of alpha-tocopherol and beta-carotene in obese boys. *J Pediatr* 1997;130:653-5.
152. Strauss RS. Comparison of serum concentrations of alpha-tocopherol and beta-carotene in a cross-sectional sample of obese and nonobese children (NHANES III). *J Pediatr* 1999;134:160-5.
153. Kuno T, Hozumi M, Morinobu T, Murata T, Mingci Z, Tamai H. Antioxidant vitamin levels in plasma and low density lipoprotein of obese girls. *Free Radic Res* 1998;28:81-6.

154. Morinobu T, Murata T, Takaya R, Tamai H. Nutritional status of beta-carotene, alpha-tocopherol and retinol in obese children. *Int J Vitam Nutr Res* 2002;72:119-23.
155. Zhu YI, Hsieh WC, Parker RS, Herraiz LA, Haas JD, Swanson JE, Roe DA. Evidence of a role for fat-free body mass in modulation of plasma carotenoid concentrations in older men: studies with hydrodensitometry. *J Nutr* 1997;127:321-6.
156. Yeum KJ, Booth SL, Roubenoff R, Russell RM. Plasma carotenoid concentrations are inversely correlated with fat mass in older women. *J Nutr Health Aging* 1998;2:79-83.
157. Grolier P, Boirie Y, Levadoux E, Brandolini M, Borel P, Azais-Braesco V, Beaufriere B, Ritz P. Age-related changes in plasma lycopene concentrations, but not in vitamin E, are associated with fat mass. *Br J Nutr* 2000;84:711-6.
158. Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, Rosner B, Bain C, Witschi J, Hennekens CH, Speizer FE. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol* 1985;122:51-65.
159. Hankin JH. Development of a diet history questionnaire for studies of older persons. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1121-7.
160. Lazarus R, Wilson A, Gliksman M, Aiken J. Repeatability of nutrient intakes estimated by a semiquantitative food frequency questionnaire in elderly subjects. *Ann Epidemiol* 1995;5:65-8.

161. Giovannucci E, Colditz G, Stampfer MJ, Rimm EB, Litin L, Sampson L, Willett WC. The assessment of alcohol consumption by a simple self-administered questionnaire. *Am J Epidemiol* 1991;133:810-7.
162. Flegal KM. Agreement between two dietary methods in the measurement of alcohol consumption. *J Stud Alcohol* 1990;51:408-14.
163. Canada, Bureau des sciences de la nutrition, ministère de la Santé national et du Bien-être social. *Nutrition Canada. Rapport sur les habitudes alimentaires*. Ottawa, 1977.
164. Humble CG, Samet JM, Skipper BE. Comparison of self- and surrogate-reported dietary information. *Am J Epidemiol* 1984;119:86-98.
165. Kolonel LN, Hirohata T, Nomura AM. Adequacy of survey data collected from substitute respondents. *Am J Epidemiol* 1977;106:476-84.
166. Marshall J, Priore R, Haughey B, Rzepka T, Graham S. Spouse-subject interviews and the reliability of diet studies. *Am J Epidemiol* 1980;112:675-83.
167. Canada, Bureau of Nutritional Sciences, Food Directorate, Health Protection Branch, Department of National Health and Welfare. *The Canadian nutrient file*. Ottawa, 1993.
168. Payette H, Kergoat MJ, Shatenstein B, Boutier V, Nadon S. Validity of self-reported height and weight estimates in cognitively-intact and impaired elderly individuals. *J Nutr Health Aging* 2000;4:223-8.
169. Demirjian A. *Anthropometric report of the nutrition Canada national survey*. Department of National Health and Welfare, Ottawa, 1980.

170. Jetté M. *Anthropometric characteristics of the Canadian population: nutrition Canada survey 1970-72*. University of Ottawa, Ottawa 1983.
171. Courtney ME, Greene HL, Folk CC, Helinek GL, Dmitruk A. Rapidly declining serum albumin values in newly hospitalized patients: prevalence, severity, and contributory factors. *J Parenter Enteral Nutr* 1982;6:143-5.
172. Statland BE, Bokelund H, Winkel P. Factors contributing to intra-individual variation of serum constituents: 4. Effects of posture and tourniquet application on variation of serum constituents in healthy subjects. *Clin Chem* 1974;20:1513-9.
173. Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
174. Bieri JG, Brown ED, Smith JC. Determination of individual carotenoids in human plasma by high performance liquid chromatography. *J Liq Chromat* 1985;8:473-84.
175. Jöreskog KG, Sörbom D. LISREL VII. *Analysis of Linear Structural Relationships by the Method of Maximum Likelihood*. Mooresville, Indiana: Scientific Software inc, 1988.
176. Hayduk LA. *Structural Equation Modeling with lisrel: essentials and advances*. Baltimore, Maryland: The Johns Hopkins University Press, 1988.
177. Kergoat MJ, Latour J, Giroux F, Robillard A, Lebeuf C. Les unités d'évaluation gériatrique : le modèle québécois en milieu urbain. Deux études de cas. *L'Année gériatrique* 1996;10,43-61.

178. Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Litin L, Willett WC. Correlations of vitamin A and E intakes with the plasma concentrations of carotenoids and tocopherols among American men and women. *J Nutr* 1992;122:1792-801.
179. Santé Québec; Bellerose C, Lavallée C, Chénard L, Levasseur M (sous la direction de). *Et la santé, ça va en 1992-1993? Rapport de l'Enquête sociale et de santé 1992-1993*, volume 1, Montréal, ministère de la Santé et des services sociaux, Gouvernement du Québec, 1995.
180. Kamel HK, Karcic E, Karcic A, Barghouthi H. Nutritional Status of Hospitalized Elderly: Differences Between Nursing Home Patients and Community-Dwelling Patients. 2000;8:33-38.
181. Kergoat MJ. La dénutrition protéine-énergétique comme élément de fragilité chez la personne âgée. *Le clinicien* 1998; 3: 84-104.
182. McCormack P. Undernutrition in the elderly population living at home in the community: a review of the literature. *J Adv Nurs* 1997;26:856-63.
183. Morgan DB, newton HMV, Schorah CJ, Jewitt MA, Hancock MR, Hullin RP. Abnormal indices of nutrition in the elderly; a study of different clinical groups. *Age Ageing* 1986;15:65-76.
184. Payette H, Gray-Donald K, Cyr R, Boutier V. Predictors of dietary intake in a fonctionnally dependent elderly population in the community. *Am J public Health* 1995;85:677-83.
185. Sullivan DH, Walls RC. Protein-energy undernutrition and the risk of mortality within six years of hospital discharge. *J Am Coll Nutr* 1998;17:571-8.

186. Sullivan DH. Undernutrition in Older Adults. *Annals of Long-Term Care* 2000;8:41-6.
187. Landi F, Zuccala G, Gambassi G, Incalzi RA, Manigrasso L, Pagano F, Carbonin P, Bernabei R. Body mass index and mortality among older people living in the community. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1072-6.
188. Rumpel C, Harris TB, Madans J. Modification of the relationship between the Quetelet index and mortality by weight-loss history among older women. *Ann Epidemiol* 1993;3:343-50.
189. Tayback M, Kumanyika S, Chee E. Body weight as a risk factor in the elderly. *Arch Intern Med* 1990;150:1065-72.
190. Kergoat MJ, Leclerc BS, PetitClerc C, Imbach A. Discriminant biochemical markers for evaluating the nutritional status of elderly patients in long-term care. *Am J Clin Nutr* 1987;46:849-61.
191. Fuller CJ, Faulkner H, Bendich A, Parker RS, Roe DA. Effect of beta-carotene supplementation on photosuppression of delayed-type hypersensitivity in normal young men. *Am J Clin Nutr* 1992;56:684-90.
192. Costantino JP, Kuller LH, Begg L, Redmond CK, Bates MW. Serum level changes after administration of a pharmacologic dose of beta-carotene. *Am J Clin Nutr* 1988;48:1277-83.
193. Nierenberg DW, Stukel TA, Baron JA, Dain BJ, Greenberg ER. Determinants of increase in plasma concentration of β -carotene after chronic oral supplementation. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1443-9.

194. Cantin L, Daignault-Gélinat M, Latreille J, Bhat PV, Lacroix A. Retinol, carotenes and nutritional status in metastatic breast cancer. *L'Union médicale du Canada* 1988;117:29-36 (in French with an English abstract).
195. Cantin L. *Apport alimentaire et niveaux plasmatiques du rétinol et du carotène de patientes souffrant d'un cancer du sein métastatique*. Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.) en nutrition, Université de Montréal, 1987.
196. Ringer TV, DeLoof MJ, Winterrowd GE, Francom SF, Gaylor SK, Ryan JA, Sanders ME, Hughes GS. Beta-carotene's effects on serum lipoproteins and immunologic indices in humans. *Am J Clin Nutr* 1991;53:688-94.
197. Wyatt RJ, Farrell M, Berry PL, Forristal J, Maloney MJ, West CD. Reduced alternative complement pathway control protein levels in anorexia nervosa: response to parenteral alimentation. *Am J Clin Nutr* 1982;35:973-80.
198. Frisancho AR, Matos J, Bollettino LA. Influence of growth status and placental function on birth weight of infants born to young still-growing teenagers. *Am J Clin Nutr* 1984;40:801-7.
199. Cummins RO, Shaper AG, Walker M, Wale CJ. Smoking and drinking by middle-aged British men: effects of social and town of residence. *Br Med J* 1981;283:1497-502.
200. Gordon T, Kannel WB, Dawber TR, McGee D. Changes associated with quitting cigarette smoking: the Framingham Study. *Am Heart J* 1975;90:322-8.
201. Strauss RS, Mir HM. Smoking and weight loss attempts in overweight and normal-weight adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1381-5.

202. Romieu I, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Sampson L, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE. Energy intake and other determinants of relative weight. *Am J Clin Nutr* 1988;47:406-12.
203. Cade JE, Margetts BM. Relationship between diet and smoking--is the diet of smokers different? *J Epidemiol Community Health* 1991;45:270-2.
204. Jarvinen R, Knekt P, Seppanen R, Reunanen A, Heliövaara M, Maatela J, Aromaa A. Antioxidant vitamins in the diet - Relationships with other personal characteristics in Finland. *J Epidemiol Community Health* 1994;48:549-54.
205. Fehily AM, Phillips KM, Yarnell JWG. Diet, smoking, social class, and body mass index in the Caerphilly Heart Disease Study. *Am J Clin Nutr* 1984;40:827-33.
206. Lecomte E, Grolier P, Herbeth B, Pirolet P, Musse N, Paille F, Braesco V, Siest G, Artur Y. The relation of alcohol consumption to serum carotenoid and retinol levels. Effects of withdrawal. *Int J Vitam Nutr Res* 1994;64:170-5.
207. Lamon-Fava S, Jenner JL, Jacques PF, Schaefer EJ. Effects of dietary intakes on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in free-living elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1994;59:32-41.
208. Schaefer EJ, Lichtenstein AH, Lamon-Fava S, McNamara JR, Schaefer MM, Rasmussen H, Ordovas JM. Body weight and low-density lipoprotein cholesterol changes after consumption of a low-fat ad libitum diet. *JAMA* 1995;274:1450-5.

209. Brouwer DA, Molin F, van Beusekom CM, van Doormaal JJ, Muskiet FA. Influence of fasting on circulating levels of alpha-tocopherol and beta-carotene. Effect of short-term supplementation. *Clin Chim Acta* 1998;277:127-39.
210. Kardinaal AFM, Vantveer P, Brants HAM, Vandenberg H, Vanschoonhoven J, Hermus RJJ. Relations between antioxidant vitamins in adipose tissue, plasma, and diet. *Am J Clin Epidemiol* 1995;141:440-50.
211. Nierenberg DW, Nann SL. A method for determining concentrations of retinol, tocopherol, and five carotenoids in human plasma and tissue samples. *Am J Clin Nutr* 1992;56:417-26.
212. Sugerman SB, Mobarhan S, Bowen PE, Stacewicz-Sapuntzakis M, Langenberg P, Henderson C, Kiani R, Friedman H, Lucchesi D. Serum time curve characteristics of a fixed dose of beta-carotene in young and old men. *J Am Coll Nutr* 1991;10:297-307.
213. Rock CL, Swendseid ME, Jacob RA, McKee RW. Plasma carotenoid levels in human subjects fed a low carotenoid diet. *J Nutr* 1992;122:96-100.

Appendice I

Aliments listés dans le questionnaire de fréquence de consommation

Produits laitiers :

- ✓ Lait écrémé
- ✓ Lait partiellement écrémé (2 % de matières grasses)
- ✓ Lait homogénéisé (3,25 % de matières grasses)
- ✓ Crème à café, crème de table, crème sûre
- ✓ Crème à fouetter
- ✓ Lait glacé ou sorbet contenant des produits du lait
- ✓ Crème glacée
- ✓ Yogourt
- ✓ Fromages faits de lait écrémé à pâte fraîche : cottage, feta, ricotta, etc., et à pâte ferme
- ✓ Fromages réguliers à pâte ferme et demi-ferme : parmesan, cheddar, mozzarella, édam, vieux gouda, emmenthal, gruyère, Jarlsberg
- ✓ Fromages régulier à pâte molle et demi-molle ; fermentée ou non : Havarti, les danois, les bleus, gouda, Port-Salut, Oka, saint-paulin, brie, camembert
- ✓ Fromage à la crème
- ✓ Sauce blanche au lait
- ✓ Margarine
- ✓ Beurre

Fruits :

- ✓ Banane
- ✓ Orange
- ✓ Jus d'orange frais
- ✓ Pomme ou poire, fraîche ou en conserve
- ✓ Compote de pomme ou de poire
- ✓ Jus de pomme
- ✓ Pêche, fraîche ou en conserve
- ✓ Abricot
- ✓ Raisin frais
- ✓ Prune, fraîche ou en conserve
- ✓ Fruits séchés : raisins, dattes, figues, etc.
- ✓ Pamplemousse, blanc ou rose
- ✓ Jus de pamplemousse
- ✓ Nectars de fruits
- ✓ Autres jus de fruits : ananas, canneberge, raisin
- ✓ Fruits des champs, frais, congelés ou en conserve : fraise, framboise, bleuet
- ✓ Cantaloup
- ✓ Melon d'eau
- ✓ Ananas
- ✓ Kiwi
- ✓ Salade de fruits et cocktail aux fruits

Légumes :

- ✓ Brocoli
- ✓ Chou et salade de chou
- ✓ Chou-fleur
- ✓ Choux de Bruxelles
- ✓ Carotte
- ✓ Jus de carotte
- ✓ Maïs frais, congelé ou en conserve
- ✓ Pois et fève de Lima frais, congelée ou en conserve
- ✓ Légumes assortis frais, congelés ou en conserve
- ✓ Courge d'hiver (*courge à chair jaune*)
- ✓ Citrouille fraîche ou en conserve
- ✓ Aubergine, zucchini et autres courges d'été
- ✓ Patate douce
- ✓ Épinard ou cresson
- ✓ Laitue, pommée ou en feuilles
- ✓ Tomate
- ✓ Jus de tomate ou de légumes
- ✓ Sauce aux tomates
- ✓ Sauce chili
- ✓ Fève verte et jaune, fraîche, congelée ou en conserve
- ✓ Navet
- ✓ Endive
- ✓ Bette à carde
- ✓ Poivron rouge
- ✓ Poivron vert et jaune
- ✓ Piment rouge fort
- ✓ Asperge verte
- ✓ Avocat
- ✓ Soupe aux légumes à base de lait ou de crème : crème de champignon, crème de céleri, etc.
- ✓ Autres soupes aux légumes

Viande et substituts :

- ✓ Œufs
- ✓ Volaille avec peau : poulet ou dinde
- ✓ Volaille sans peau : poulet ou dinde
- ✓ Bacon
- ✓ Hot-dog (*pain et saucisse*)
- ✓ Viandes froides : saucisson, salami, jambon
- ✓ Pâtés de foie gras, terrines et cretons
- ✓ Foie de poulet
- ✓ Foie d'autres animaux : veau, porc, bœuf, etc.
- ✓ Bœuf haché maigre et mi-maigre

- ✓ Bœuf haché régulier
- ✓ Viande de bœuf, parties et coupes diverses, sans gras visible
- ✓ Viande de bœuf, parties et coupes diverses, avec gras visible
- ✓ Viande de porc, parties et coupes diverses, sans gras visible
- ✓ Viande de porc, parties et coupes diverses, avec gras visible
- ✓ Viande de veau et d'agneau, parties et coupes diverses, sans gras visible
- ✓ Viande de veau et d'agneau, parties et coupes diverses, avec gras visible
- ✓ Poisson frais ou congelé
- ✓ Thon en conserve
- ✓ Saumon, sardine et maquereau en conserve
- ✓ Fruits de mer : crevette, homard, pétoncle, etc.
- ✓ Saucisses fraîches de veau, de bœuf ou de porc

Pâtisseries et aliments sucrés :

- ✓ Gâteau
- ✓ Pâtisseries diverses : brioches, carré au chocolat, beignets, etc.
- ✓ Tarte aux fruits
- ✓ Autres tartes
- ✓ Biscuits pour dentition ou biscuits secs : « Petit Beurre » ou biscuits à l'arrow-root
- ✓ Biscuits sucrés : à la farine d'avoine, aux brisures de chocolat, biscuits sandwich
- ✓ Chocolat (*en tablette ou en morceau*)
- ✓ Bonbons
- ✓ Confitures, gelées, sirop et miel
- ✓ Sucre (*incluant celui utilisé pour la cuisine ou ajouté dans les céréales à déjeuner, le café et le thé*)
- ✓ Desserts au lait
- ✓ Desserts à base de gélatine

Pains, céréales et autres féculents :

- ✓ Céréales à déjeuner froides (*question spécifique aux marques consommées par le participant*)
- ✓ Céréales à déjeuner chaudes : gruau d'avoine, cœurs de blé ou d'avoine
- ✓ Pains blancs ou bruns
- ✓ Muffins anglais, bagueles ou petits pains
- ✓ Muffins sucrés
- ✓ Riz
- ✓ Pâtes alimentaires : spaghetti, macaroni et autres
- ✓ Crêpes et gaufres
- ✓ Autres grains céréaliers : blé concassé et couscous, sarrasin, millet, etc.
- ✓ Pomme de terre bouillie, en purée ou au four
- ✓ Craquelins
- ✓ Croissants

Boissons :

- ✓ Boissons gazeuses sucrées
- ✓ Boissons à arôme de fruits : limonade, punch, boissons à base de poudre, etc.
- ✓ Bière régulière
- ✓ Bière légère (*faible en alcool*)
- ✓ Vin sec
- ✓ Vin doux
- ✓ Eau-de-vie : gin, rhum, vodka, whisky, scotch, etc. (*question spécifique aux sortes consommées par le participant*)

Autres aliments :

- ✓ Croustilles
- ✓ Pizza
- ✓ Pommes de terre frites
- ✓ Légumineuses sèches : pois, fèves, lentilles, etc.
- ✓ Beurre d'arachide
- ✓ Arachides et noix
- ✓ Mayonnaise
- ✓ Vinaigrettes maison ou commerciales
- ✓ Huile (*pour cuisson et friture*)

Appendice II

Bases mathématiques et statistiques de l'analyse de modélisation
linéaire structurale du parcours de causalité

Le diagramme de la **figure 5** illustre la présence et l'orientation de la causalité entre variables. Les variables y_1 et y_2 devant être expliquées par d'autres variables du modèle, elles sont dites *endogènes*, alors que les variables x_1 , x_2 , x_3 et x_4 , assujetties à des influences extérieures et ne devant être expliquées par le modèle, sont dites *exogènes*. La relation observée entre la variable endogène y_2 et y_1 est en partie attribuable à des variables communes exogènes et à l'influence causale de la variable endogène y_1 sur y_2 . La relation totale entre deux variables est composée de la causale directe, indiquée par la flèche reliant deux variables, de la causale indirecte, qui passe par une variable intermédiaire et des contributions non causales. La relation totale est donnée par le coefficient de corrélation simple r_{ij} . Les contributions directes et indirectes à la causalité s'obtiennent par la résolution des équations, où γ et β sont appelés *coefficient de l'effet causal linéaire*. Les trois éléments de la relation totale pour toutes paires de variables de notre modèle se trouvent symbolisés comme suit :

<i>Variables</i>	<i>Relations</i>			
	<i>Totale =</i>	<i>Causale directe +</i>	<i>Causale indirecte +</i>	<i>Non causales</i>
x_1 et x_2	$r_{21} =$	0 +	0 +	ϕ_{21}
x_1 et x_3	$r_{31} =$	0 +	0 +	ϕ_{31}
x_1 et x_4	$r_{41} =$	0 +	0 +	ϕ_{41}
x_2 et x_3	$r_{32} =$	0 +	0 +	ϕ_{32}
x_2 et x_4	$r_{42} =$	0 +	0 +	ϕ_{42}
x_3 et x_4	$r_{43} =$	0 +	0 +	ϕ_{43}
x_1 et y_1	$r_{11} =$	$\gamma_{11} +$	0 +	0
x_2 et y_1	$r_{12} =$	$\gamma_{12} +$	0 +	0
x_3 et y_1	$r_{13} =$	$\gamma_{13} +$	0 +	0
x_1 et y_2	$r_{21} =$	$\gamma_{21} +$	$\gamma_{11}\beta_{21} +$	0
x_2 et y_2	$r_{22} =$	$\gamma_{22} +$	$\gamma_{12}\beta_{21} +$	0
x_3 et y_2	$r_{23} =$	$\gamma_{23} +$	$\gamma_{13}\beta_{21} +$	0
x_4 et y_2	$r_{24} =$	$\gamma_{24} +$	0 +	0
y_1 et y_2	$r_{21} =$	$\beta_{12} +$	0 +	0

Limiter les éléments des matrices B et Γ à la valeur zéro signifie une absence de relations causales entre les variables correspondantes alors que chacun des coefficients marqués d'un indice devra être estimé. Les valeurs de ζ sont contenues dans la matrice symétrique ψ de dimension 2 par 2. Par hypothèse, les erreurs des équations ne doivent pas être corrélées entre elles ; elles sont en conséquence de valeur nulle pour tout coefficient d'indice $i \neq j$. La matrice ψ se trouve du fait même restreinte aux seuls deux éléments de la diagonale.