



**Associations entre les caractéristiques physiques et nutritionnelles
et les concentrations circulantes de caroténoïdes
chez les hommes et les femmes**

Mémoire

Tatiana Allore

Maîtrise en nutrition

Maître ès sciences (M.Sc.)

Québec, Canada

©Tatiana Allore, 2018

**Associations entre les caractéristiques physiques et nutritionnelles
et les concentrations circulantes de caroténoïdes
chez les hommes et les femmes**

Mémoire

Tatiana Allore

Sous la direction de

Charles Couillard, directeur de recherche

Simone Lemieux, codirectrice de recherche

Résumé

L'adhésion aux recommandations nutritionnelles est un élément important d'un mode de vie sain aidant à la prévention de maladies chroniques. Cependant, les professionnels de la santé considèrent que l'évaluation des habitudes alimentaires constitue un défi compte tenu des biais potentiels des questionnaires alimentaires qui sont souvent fondés sur des données auto-déclarées. Les concentrations circulantes de caroténoïdes sont souvent utilisées dans la validation des outils d'évaluation diététique notamment parce qu'elles sont considérées comme des biomarqueurs fiables de la consommation de caroténoïdes alimentaires ainsi que de celle de légumes et fruits (L&F). Cependant, nous avons préalablement rapporté une différence sexuelle dans les concentrations plasmatiques de caroténoïdes, les femmes affichant des concentrations plus élevées par rapport aux hommes. Le but de mon travail de maîtrise était d'identifier les déterminants des concentrations plasmatiques de caroténoïdes. Nous avons donc compilé des données de participants d'une série d'interventions nutritionnelles entièrement contrôlées et effectuées par notre groupe au cours des dernières années. Ces données nous ont permis d'évaluer les déterminants physiques et métaboliques qui, au-delà des apports en L&F, prédisaient les concentrations de caroténoïdes circulants chez l'homme et la femme. Nos résultats suggèrent que le poids corporel et les concentrations circulantes de cholestérol des lipoprotéines de densité élevée (*high-density lipoproteins*, HDL) contribuent à la différence des concentrations plasmatiques de caroténoïdes observée entre les hommes et les femmes. Nos travaux suggèrent que l'adiposité de même que le profil lipidique devraient être pris en compte lorsque les concentrations plasmatiques de caroténoïdes sont utilisées comme biomarqueurs de la consommation de caroténoïdes (ou des aliments qui en contiennent) chez les hommes et les femmes.

Abstract

Adherence to nutritional recommendations is an important part of leading a healthy lifestyle and preventing chronic diseases. However, health professionals consider the evaluation of eating habits to be a challenge given the potential biases of dietary questionnaires which are frequently based on self-reported data. Circulating carotenoid concentrations, which are considered reliable biomarkers of dietary carotenoid intake as well as of fruits and vegetables consumption, are often used in the validation of dietary assessment tools. However, our group demonstrated the presence of a sex difference in circulating carotenoids as women have been reported to display higher concentrations compared to men. Therefore, the aim of our study was to identify determinants of plasma carotenoid concentrations. We compiled data from men and women enrolled in a series of fully-controlled dietary interventions we conducted in recent years. This data allowed us to evaluate the physical and metabolic determinants, beyond fruit and vegetable intake, which predicted circulating carotenoid concentrations in men and women. and determined the contribution of various physical and metabolic determinants to circulating carotenoids in men and women. We found that body weight and circulating high-density lipoprotein cholesterol concentrations contribute to the difference in circulating carotenoid concentrations noted between men and women. Our results suggest that variations in physical characteristics and the plasma lipid profile should be taken into account when using plasma carotenoids as biomarkers of food intake in men and women.

Table des matières

Résumé	3
Abstract	4
Table des matières	5
Liste des tableaux	7
Liste des figures	8
Liste des abréviations et des sigles	9
Avant-propos	10
Introduction.....	11
Chapitre 1: Problématique.....	14
1. Saines habitudes alimentaires.....	14
2. Études nutritionnelles et santé.....	16
2.1 Études épidémiologiques	16
2.1.1 Études expérimentales	16
2.1.2 Études observationnelles	17
3. Adhésion aux recommandations nutritionnelles	17
3.1 Évaluation des habitudes alimentaires.....	19
3.1.1 Journal alimentaire	19
3.1.2 Questionnaire de fréquence	19
3.1.3 Rappel alimentaire de 24 heures.....	20
3.1.4 Choix de l'outil d'évaluation alimentaire.....	20
4. Biomarqueurs de la consommation alimentaire.....	22
4.1 Énergie.....	22
4.2 Macronutriments	23
4.2.1 Protéines	23
4.2.2 Lipides	24
4.2.3 Glucides.....	25
4.3 Groupes alimentaires	25
4.3.1 Viandes et substituts	25
4.3.2 Lait et substituts.....	26
4.3.2 Produits céréaliers	27
4.3.4 Légumes et fruits	27
4.3.4.1 Polyphénols.....	28
4.3.4.2 Caroténoïdes.....	29
A) Nomenclature et structure des caroténoïdes.....	30
B) Fonctions métaboliques des caroténoïdes	31

5. Études d'interventions nutritionnelles sur les caroténoïdes.....	33
5.1 Résultats d'études de grande envergure	33
5.2 Caroténoïdes les plus fréquemment utilisées	34
5.3 Déterminants des concentrations plasmatiques de caroténoïdes	35
5.3.1 Apports nutritionnels en caroténoïdes	35
5.3.2 Apports en lipides	35
5.3.3 Apports en fibres	36
5.3.4 Activité physique	36
5.3.5 Âge	37
5.3.6 Cholestérolémie	37
5.3.7 Obésité/Poids	37
5.3.8 Sexe	38
Chapitre 2: Objectifs	39
1. Objectif principal	39
2. Objectifs spécifiques	39
3. Hypothèses	39
Chapitre 3: Article scientifique	40
Résumé	41
Abstract.....	42
Conclusion.....	72
Bibliographie.....	76

Liste des tableaux

Tableau 1. Facteurs influençant l'adhésion à un traitement thérapeutique	18
Tableau 2. Avantages et limites des biomarqueurs.....	22
Tableau 3. Marqueurs potentiels d'apport en viandes.....	25
Tableau 4. Distribution des caroténoïdes dans les légumes et les fruits	34

Liste des figures

Figure 1. Description théorique de la technique de l'eau doublement marquée	23
Figure 2. Schématisation des propriétés des composés phytochimiques des L&F	28
Figure 3. Structures des flavonoïdes.....	29
Figure 4. Structures des 6 principaux caroténoïdes de la diète que l'on retrouve en circulation	31
Figure 5. Absorption et transport des caroténoïdes par les entérocytes	32

Liste des abréviations et des sigles

- ABCA1 : Transporteur-1 à cassette liant l'ATP (*ATP binding cassette A1*)
- AVC : Accident vasculaire cérébral
- CD36 : Cluster de différenciation 36
- CO₂ : Dioxyde de carbone
- ESCC : Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes
- GAC : Guide alimentaire canadien
- HDL : Lipoprotéines de densité élevée (*High-density lipoprotein*)
- IMC : Indice de masse corporelle
- INAF : Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels
- L&F : Légumes et fruits
- LDL : Lipoprotéines de faible densité (*Low-density lipoprotein*)
- MCV : Maladies cardiovasculaires
- NPC1L1: Niemann-Pick C1-like 1
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- SR-BI : Récepteur éboueur classe B type 1 (*Scavenger receptor b type 1*)
- VLDL : Lipoprotéines de très faible densité (*Very-low-density lipoprotein*)

Avant-propos

Ce mémoire est une compilation de mes connaissances acquises afin de réaliser mon projet de maîtrise à l'Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels (INAF). Au cours des deux dernières années, j'ai participé à un projet de recherche unique par son accès à une banque de données résultant de la compilation d'une série d'études d'interventions nutritionnelles entièrement contrôlées effectuée au cours des dernières années à l'INAF. J'ai eu la chance de participer à plusieurs étapes du projet, allant de la conception de l'étude à la rédaction d'un article scientifique. Le support immense de mon directeur et de ma co-directrice de maîtrise m'a aussi permis de présenter les résultats de mon projet au Congrès de la Société Canadienne de Nutrition en 2017. J'ai également effectué la soumission en tant que première auteure de l'article scientifique compris dans ce mémoire au *British Journal of Nutrition* en août 2018, pour lequel j'aimerais remercier Charles Couillard, Simone Lemieux, Marie-Claude Vohl, Patrick Couture et Benoît Lamarche pour leur expertise. Dans cet article, CC, SL, MCV, PC, BL et moi avons effectué la conception de la recherche. PC a réalisé la supervision médicale des participants à l'étude. CC, SL, MCV, PC et BL ont fait l'acquisition de données, et j'ai effectué l'analyse et l'interprétation des données et la rédaction du manuscrit. CC, MCV, PC, SL et BL ont finalement fait la révision critique du manuscrit pour un contenu intellectuel important. Tous les auteurs ont lu et approuvé le manuscrit final.

J'aimerais remercier spécialement mon directeur de maîtrise, Dr Charles Couillard, pour son soutien inestimable. Merci pour ta patience et ton écoute qui ont su rendre le processus d'éducation académique à distance enrichissant et personnalisé. Je remercie également mes collègues de l'INAF pour leur chaleureuse hospitalité à chacune de mes visites à Québec. Ce fut un réel plaisir de vous côtoyer.

Finalement, un remerciement bien spécial à Katherine et Keven, ma deuxième famille à Trois-Rivières, pour leur hospitalité et leur amitié. Merci à vous, je vous en serai toujours reconnaissante!

Introduction

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une alimentation saine permettant de rencontrer ses besoins nutritionnels a pour objectif de prévenir les maladies chroniques [1]. De leur côté, les diététistes tentent de véhiculer les concepts de saine alimentation en se basant sur les données probantes. Plusieurs outils sont disponibles au Canada afin d'encadrer l'enseignement des recommandations nutritionnelles. Le Guide alimentaire canadien (GAC) [2], actuellement en révision, est l'outil de référence dans la promotion des saines habitudes alimentaires. Toutefois, il ne s'agit pas simplement d'outiller la population à adopter de saines habitudes alimentaires, mais également de s'assurer de leur adhésion auxdites recommandations. En effet, les résultats de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) [3] ont démontré que l'adhésion aux recommandations nutritionnelles demeure très difficile pour la population canadienne. Par exemple, leurs résultats indiquaient que seulement 40% des Canadiens âgés de 12 ans et plus atteignaient la recommandation de consommer 5 portions de L&F par jour [3].

Le défi pour les nutritionnistes que pose la vérification de l'adhésion de leur clientèle aux recommandations nutritionnelles est directement lié aux méthodes d'évaluation qui leur sont disponibles. Présentement, les nutritionnistes ont à leur disposition plusieurs outils d'évaluation alimentaire incluant les rappels alimentaires de 24 heures, les questionnaires de fréquence alimentaire ainsi que les journaux alimentaires. Chacun de ces outils présente des forces et faiblesses, mais ils sont tous basés sur la récolte de données auto-déclarées, ce qui augmente le risque de biais résultant en une sous-estimation ou une surestimation de la consommation de certains aliments par l'individu questionné [4]. Il est donc pertinent d'établir un outil d'évaluation alimentaire qui permettrait d'outrepasser ces limites.

La mesure des marqueurs de la consommation alimentaire dans les échantillons biologiques est suggérée comme étant un indicateur plus précis et cohérent des apports alimentaires [5]. Ce type de biomarqueur permettrait donc de qualifier et quantifier le niveau d'adhésion aux recommandations alimentaires et du fait-même

permettrait une meilleure évaluation du lien qui existe entre l'alimentation et le risque de maladies chroniques. La recherche d'un biomarqueur de la consommation de L&F s'avère fort intéressante en raison de l'accent mis sur l'importance d'augmenter la consommation quotidienne de L&F et de l'association négative entre la consommation de ce groupe alimentaire et le risque de maladies cardiovasculaires et certains types de cancers [6, 7]. À cet effet, la recherche sur les caroténoïdes, un groupe de composés polyphénoliques présents en grande quantité dans les L&F et non synthétisés par le corps humain [8], a connu un essor significatif au cours des dernières années. Il existe d'ailleurs une association positive entre l'apport en L&F et les concentrations plasmatiques de caroténoïdes [9-11]. Toutefois, pour toutes ces études, la mesure de l'apport en L&F était effectuée à l'aide d'outils d'évaluation alimentaire utilisant des données auto-rapportées comportant un certain degré d'incertitude, ce qui limite la précision des conclusions pouvant être tirées de celles-ci.

Afin d'éliminer le biais engendré par l'utilisation d'outils d'évaluation alimentaire basés sur les données auto-rapportées, le présent projet de maîtrise s'est penché sur l'utilisation de données provenant d'études d'interventions nutritionnelles entièrement contrôlées c.-à-d. pour lesquelles toute la nourriture consommée par les participants était quantifiée et leur était fournie. Ces travaux de recherche ont été menés au cours des dernières années à l'INAF de l'Université Laval. Dans une première analyse de ces données, nous avons préalablement rapporté que la lutéine et la β -cryptoxanthine sont des biomarqueurs fiables de la consommation de L&F [12] tout en évoquant l'existence d'une différence sexuelle dans les concentrations circulantes de caroténoïdes. Par conséquent, les objectifs principaux de ce projet de maîtrise étaient d'identifier la contribution de différentes caractéristiques physiques, métaboliques et nutritionnelles sur les concentrations circulantes de caroténoïdes en lien avec la consommation de L&F chez les hommes et les femmes.

En plus de ce chapitre d'introduction, le présent mémoire en comporte cinq autres. Le chapitre 1 dépeint l'état des connaissances et la problématique en lien avec l'évaluation de la consommation alimentaire et l'adhésion aux recommandations

nutritionnelles ainsi que l'utilisation de biomarqueurs afin de pallier aux limites des outils d'évaluation alimentaire disponibles. Ce chapitre aborde également en détail l'utilisation des concentrations de caroténoïdes plasmatiques comme biomarqueurs de la consommation de L&F, tout en discutant les différents déterminants connus pour influencer les concentrations de caroténoïdes. Le chapitre 2 décrit les objectifs et les hypothèses de mon projet de recherche. L'article scientifique (en version anglaise – telle que soumise pour publication) qui est issu de l'analyse des résultats de mon projet est ensuite présenté au chapitre 3. Finalement, le dernier chapitre présente les conclusions générales tirées de mon projet de maîtrise, tout en suggérant des perspectives futures dans ce domaine de recherche.

Chapitre 1: Problématique

1. Saines habitudes alimentaires

Avec l'incidence de maladies chroniques qui augmente mondialement, des solutions visant la prévention desdites maladies doivent être élaborées [13]. L'adoption de saines habitudes alimentaires est reconnue comme un des meilleurs moyens de diminuer le risque de maladies chroniques [14]. Santé Canada émet donc des recommandations nutritionnelles par l'entremise du GAC afin d'encourager les saines habitudes alimentaires pour la population canadienne [15]. Le GAC recommande la consommation quotidienne d'un nombre spécifique de portions dans chaque groupe alimentaire, mais comporte aussi des recommandations détaillées pour chacun des groupes.

Pour le premier groupe des *Légumes et fruits* (L&F), le guide recommande la consommation d'un légume vert foncé et d'un légume orangé chaque jour, ainsi que de favoriser les L&F au lieu du jus. Pour le groupe des *Produits céréaliers*, le guide encourage que l'on consomme au moins 50% des portions de ce groupe sous la forme de grains entiers. Ensuite, pour le groupe *Lait et substituts*, la consommation quotidienne de lait ou breuvage de soya enrichi est promue afin de rencontrer les besoins en vitamine D, tout en favorisant les produits faibles en matières grasses. Finalement, pour le groupe *Viandes et substituts*, on encourage la consommation d'alternatives végétariennes telles que les légumineuses et le tofu, ainsi que la consommation d'au moins deux portions de poisson par semaine. De plus, le GAC émet des conseils visant à réduire la consommation de gras animal, de gras de cuisson et de sodium. Globalement, il s'agit d'une série de recommandations favorisant une alimentation riche en fibres et en nutriments, mais faible en mauvais gras (saturés et *trans*), en sodium et en sucre ajouté. Toutefois, certaines de ces recommandations ne font pas l'unanimité au sein des professionnels de la santé et des chercheurs en nutrition, notamment pour trois des quatre groupes alimentaires qui n'échappent pas à la controverse. Ainsi, dans leur nouvelle mouture, les lignes directrices du GAC devront être revues en fonction de certaines données probantes

liant des pratiques alimentaires spécifiques au risque pour la santé des Canadiens. Voici d'ailleurs trois extraits d'intérêt particulier émis par Santé Canada :

1) "*L'association est établie entre une consommation accrue de viande rouge (bœuf, porc, agneau et chèvre) et une augmentation du risque de cancer colorectal [16].*" Le groupe *Viandes et substituts* n'est donc pas à l'abri de la critique dans cet extrait qui remet en question les bienfaits pour la santé de certains aliments de ce groupe alimentaire.

2) "*L'association entre une consommation accrue de sucre ajouté (dans les aliments ou les boissons sucrées) et une augmentation du risque d'obésité et de diabète de type 2 [17].*" Le groupe *Produits céréaliers* est souvent une cible de l'industrie alimentaire qui fait de l'ajout de sucre dans ces aliments une priorité pour la mise en marché, notamment dans les céréales à déjeuner. L'offre alimentaire en supermarché contient donc une grande variété de produits qui peuvent être riches en fibres (bien que pas toujours!) et également riches en sucre ajouté, ce qui entraîne de la confusion pour les consommateurs qui tentent de faire des choix sains.

3) "*L'association entre le remplacement des acides gras saturés par des acides gras insaturés et une diminution du cholestérol liés aux lipoprotéines de faible densité (LDL) ainsi que du risque de maladies cardiovasculaires (MCV) [18-22].*" Cet extrait fait allusion à deux groupes alimentaires que sont les *Viandes et substituts* et le *Lait et substituts*. Des choix faibles en gras sont donc encouragés afin de réduire le risque de MCV. Toutefois, dans la littérature, certaines recherches démontrent que les gras saturés provenant de produits laitiers n'auraient pas les effets néfastes prévus sur la santé cardiovasculaire lorsque consommés dans une matrice alimentaire complexe [23].

Il ne reste donc qu'un groupe alimentaire qui fait l'unanimité quant à ses bienfaits : les L&F. En effet, la consommation de L&F permet de réduire le risque de MCV et de certains types de cancers [24, 25]. Selon ce que rapporte l'OMS, la

consommation quotidienne d'au moins 5 portions de L&F contribuerait à la prévention de nombreuses maladies chroniques [26].

2. Études nutritionnelles et santé

Les recommandations alimentaires émises par l'OMS se basent sur les données probantes offertes par une série d'études disponibles mondialement. Le type d'étude utilisé pour la recherche en nutrition est très variable et dépend entre autres des objectifs établis, des participants choisis, du délai d'intervention et du financement disponible. Chacune des études détient ses forces et faiblesses dont il faut tenir compte lors de l'interprétation des résultats et de l'émission de recommandations nutritionnelles en lien avec la santé.

2.1 Études épidémiologiques

L'épidémiologie est l'étude de la distribution et des déterminants des états de santé chez les populations spécifiées et l'application de cette étude au contrôle des problèmes de santé [27]. Le rôle principal de l'épidémiologie en santé publique est la prévention et le contrôle des maladies afin d'améliorer la santé de la population. Selon le protocole de recherche, ces études peuvent être expérimentales ou observationnelles.

2.1.1 Études expérimentales

Les études expérimentales impliquent une intervention de la part du chercheur, ce qui permet davantage d'établir des relations de cause à effet.

Dans cette catégorie, les études expérimentales contrôlées randomisées sont les plus connues. Elles permettent d'analyser les impacts de l'intervention, tout en contrôlant avec un traitement témoin et plus fréquemment de type placebo. Toutefois, ce type d'étude s'avère coûteux limitant ainsi le nombre de participants recrutés ou nécessitant l'implication d'une firme privée de l'industrie alimentaire pouvant contribuer à de possibles conflits d'intérêt. De plus, ces études nécessitent une méthodologie rigoureuse qui est parfois difficilement applicable dans un

contexte de vie réelle
(https://www.med.uottawa.ca/sim/data/Study_Designs_e.htm).

2.1.2 Études observationnelles

Les études observationnelles permettent de recueillir des informations spécifiques, sans qu'une intervention ne soit effectuée de la part du chercheur. Les données émanant de ce genre d'études sont considérées comme étant recueillies dans un contexte de vraie vie puisque les participants ne subissent aucune modification de leur réalité quotidienne.

Les études observationnelles de type transversal sont fréquemment utilisées afin d'établir une prévalence. Elles permettent de recueillir de façon systématique des données d'une grande population, mais ne permettent pas d'établir des relations de cause à effet [28].

Les études observationnelles de type longitudinal sont des études permettant d'observer des changements qui surviennent durant une période donnée (jours, semaines, mois, années). Puisque ces études permettent l'analyse d'une observation spécifique sur un laps de temps, il est donc possible de suggérer des liens entre des changements (physiques, métaboliques, comportementaux, etc.) chez un individu et le risque ou l'expression d'une condition délétère pour sa santé. Ces études peuvent engendrer des résultats forts intéressants. Toutefois, elles nécessitent souvent de grandes cohortes suivies sur de longues périodes pour l'obtention de données permettant des conclusions pertinentes [28].

3. Adhésion aux recommandations nutritionnelles

L'ampleur des effets sur la santé liés à une saine alimentation dépend de l'adhésion des individus aux recommandations mises de l'avant. Cependant, l'adhésion auxdites recommandations s'avère souvent un défi pour les individus que ce soit par incompréhension, oubli et même indifférence face aux conseils nutritionnels présentés par leur nutritionniste. Le tableau 1 présente quelques-uns des facteurs reconnus pour influencer l'adhésion à un traitement thérapeutique qu'il soit

pharmacologique, comportemental ou nutritionnel [29]. Les choix alimentaires d'un individu peuvent aussi être influencés par des déterminants environnementaux qui incluent le prix des aliments [30], la disponibilité alimentaire [31], ainsi que l'accessibilité des aliments [32]. Il a été observé que ces facteurs influencent grandement les choix alimentaires de la population et donc leur capacité à adhérer aux recommandations nutritionnelles.

Tableau 1. Facteurs influençant l'adhésion à un traitement thérapeutique

Facteurs	Exemples
<p>Cognitifs Le(la) patient(e) doit être en mesure de comprendre les instructions et les recommandations liées à son traitement.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lecture ▪ Langage ▪ Mémoire ▪ Niveau d'éducation ▪ Croyances ▪ Communication verbale
<p>Interpersonnels La relation qu'entretient le(la) patient(e) avec le(la) professionnel(le) de la santé qui le(la) traite.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Relation professionnelle – patient(e) ▪ Prise de décision partagée ▪ Attitudes du patient ▪ Confiance
<p>Socio-culturels Les recommandations doivent être personnalisées en fonction de l'expérience et du construit social et culturel du(de la) patient(e).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ethnicité ▪ Sexe ▪ Âge ▪ Préférences du(de la) patient(e) ▪ Estime et respect du professionnel traitant par le patient ▪ Support familial
<p>Psychologiques L'état psychologique du(de la) patient(e) est un des facteurs les plus importants dans l'adoption de saines habitudes de vie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Maladie mentale ▪ Dépression ▪ Isolement ▪ Motivation ▪ Pessimisme face au traitement proposé

Cependant, mesurer l'adhésion aux recommandations nutritionnelles promues par la nutritionniste demeure souvent difficile et sujet à une certaine imprécision, puisque cette mesure est généralement basée sur la capacité des patients à se rappeler et bien rapporter leurs apports alimentaires. Bien qu'elles soient essentielles aux professionnels de la santé afin d'établir le niveau d'adhésion aux recommandations,

la fiabilité et l'exactitude des outils d'évaluation des habitudes alimentaires demeurent donc un défi pour les diététistes. La section suivante présentera les différents outils couramment utilisés dans l'évaluation nutritionnelle de même que certains des avantages et des limites de chacun.

3.1 Évaluation des habitudes alimentaires

Les nutritionnistes ont recours à plusieurs outils afin de mesurer les habitudes nutritionnelles incluant des journaux alimentaires, des questionnaires de fréquence alimentaire et des rappels alimentaires de 24 heures. La grande popularité de ces outils d'évaluation est due au fait qu'ils sont faciles à administrer et ce, à faible coût. Cependant, ces outils d'évaluation sont basés sur des données auto-déclarées, ce qui augmente le risque de biais résultant de la sous-estimation ou surestimation de la consommation de certains aliments. Ces biais sont détaillés dans la section 3.1.4.

3.1.1 *Journal alimentaire*

Le journal alimentaire est une méthode d'évaluation qui demande un travail important de la part du participant. Celui-ci doit enregistrer, à chaque temps de repas et de collations, les aliments et breuvages consommés en détaillant leurs quantités par estimation ou pesée. Le journal est habituellement complété pendant une période d'un à sept jours [33]. Cet outil d'évaluation alimentaire demande une grande coopération et un travail rigoureux de la part du répondant, ainsi que l'utilisation d'un pèse-aliment qu'il n'a pas toujours à sa disposition, ce qui augmente le risque d'estimation inadéquate des portions et même d'abandon de la procédure par le répondant [33].

3.1.2 *Questionnaire de fréquence*

Le questionnaire de fréquence est un outil présentant une liste fixe d'aliments divisés en groupes alimentaires. Cet outil détermine la fréquence de consommation de nutriments ciblés ou de groupes d'aliments clés. Il est utilisé majoritairement dans les études épidémiologiques [34] afin d'évaluer le lien entre la consommation d'un

aliment ou d'un groupe alimentaire et le risque de maladies chroniques [35]. Il s'agit d'un outil peu coûteux, qui peut être auto-administré et qui est représentatif de l'apport habituel [33]. Toutefois, il faut noter que le questionnaire de fréquence est limité par sa liste fixe d'aliments qui pourrait favoriser l'omission de rapporter la consommation d'aliments absents de la liste établie. Il requiert également que l'individu fasse appel à sa mémoire à long terme, le tout pouvant contribuer au risque de biais [36]. Le questionnaire de fréquence est notamment reconnu pour surestimer la consommation de L&F [37].

3.1.3 Rappel alimentaire de 24 heures

Le rappel alimentaire de 24 heures est un outil permettant d'évaluer la consommation d'aliments et de breuvages d'un individu au cours des 24 dernières heures. Il s'agit d'un outil structuré à réponse ouverte incitant un rappel détaillé [38, 39], mais qui demeure peu coûteux tout en nécessitant le recours à la mémoire à court terme du répondant. Cet outil est grandement utilisé dans les études NHANES servant à établir les politiques alimentaires gouvernementales. Certaines précisions sur les techniques d'administration de l'outil améliorent sa validité dans l'estimation des apports alimentaires; un nombre de jours spécifique doit être considéré, en plus d'inclure des jours de semaine et de fin de semaine afin d'offrir un meilleur portrait des habitudes alimentaires [40]. Cet outil présente des limites dans sa représentativité de l'apport habituel d'un individu [33] puisqu'il est difficile d'apprécier la variabilité des habitudes alimentaires au cours d'une semaine influencée par l'horaire de travail, les congés et fins de semaine ainsi que les occasions spéciales.

3.1.4 Choix de l'outil d'évaluation alimentaire

Selon l'objectif spécifique lié à l'évaluation de l'apport alimentaire, il sera possible de faire le meilleur choix parmi ces outils. Il faut se questionner sur notre intérêt d'évaluer l'apport habituel total ou des éléments spécifiques. Par exemple, les trois outils sont d'intérêt pour obtenir un portrait global de l'alimentation, mais seul le questionnaire de fréquence permet d'adresser des éléments spécifiques de l'apport alimentaire. Toutefois, ce sont les rappels alimentaires de 24 heures et les journaux

alimentaires qui permettent de détailler certains éléments contextuels dont la préparation des repas, le temps et le lieu des repas. Il faut aussi considérer que le questionnaire de fréquence offre un aperçu à long terme de l'alimentation, tandis que les deux autres outils sont plutôt représentatifs du court terme [41]. C'est le type d'information recherchée qui déterminera le meilleur outil. Dans des études épidémiologiques où le temps de collecte de données est limité et l'information obtenue doit être spécifique et concise, le questionnaire de fréquence s'avère un outil intéressant. Cet outil permet de concentrer les informations demandées par groupe alimentaire et permet un encadrement pour les portions et les fréquences de référence. Autrement, les études prospectives de plus petites cohortes peuvent bénéficier de l'utilisation de journaux alimentaires ou rappels alimentaires qui offrent une plus grande précision quant à la quantification de la consommation de certains nutriments. Le choix de l'outil d'évaluation de l'apport alimentaire sera donc influencé par le type d'étude et l'objectif poursuivi, sans oublier le coût associé à l'utilisation des différents outils d'évaluation qui doit respecter le budget alloué pour la cueillette des informations [42]. De plus, les ressources et le temps requis pour la codification des informations recueillies représentent d'autres facteurs importants à prendre en compte dans le choix d'un outil d'évaluation alimentaire; le journal et le rappel alimentaire nécessitent davantage de temps et de ressources que le questionnaire de fréquence [41]. Toutefois, il faut mentionner qu'avec les avancées au niveau du web, les versions informatisées de ces outils permettent d'accélérer et de faciliter la codification de données recueillies.

Finalement, les limites de chacun des outils doivent être considérées puisque tel que mentionné précédemment, ces outils d'évaluation alimentaire sont basés sur l'auto déclaration (*self-reporting*) des individus, et la possibilité d'introduction de biais dans la collecte des données c.-à-d. la sous/surestimation de la consommation de certains aliments est toujours possible [43]. Plusieurs facteurs peuvent contribuer à l'estimation erronée de l'apport alimentaire que ce soit par de possibles trous de mémoire ou des erreurs dans l'estimation de la grosseur des portions sans oublier l'omission volontaire ou non de certains aliments de même que la désirabilité sociale des individus face à l'évaluateur [44, 45]. Le journal alimentaire pose un plus grand

risque de données biaisées en lien avec la réactivité des individus, c.-à-d. la modification volontaire des habitudes. De leur côté, le rappel alimentaire de 24 heures et le questionnaire de fréquence reflètent des habitudes ou des apports déjà encourus ce qui limite ce type d'erreur. Toutefois, ces deux outils font appel à la mémoire à court ou à long terme posant ainsi un risque d'omission involontaire ou offrant une moins grande certitude des données rappelées [41].

Le risque biais lié à l'utilisation des outils d'évaluation nutritionnelle actuellement disponibles pousse donc les professionnels du monde de la nutrition à développer de nouvelles approches d'évaluation plus objectives permettant d'améliorer l'évaluation en soi ou la validité des outils d'évaluation alimentaire déjà disponibles.

4. Biomarqueurs de la consommation alimentaire

La mesure de biomarqueurs dans des échantillons biologiques, comme le sang ou l'urine, est jugée comme une mesure plus précise et juste de la consommation alimentaire d'un individu [4]. Malgré leurs multiples avantages, certaines limites sont associées à leur utilisation. Le tableau 2 présente les avantages et les limites à considérer pour l'application des biomarqueurs [46].

Tableau 2. Avantages et limites des biomarqueurs. Adapté de [46]

Avantages	Limites
Évaluation objective	Timing critique
Précision des mesures	Couteux (coûts pour les analyses)
Fiabilité : la validité peut être établie	Entreposage (longévité des échantillons)
Moins biaisés que les questionnaires	Erreurs de laboratoire
Mécanismes des maladies souvent étudiés	Intervalle normale difficile à établir
Homogénéité des risques et maladies	Responsabilité éthique

4.1 Énergie

L'apport énergétique d'un individu est généralement mesuré contre le plus haut standard d'évaluation de la dépense énergétique totale c.-à.-d. la méthode à l'eau doublement marquée [47]. Il s'agit d'une procédure basée sur le concept que la

dépense énergétique découle de la production de dioxyde de carbone (CO_2) (Figure 1). L'individu doit tout d'abord ingérer un mélange d'eau marquée sur l'oxygène (^{18}O) et sur l'hydrogène (deutérium, ^2H). Ces deux isotopes s'équilibrent dans l'eau du corps et sont évacués du corps par la production d'eau pour le deutérium et l'oxygène et par celle de CO_2 pour l'oxygène [48]. Étant donné que l'oxygène est éliminé par le corps plus rapidement que le deutérium de l'eau, il est possible de calculer la production de CO_2 et par extension de la dépense énergétique en mesurant la différence dans la vitesse d'élimination du ^{18}O et ^2H [49].

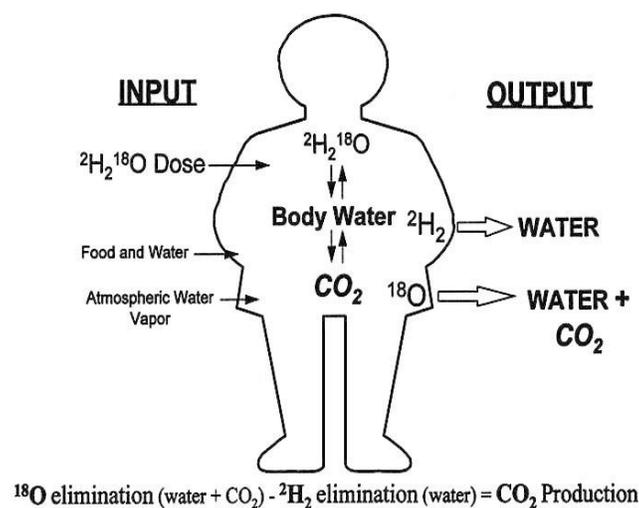


Figure 1. Description théorique de la technique de l'eau doublement marquée. Tirée de [50]

La méthode à l'eau doublement marquée nécessite cependant une analyse en spectrométrie de masse qui peut s'avérer onéreuse rendant difficile son utilisation dans le contexte d'études populationnelles. Elle est donc limitée surtout aux études de plus petite envergure ou portant sur des populations ciblées tels que les obèses, aînés, athlètes, etc. [47].

4.2 Macronutriments

4.2.1 Protéines

La consommation de macronutriments peut elle aussi être estimée par le biais de marqueurs biochimiques. La méthode exemplaire d'évaluation de l'apport total en

protéines est le dosage de l'azote urinaire. Il a été démontré que la concentration d'azote dans une collecte urinaire de 24 heures était positivement corrélée avec l'apport en protéines d'un individu [51]. L'apport nutritionnel en azote représente en fait plus de 80% de l'azote urinaire [51]. Malgré les avantages de cette méthode, il faut noter que la concentration en azote d'une seule collecte urinaire de 24 heures est plus faiblement corrélée avec l'apport alimentaire en protéines que celle de collectes faites sur plusieurs journées [52].

4.2.2 Lipides

La quantité et la qualité des gras alimentaires consommés sont fréquemment mises en lien avec la santé cardiovasculaire [53]. C'est pourquoi une évaluation précise de l'apport nutritionnel en lipides est nécessaire afin de quantifier sa relation non seulement avec le risque de MCV, mais également avec celui des maladies chroniques en général. Il a été démontré que les concentrations de cholestérol sanguin, plus précisément celles contenues dans les LDL et HDL, sont représentatives de la composition des acides gras (*trans*, saturés, insaturés) dans l'alimentation [54]. Toutefois, la génétique d'un individu doit être prise en compte dans l'interprétation de la cholestérolémie puisqu'elle contribue également à la variabilité interindividuelle des concentrations sanguines de cholestérol en réponse à la consommation de gras alimentaires [55]. Le contenu en acides gras du tissu adipeux peut également être utilisé comme biomarqueur de la composition en lipides de la diète mais serait un meilleur marqueur de la consommation à long terme d'acides gras [56]. Par ailleurs, l'évaluation de la consommation de lipides totaux s'avère difficile puisque la composition d'acides gras dans l'alimentation est très variable. Il serait donc préférable de considérer la combinaison des concentrations d'acides gras des globules rouges, des phospholipides plasmatiques et des esters de cholestérol afin de créer un biomarqueur plus complet de la consommation alimentaire totale de gras [57]. À ce jour, il est possible d'évaluer la qualité des lipides alimentaires ingérés en utilisant la chromatographie en phase gazeuse d'échantillons de lipides des tissus adipeux et dans le sang, permettant ainsi de dresser un portrait des proportions relatives de différents types d'acides gras [56].

4.2.3 Glucides

Les recommandations nutritionnelles en lien avec les glucides sont plus spécifiques et se concentrent sur la consommation de sucre [58]. Les lignes directrices de l'*American Heart Association* [59] recommandent de limiter la consommation de sucre ajouté aux aliments puisque celle-ci serait associée au risque d'obésité. Toutefois, outre la mesure du sucrose et du fructose urinaire pour l'évaluation des apports en sucre à court terme [60], un biomarqueur de la consommation en sucre total à long terme n'existe pas pour le moment, rendant difficile la validation de l'association entre la consommation de sucre et l'obésité à l'aide de biomarqueurs nutritionnels.

4.3 Groupes alimentaires

4.3.1 Viandes et substituts

Il n'y a présentement pas de biomarqueur valide pour quantifier la consommation de portions de viandes et substituts recommandées par le GAC. Ce groupe comporte une variété d'aliments du règne animal et végétal, ce qui rend l'identification de biomarqueurs fiables très complexe. Ce groupe alimentaire est majoritairement caractérisé par la consommation de protéines, c'est pourquoi l'accent est mis sur un biomarqueur pouvant quantifier cet apport. Tel que le démontre le tableau 3, quelques composés offrent le potentiel d'être des biomarqueurs spécifiques à la consommation de viandes, mais ils contiennent tous leur particularité qui les rend non applicable au groupe alimentaire *Viandes et substituts* en entier.

Tableau 3. Marqueurs potentiels d'apport en viandes. Adapté de [61]

Composé	Échantillon	Consommation alimentaire visée
Azote total	Urine	<ul style="list-style-type: none">• Marqueur d'apport total en protéines.• Variation intra-individuelle élevée.
Urée	Urine	<ul style="list-style-type: none">• Peut refléter la consommation de viandes (ou de poissons) chez les omnivores en équilibre azoté.
Créatine	Plasma Urine	<ul style="list-style-type: none">• Marqueurs potentiels de la consommation de viandes et de poissons.
Créatinine	Plasma	<ul style="list-style-type: none">• Marqueur postprandial potentiel de viandes et de poissons cuits.

		<ul style="list-style-type: none"> Niveau de base causé par le renouvellement de la créatine.
	Urine	<ul style="list-style-type: none"> Marqueur potentiel de la consommation de viandes et de poissons cuits. Niveau de base du taux de renouvellement de la créatine est très variable entre les individus et les besoins d'évaluation séparée selon l'étude.
Carnitine	Plasma	<ul style="list-style-type: none"> Marqueur qualitatif potentiel de l'apport en viande mais la cinétique est affectée par la matrice alimentaire et d'autres facteurs.
	Urine	
Sulphate	Plasma	<ul style="list-style-type: none"> Pas un marqueur de la consommation de viandes ou de protéines.
	Urine	<ul style="list-style-type: none"> Marqueur potentiel de l'apport total en protéines avec moins de variabilité que l'azote total ou l'urée.
Carnosine	Urine	<ul style="list-style-type: none"> Un marqueur probable de l'apport en viande. L'apport varie en fonction de la source de viandes et très peu de poissons contiennent également de la carnosine.
Anserine	Urine	<ul style="list-style-type: none"> Un marqueur potentiel de l'ingestion de viandes rouges et blanches, y compris certains types communs de poissons.
Ophidine	Urine	<ul style="list-style-type: none"> Un marqueur potentiellement spécifique de la consommation de viande de baleine.
1-Methylhistidine	Urine	<ul style="list-style-type: none"> Identique à l'anserine.
3-Methylhistidine	Urine	<ul style="list-style-type: none"> Semblable à la créatinine, cependant le niveau de base est causé par le renouvellement musculaire.
Aminoimidazoazaarènes	Urine	<ul style="list-style-type: none"> Marqueurs de viandes et de poissons frits et grillés.

4.3.2 Lait et substituts

Le groupe *Lait et substituts* tient une place de choix dans le GAC afin d'assurer une consommation adéquate de calcium et de vitamine D chez les Canadiens. Ces deux micronutriments sont essentiels au bon fonctionnement du corps humain notamment pour le développement et la préservation de la masse osseuse ainsi que pour la réduction du risque d'ostéoporose [62-65]. L'évaluation de la consommation de *Lait et substituts* par l'entremise d'un biomarqueur n'est pas une science exacte. Toutefois, il a été démontré que les concentrations d'acides gras pentadécanoïque (15:0) et heptadécanoïque (17:0) du tissu adipeux seraient des biomarqueurs fiables

de l'apport en produits laitiers puisque ces acides gras ne sont pas synthétisés par le corps humain et sont exclusivement retrouvés dans les produits laitiers [66, 67].

4.3.2 Produits céréaliers

En ce qui concerne les produits céréaliers, les recommandations du GAC sont que 50% de la consommation de grains soit de grains entiers [15], une recommandation justifiée par l'association inverse de ce type de grains avec le risque de MCV [68]. Cependant, cette corrélation s'explique plutôt par la consommation de fibres alimentaires de tout genre et non celle de grains entiers spécifiquement [69]. Les résultats d'une méta-analyse supportent cette association en révélant une relation inverse entre l'apport alimentaire en fibres et le risque d'accident vasculaire cérébral [70]. Il est donc important d'identifier un marqueur de la consommation de grains entiers afin d'établir le rôle spécifique de ce composé nutritionnel dans la réduction du risque de maladies cardiovasculaires. À ce sujet, l'alkyl résorcinol, ainsi que ses métabolites, l'acide 3,5-dihydroxybenzoïque et 3-(3,5-dihydroxyphényl) propénoïque, sont un groupe de lipides phénoliques présents dans les parties extérieures du blé et des grains de seigle [71]. Leurs concentrations plasmatiques et urinaires seraient actuellement les meilleurs biomarqueurs à court et moyen terme de l'apport en grains entiers [72-74].

4.3.4 Légumes et fruits

Les recommandations nutritionnelles actuelles au Canada et à travers le monde s'entendent pour mettre l'accent sur l'augmentation de la consommation de L&F afin de prévenir le développement de MCV, de diabète et de certains types de cancers [26]. Les polyphénols et les caroténoïdes contenus dans les L&F sont non seulement fréquemment identifiés comme responsables, du moins en partie, des effets protecteurs de ce groupe d'aliments, mais également considérés de bons biomarqueurs de la consommation de L&F [75] (Figure 2).

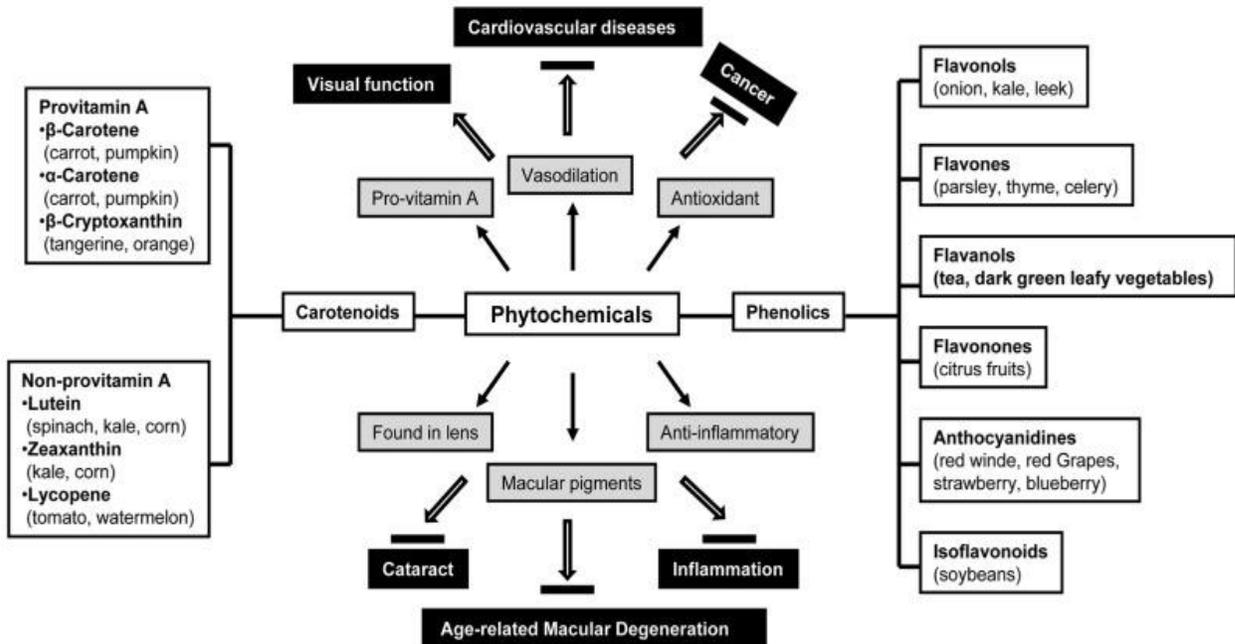


Figure 2. Schématisation des propriétés des composés phytochimiques des L&F.
Tirée de [76]

4.3.4.1 Polyphénols

Les polyphénols sont des composés phytochimiques présents dans les plantes et auxquels on attribue les qualités visuelles, sensorielles et nutritionnelles des L&F [76]. Plus de 8000 polyphénols sont présentement connus et ceux-ci peuvent être divisés en cinq classes principales selon leur structure : les flavonoïdes, les acides phénoliques, les tannins, les stilbènes et les lignanes [77]. Les flavonoïdes représentent 50% des polyphénols et retiennent le plus d'attention de par leurs propriétés antioxydantes proposées pour expliquer l'association négative rapportée entre la consommation de polyphénols et le risque de cancer et de maladies coronariennes [78]. Les flavonoïdes peuvent également être subdivisés en six groupes que sont les flavonols, les flavones, les flavanols, les flavonones, les anthocyanes et les isoflavonoïdes (Figure 3). Plusieurs travaux montrent que les concentrations de certains flavonoïdes et acides phénoliques urinaires corrént positivement avec la consommation de L&F riches en polyphénols et qu'à ce titre, elles peuvent être utilisées comme des biomarqueurs fiables de la consommation de L&F [79].

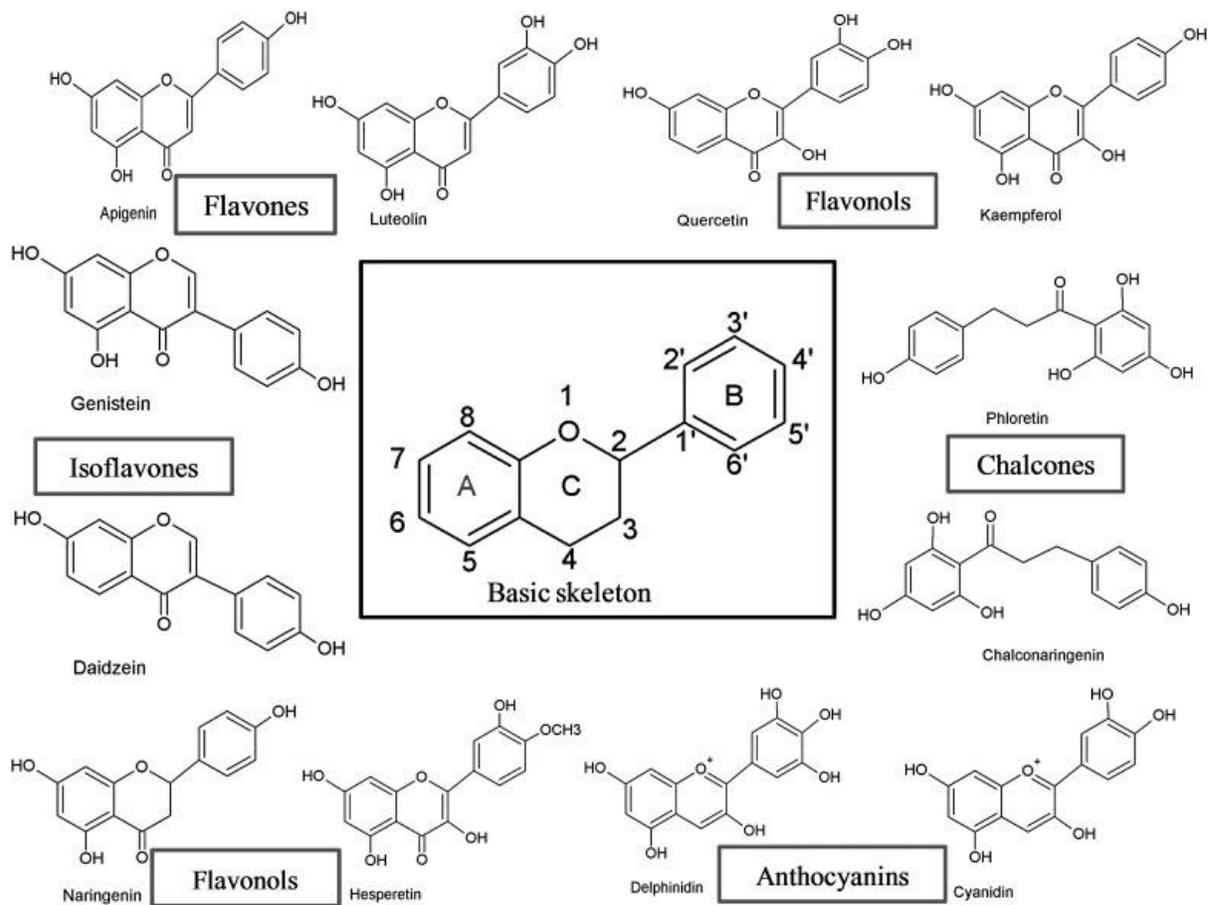


Figure 3. Structures des flavonoïdes. Tirée de [80]

4.3.4.2 Caroténoïdes

Les caroténoïdes sont une famille de plus de 700 pigments végétaux présents en quantités variables dans les L&F [80]. Étant donné que les caroténoïdes ne peuvent être synthétisés par les humains, les concentrations sanguines mesurées sont considérées comme étant un marqueur fiable de la consommation de L&F desquels proviennent 90% de l'apport quotidien en caroténoïdes. Ces composés phytochimiques ont des propriétés antioxydantes qui contribueraient à l'action préventive de la consommation de L&F face à de nombreuses maladies chroniques [81].

a) Nomenclature et structure des caroténoïdes

Les caroténoïdes sont présents dans le règne végétal sous la forme *trans* (structure dépliée) tandis que c'est sous la forme *cis* (structure repliée) qu'ils sont retrouvés dans la circulation. Ceci s'explique par l'isomérisation qui se produit lors de la digestion et par le fait que les micelles favorisent d'abord l'absorption des isomères *cis* [82].

Les caroténoïdes sont regroupés en deux catégories selon leur structure moléculaire. Ainsi, les xanthophylles sont composés d'atomes de carbone, d'hydrogène et d'oxygène, comparativement aux carotènes qui ne contiennent pas d'oxygène dans leur structure. Cette différence structurale contribue à rendre les xanthophylles solubles dans l'eau tandis que les carotènes affichent plutôt un caractère lipophile [83]. Parmi le grand éventail de caroténoïdes du règne végétal, six principaux sont étudiés pour leurs propriétés antioxydantes dues à leur présence dans les aliments consommés, ainsi que dans la circulation sanguine chez l'humain. Ceux-ci sont la lutéine, la zéaxanthine et la β -cryptoxanthine de la famille des xanthophylles et l' α -carotène, la β -carotène et le lycopène du groupe des carotènes.

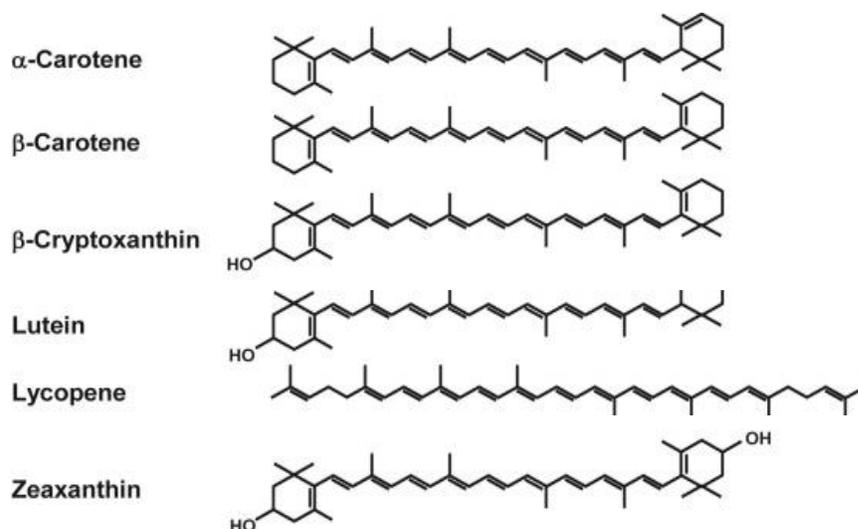


Figure 4. Structures des 6 principaux caroténoïdes de la diète que l'on retrouve en circulation. Adaptée de [84]

Parmi ces caroténoïdes, trois peuvent agir comme précurseur de la vitamine A, soit la β -carotène, l' α -carotène et la β -cryptoxanthine [85] qui ont la particularité structurale de contenir un anneau β -ionone qui permet leur conversion en vitamine A dans les cellules intestinales. Toutefois, puisqu'elle contient deux anneaux β -ionone, la β -carotène peut produire deux fois plus de rétinol que l' α -carotène et la β -cryptoxanthine.

b) Fonctions métaboliques des caroténoïdes

Afin de bénéficier des propriétés antioxydantes des caroténoïdes, ces derniers doivent d'abord être libérés de leur matrice végétale par les processus de digestion et d'absorption chez l'humain. Tel qu'illustré à la figure 5, lors de la digestion, les actions des acides biliaires et de la lipase pancréatique permettent l'émulsification des caroténoïdes en gouttelettes dans la phase lipidique du repas formant ensuite

des micelles mixtes. Les micelles transportent les caroténoïdes ingérés vers les cellules de la muqueuse duodénale où ils sont absorbés à la fois par diffusion passive de même qu'à l'aide de transporteurs spécifiques comme le récepteur éboueur classe B type 1 (*scavenger receptor b type I*, SR-BI), le cluster de différenciation 36 (CD36), la protéine Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) et le transporteur-1 à cassette liant l'ATP (*ATP binding cassette A1*, ABCA1) [86]. Les caroténoïdes sont ensuite incorporés dans les chylomicrons et transportés vers la circulation sanguine via le système lymphatique.

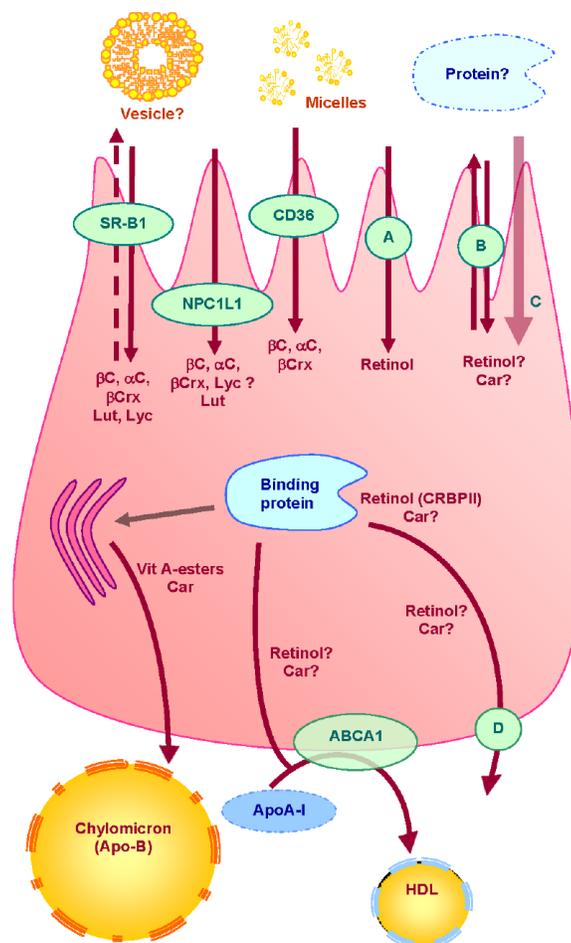


Figure 5. Absorption et transport des caroténoïdes par les entérocytes. Tirée de [86]

Les caroténoïdes sont exclusivement transportés dans la circulation sanguine par les lipoprotéines. Les carotènes sont présents dans le noyau hydrophobe des lipoprotéines de très faible densité (*very-low-density lipoprotein*, VLDL; 10-16%),

des LDL (58-73%) et des HDL (17-26%), tandis que les xanthophylles, de par leur caractère hydrophile, sont présents à la surface des VLDL (16%), LDL (31%) et HDL (53%) pour la lutéine et la zéaxanthine, alors que pour la β -cryptoxanthine, on la retrouve dans les VLDL (16%), mais en plus grande quantité dans les LDL (40%) et les HDL (40%) [87].

Une fois en circulation, les caroténoïdes participent à plusieurs processus incluant les systèmes de défense antioxydante, d'amélioration immunologique, d'inhibition de la mutagenèse et de la transformation, d'inhibition des lésions pré-malignes et de pigmentation dans la macula de l'œil [88, 89]. Les caroténoïdes sont captés par l'organe cible lors de l'interaction entre les lipoprotéines de transport et les récepteurs cellulaires spécifiques. Les caroténoïdes sont stockés à 80-85% dans les dépôts de tissu adipeux, mais on en retrouve également dans le foie (8-12%) et dans les muscles (2-3%) [90]. Ainsi, 90% des caroténoïdes présents dans le corps humain sont stockés dans les tissus et environ 10% se trouvent en circulation [90]. La demi-vie des caroténoïdes plasmatiques est estimée être de 26 à 76 jours [85], ce qui leur confère un bon potentiel à titre de biomarqueur de la consommation de L&F sur une longue période. La physiologie d'excrétion des caroténoïdes est très peu étudiée mais il est bien connu qu'ils sont excrétés par l'urine et les fèces après solubilisation dans la bile [88, 89].

5. Études d'interventions nutritionnelles sur les caroténoïdes

5.1 Résultats d'études de grande envergure

Plusieurs études ont rapporté des associations positives entre les concentrations circulantes de caroténoïdes et la consommation de L&F [91, 92] et à ce titre, l'utilisation des caroténoïdes circulants afin de déterminer l'observance de la consommation de L&F serait adéquate [75]. Il est important de noter que dans les études consultées, la méthodologie d'intervention nutritionnelle de chacune était très variable, mais le but ultime demeurait le même, c.-à-d. établir une association entre la consommation de L&F ou de caroténoïdes alimentaires et les concentrations circulantes de caroténoïdes. Certaines d'entre elles offraient des recommandations

verbales générales ou spécifiques quant à la consommation de L&F tandis que d'autres précisait les portions à consommer à leurs participants. Cependant, plusieurs facteurs peuvent influencer les résultats de ce genre d'études, notamment la variabilité dans la composition de la diète consommée par les participants (contenus en lipides et en fibres), car de tels facteurs peuvent influencer favorablement ou non l'absorption des caroténoïdes alimentaires. Ainsi, les conclusions de ces études non-contrôlées doivent être tirées avec précaution.

5.2 Caroténoïdes les plus fréquemment utilisées

L' α -carotène, le β -carotène, la β -cryptoxanthine, la lutéine, le lycopène et la zéaxanthine représentent plus de 95% des caroténoïdes en circulation [91]. À ce jour, le caroténoïde le plus fréquemment étudié est la β -carotène due à sa grande quantité présente dans les L&F consommés, ainsi qu'à son grand potentiel en tant que précurseur de la vitamine A. La β -carotène est présente en grande partie dans les abricots, les carottes, le cantaloup, les épinards, les betteraves vertes, les brocolis entre autres. Le lycopène, responsable de la couleur rouge de plusieurs aliments, est aussi grandement présent dans l'alimentation, surtout dans les aliments à base de tomates incluant les jus et les sauces. Le lycopène est particulièrement étudié pour son rôle protecteur contre le cancer de la prostate [93]. L' α -carotène est responsable de la coloration orangée des aliments et est grandement présente dans les carottes bien qu'en moindre quantité que la β -carotène. La β -cryptoxanthine est présente dans les fruits de couleur orange comme la tangerine et la papaye. Finalement, la lutéine est présente en grande quantité dans les légumes verts tels que les épinards, le brocoli et les pois verts. Le tableau 4 établit la liste les principales sources alimentaires de caroténoïdes.

Tableau 4. Distribution des caroténoïdes dans les légumes et les fruits. Adapté de [94]

Caroténoïdes	Source alimentaire	Quantité ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)
β -carotène	Abricots séchés	17600
	Carottes cuites	9771
	Épinards cuits	5300
	Chou collard	5400

	Cantaloup	3000
	Betteraves vertes	2560
	Brocolis cuits	1300
	Tomates crues	520
α-carotène	Carottes cuites	3723
Lycopène	Tomates crues	3100
	Jus de tomates	10000
	Pâte de tomates	36500
	Ketchup aux tomates	12390
	Sauce tomate	13060
β-cryptoxanthine	Tangerines	1060
	Papayes	470
Lutéine	Épinards cuits	12475
	Chou collard	16300
	Betteraves vertes	7700
	Brocolis cuits	1839
	Pois verts cuits	1690

5.3 Déterminants des concentrations plasmatiques de caroténoïdes

Les concentrations plasmatiques de caroténoïdes sont influencées par plusieurs déterminants qui affectent autant leur absorption que leur métabolisme. Les principaux déterminants sont discutés ci-dessous.

5.3.1 Apports nutritionnels en caroténoïdes

Étant donné que le corps humain ne peut synthétiser les caroténoïdes, l'apport alimentaire en caroténoïdes est le premier facteur influençant les concentrations plasmatiques. Les études analysent majoritairement le contenu en caroténoïdes des L&F puisqu'ils contiennent 90% des caroténoïdes dans l'alimentation [90]. Le contenu des L&F est donc considéré comme représentatif de l'apport total [12]. Les recherches montrent une corrélation positive entre la consommation de caroténoïdes et les concentrations plasmatiques [95]. Selon une revue systématique d'études de validation [95], la β -cryptoxanthine et l' α -carotène démontrent les plus fortes corrélations entre leur consommation et leur concentration plasmatique.

5.3.2 Apports en lipides

L'apport en lipides augmente la biodisponibilité des caroténoïdes par la création d'un environnement favorable à l'absorption et au transport des caroténoïdes dans

l'intestin [86, 87]. Tel que mentionné précédemment, les caroténoïdes sont incorporés dans les micelles mixtes afin d'être absorbés par les entérocytes de l'intestin. Les micelles mixtes sont constituées d'acides biliaires, de phospholipides, de cholestérol et de produits de lipolyse [96] et ne se forment qu'en présence de lipides. En effet, la présence de lipides dans l'alimentation augmente la biodisponibilité des caroténoïdes [97]-[98]. Il s'avère qu'un apport de cinq grammes de gras par repas serait suffisant pour significativement améliorer l'absorption en caroténoïdes [97], mais qu'un apport supérieur n'aurait pas davantage d'effet à l'exception de la β -carotène dont la concentration sanguine continuerait d'augmenter lors de la consommation de diètes riches en gras [99, 100].

5.3.3 Apports en fibres

L'apport en fibres, contenu dans l'aliment ou via supplémentation, diminue la biodisponibilité des caroténoïdes. C'est en interférant avec la lipoprotéine lipase, l'enzyme responsable de la libération des acides gras, que les fibres parviennent à réduire la formation de micelles et ainsi réduire le transport primaire des caroténoïdes vers les entérocytes [101]. De plus, les fibres rendent le chyme alimentaire plus visqueux, ce qui limite le contact des micelles avec la paroi intestinale [102]. Une étude a démontré que la supplémentation en pectine de l'apport alimentaire réduit les concentrations plasmatiques de β -carotène de 42% [103], tandis que des diminutions variant de 33 à 43% de l'absorption de la β -carotène et de 40 à 74% pour le lycopène et la lutéine sont observées lors de l'ingestion de suppléments de différents types de fibres solubles [104].

5.3.4 Activité physique

Les bienfaits de l'activité physique pour la santé sont bien connus. Cependant, elle cause également des réactions d'oxydation dans le corps humain tel que démontré par l'augmentation des marqueurs de stress oxydatif en circulation lors de la pratique d'activités physiques [105], suggérant un épuisement des réserves antioxydantes de l'organisme comme celles de caroténoïdes. Les effets directs de l'activité physique sur les niveaux de caroténoïdes sont cependant difficilement mesurables dans des études populationnelles étant donné les interactions entre certains

facteurs incluant de meilleures habitudes alimentaires chez les individus effectuant davantage d'activité physique quotidiennement [106].

5.3.5 Âge

L'âge d'un individu peut aussi être considéré comme un déterminant des concentrations plasmatiques de caroténoïdes, toutefois les résultats des recherches sont controversés. Certaines études démontrent des concentrations plasmatiques supérieures chez la population plus âgée [107] et d'autres indiquent plutôt qu'elles sont réduites chez cette population [108, 109]. De façon simplifiée, le processus de vieillissement est entre autres une série de réactions oxydantes, ce qui suggérerait une réduction des concentrations plasmatiques de caroténoïdes chez les personnes plus âgées. Plusieurs facteurs confondants liés à l'âge peuvent également influencer les concentrations de caroténoïdes en circulation comme les changements de composition corporelle et ceux dans le métabolisme de lipoprotéines [110].

5.3.6 Cholestérolémie

La cholestérolémie est aussi un déterminant des concentrations plasmatiques de caroténoïdes. Tel qu'expliqué précédemment, les caroténoïdes sont transportés par les lipoprotéines en proportions variables, et une disponibilité variable du nombre de transporteurs (lipoprotéines) aurait un impact sur la quantité de caroténoïdes en circulation [87]. Ceci est en accord avec l'association positive entre les concentrations plasmatiques de caroténoïdes et les concentrations de HDL et LDL dans le sang [106]. Par ailleurs, au-delà du nombre, il semble que les concentrations circulantes de caroténoïdes serait également influencées par la grosseur et la densité des lipoprotéines tel que suggéré par le contenu réduit en caroténoïdes des LDL et HDL petites et denses [111].

5.3.7 Obésité/Poids

L'obésité est aussi un facteur pouvant influencer les concentrations plasmatiques de caroténoïdes. Un IMC élevé est associé à des valeurs réduites de caroténoïdes en circulation [112] et ce malgré un apport similaire en caroténoïdes entre les groupes d'IMC (normal, embonpoint et obésité) [113]. En effet, une plus grande quantité de

caroténoïdes serait absorbée par le tissu adipeux à cause de leur caractère lipophile, ce qui contribuerait à réduire les concentrations en circulation [87].

5.3.8 Sexe

Le sexe masculin est associé à des concentrations plasmatiques de caroténoïdes plus faibles [106] et ce, même lorsque l'apport alimentaire en caroténoïdes est comparable entre les hommes et les femmes [12]. Pour l'instant, les mécanismes responsables de la différence sexuelle des concentrations sanguines de caroténoïdes sont méconnus.

Chapitre 2: Objectifs

1. Objectif principal

L'objectif principal de mon projet de maîtrise est d'identifier les associations entre les différentes caractéristiques physiques, métaboliques et nutritionnelles, et les concentrations circulantes de caroténoïdes en lien avec la consommation de L&F chez les hommes et les femmes.

2. Objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques du projet de maîtrise sont:

- d'identifier les corrélats des concentrations plasmatiques de caroténoïdes des hommes et des femmes, et;
- d'évaluer si les différences entre les facteurs physiques et métaboliques, ainsi que celles entre l'apport alimentaire en caroténoïdes contribuent à une concentration plasmatique plus élevée de caroténoïdes chez les femmes comparativement aux hommes.

3. Hypothèses

Notre première hypothèse de travail est que l'apport alimentaire en caroténoïdes, la cholestérolémie et l'obésité sont associés aux concentrations plasmatiques de caroténoïdes des hommes et des femmes. Notre deuxième hypothèse est que la différence sexuelle notée dans les concentrations sanguines de caroténoïdes est expliquée en partie par les différences dans l'adiposité et le profil lipidique plasmatique entre les hommes et les femmes.

Chapitre 3: Article scientifique

Correlates of the difference in plasma carotenoid concentrations between men and women

Tatiana Allore, Simone Lemieux, Marie-Claude Vohl, Patrick Couture, Benoît Lamarche and Charles Couillard

En révision au *British Journal of Nutrition* en août 2018

RÉSUMÉ

L'adhésion aux recommandations nutritionnelles est un élément important d'un mode de vie sain aidant à la prévention de maladies chroniques. Les concentrations circulantes de caroténoïdes sont souvent utilisées dans la validation des outils d'évaluation diététique notamment parce qu'elles sont considérées comme des biomarqueurs fiables de la consommation de caroténoïdes alimentaires ainsi que de celle de légumes et fruits (L&F). Nous avons préalablement rapporté une différence sexuelle dans les concentrations plasmatiques de caroténoïdes, les femmes affichant des concentrations plus élevées par rapport aux hommes. Le but de la présente étude était d'identifier les déterminants des concentrations plasmatiques de caroténoïdes (α -carotène, β -carotène, β -cryptoxanthine, lutéine, lycopène et zéaxanthine). Nous avons donc compilé les données de 155 hommes et 110 femmes ayant participé à une série d'interventions nutritionnelles entièrement contrôlées et effectuées par notre groupe au cours des dernières années. Nos résultats montrent que le poids corporel ($r=-0.47$, $p<0.0001$) et la circonférence de la taille ($r=-0.46$, $p<0.0001$) étaient associés à de concentrations plus faibles de caroténoïdes tandis que les concentrations plasmatiques de LDL- ($r=0.49$, $p<0.0001$) et HDL- ($r=0.50$, $p<0.0001$) cholestérol étaient corrélées avec des caroténoïdes plus élevés. Les femmes montraient des caroténoïdes plasmatiques plus élevés que les hommes en dépit d'un apport nutritionnel en caroténoïdes plus faible. L'ajustement statistique pour les concentrations plasmatiques de HDL-cholestérol a éliminé la différence sexuelle notées dans celles de caroténoïdes. Nos travaux suggèrent que l'adiposité de même que le profil lipidique devraient être pris en compte lorsque les concentrations plasmatiques de caroténoïdes sont utilisées comme biomarqueurs de la consommation de caroténoïdes (ou des aliments qui en contiennent) chez les hommes et les femmes.

ABSTRACT

Health professionals consider the evaluation of eating habits to be a challenge given the potential biases of dietary questionnaires based on self-reported data. Circulating carotenoid concentrations are reliable biomarkers of dietary carotenoid intake and could be useful in the validation of dietary assessment tools. However, there is a sex difference in circulating carotenoids with women displaying higher concentrations compared to men independently of intakes. The aim of the present study was to identify the correlates of plasma carotenoid concentrations among men and women enrolled in fully controlled dietary interventions. We compiled data from 155 men and 110 women who participated in 6 fully controlled dietary interventions, with varying dietary carotenoid intakes, and looked at the associations of post-intervention fasting plasma carotenoid concentrations (α -carotene, β -carotene, β -cryptoxanthin, lutein, lycopene and zeaxanthin) with physical and metabolic characteristics. We found that increased body weight ($r=-0.47$, $p<0.0001$) and waist circumference ($r=-0.46$, $p<0.0001$) were associated with lower plasma total carotenoid concentrations while elevated plasma LDL- ($r=0.49$, $p<0.0001$) and HDL- ($r=0.50$, $p<0.0001$) cholesterol concentrations were correlated with higher total carotenoids in plasma. Women had significantly higher plasma total carotenoid concentrations compared to men despite significantly lower dietary carotenoid intake. Adjustment of circulating carotenoid concentrations for plasma HDL-cholesterol eliminated sex difference in plasma carotenoid concentrations. Our results suggest that physical characteristics as well as plasma lipids are associated with circulating carotenoid concentrations and that these variables should be taken into account when using plasma carotenoids as biomarkers of food intake in men and women.

INTRODUCTION

Compliance to nutritional guidelines is an important factor to consider when investigating the health effects associated with the consumption of a healthy, well-balanced diet. To that effect, the reliability and accuracy of dietary habits assessment is critical in establishing compliance but this remains an enduring challenge for dietitians and health professionals. Indeed, several dietary assessment methods have been developed and used to measure nutritional habits including food diaries, food frequency questionnaires (FFQ) and 24-hour recalls [4]. The attractiveness of these assessment tools resides in the easiness and affordability related to their administration. However, as these tools are based on self-reported data, their value has been challenged by some due to the perceived risk of biased data collection attributable, amongst others, to under and/or overestimating the consumption of certain foods [43].

In this regard, there is increasing interest in the use of nutritional biomarkers (measured in blood, urine or saliva) as they have been suggested to offer a more reliable and accurate assessment of dietary exposure and nutritional status [114]. For instance, urinary nitrogen is recognized as an excellent recovery biomarker of protein intake [80]. Doubly-labeled water (DLW) is the gold standard technique for the measurement of energy metabolism [91] and estimation of energy requirements [92] but remains a technique which is costly and requires specific technical skills and facilities. On the other hand, circulating carotenoids are recognized as good correlates of dietary carotenoid intakes [75]. Furthermore, as fruits and vegetables (FAV) provide more than 90% of the daily carotenoid intake [115], measuring plasma carotenoid concentrations has been suggested as a more precise evaluation of an individual's compliance to current nutritional recommendations focusing on increased consumption of FAV for a better health than self-reported data [116-119]. In line with this observation, we recently reported that plasma lutein and β -cryptoxanthin are better biomarkers of the consumption of FAV compared to plasma α -carotene, β -carotene or lycopene concentrations which are more likely to be affected by the consumption of foods other than FAV [12].

Besides dietary carotenoid intake, circulating carotenoid concentrations are also affected by age, physical activity, smoking and alcohol consumption [108, 112, 120, 121]. In addition, obesity [106] and low total, low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol concentrations [87, 106] have been associated with lower circulating carotenoid concentrations. A sex difference is also noted in circulating carotenoid concentrations with women displaying higher concentrations compared to men [87, 106, 108, 120, 122]. Therefore, the aim of the present study was to identify the correlates of plasma carotenoid concentrations among men and women, and investigate whether variations in physical and metabolic parameters as well as dietary carotenoid intakes contribute to the higher plasma carotenoid concentrations of women compared to men. We hypothesize that the difference noted in plasma carotenoid concentrations between men and women is explained at least in part by differences in adiposity and plasma lipoprotein-lipid profile.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

For the present analyses, we used data from a group of 155 men and 110 women who participated in a series of dietary interventions we previously conducted. The specific selection criteria of participants enrolled in each intervention have been previously published [123-127]. Briefly, men and women had to be healthy and not under treatment for either hypertension, cardiovascular disease (CVD), type 2 diabetes (T2D) or other endocrine disorders. Smoking, alcohol consumption (>1 drink/day) and dietary supplement use were also considered reasons to exclude participants. Each participant gave their informed written consent to take part in the different interventions, which were all approved by the Human Research Ethics Committee of Université Laval.

Dietary interventions

Data from a series of fully controlled isoenergetic dietary interventions conducted by our research group since 2006 were used for the present analyses. Complete detailed descriptions of Diet 1 (NCT00930137) [123], Diet 2 (NCT01351012) [124], Diet 3 (NCT01293344) [125], Diets 4 and 5 (registered at ClinicalTrials.gov as NCT00988650) [126] and Diet 6 (NCT01163175) [127] have been previously published [12] and are provided as Supplementary Material (**Table S.1**) to the present paper. These dietary interventions covered a wide range of daily carotenoid intakes (from 13.6 to 51.3 mg/day) almost exclusively coming from mixed FAV consumption. In brief, Diets 1 (17.6 ± 2.1 mg/day of carotenoids) and 6 (37.3 ± 6.1 mg/day of carotenoids) were 4-week control diets low in *trans* fatty acids (TFA) of ruminant origin from studies investigating the metabolic impact of TFA from dairy; Diet 2 (25.5 ± 4.8 mg/day of carotenoids) was part of a study looking at the metabolic impacts of different vegetable oils and consisted of a 4-week, weight-maintaining diet of fixed macronutrient composition for protein (15% of energy), carbohydrates (50% of energy) and fats (35% of energy), with a blend of maize and safflower oils (25:75) contributing to dietary fat intake (18%); Diets 3 (28.6 ± 5.1 mg/day of carotenoids) and 5 (31.0 ± 4.3 mg/day of carotenoids) corresponded to 5-week Mediterranean diets – that is, they contained key foods of the Mediterranean pyramid (e.g. olive oil, whole-grain products, FAV, legumes, nuts, cheese and yogurt, fish, poultry, red wine) [128]. Diet 4 (mean intake : 29.4 ± 4.3 mg/day of carotenoids) was a 5-week control diet of a study assessing the impact of the Mediterranean diet and was designed to reflect average macronutrient intakes of North American men [129].

In all cases, subjects arrived at our Clinical Investigation Unit (CIU) on weekdays to have their body weight measured and consume their lunch meal (approximately 35% of daily energy intake) under staff supervision. All foods and beverages were prepared and packaged at the CIU, and participants were provided with their evening meals and the next day's breakfast to take home, giving us the opportunity to control for energy, macronutrient and food intakes. Interventions were conducted under isoenergetic conditions in order to assure body weight maintenance, and a 7-day

cyclic menu was used in all dietary interventions. Participants were instructed to consume only the foods provided and compliance was found to be excellent (>95% in all cases). Dietary interventions were formulated using the Nutrition Data System software (version 4.03_31; Nutrition Coordinating Center). Participants were instructed to maintain their usual physical activity concentration throughout the experiments except for the 3 days that preceded blood sampling at the end of the feeding period, during which they were asked to refrain from intense physical exercise. Dietary carotenoid intake was calculated using the 2010 Canadian Nutrient File (<http://webprod3.hc-sc.gc.ca/cnf-fce/index-eng.jsp>), which was also used to obtain the energy, macronutrient and micronutrient contents of the different diets.

Anthropometry

Body weight, height as well as waist circumference of each participant were measured using standardized procedures [130]. Body mass index (BMI) was calculated by dividing the body weight (in kg) by the height (in meters) squared.

Plasma measurements

Lipid profile. Post-intervention blood samples were collected from an antecubital vein into vacutainer tubes containing EDTA after a 12 hour overnight fast and assessment of the basic lipid profile was performed according to previously described procedures [131].

Carotenoids. Samples and standards used for the measurement of carotenoid concentrations were prepared as previously reported [12]. Briefly, aliquots of 100 μ L of post-intervention fasting plasma samples maintained at -80°C were thawed a day before analyses. After being vortexed and centrifuged (3500 rpm, 10 min, 4°C), plasma samples were transferred to Eppendorf tubes (1.5 mL) along with 20 μ L of 2-propanol and 20 μ L of carotenoid standard. Samples were then transferred to a 400- μ L fixed well plate (ISOLUTE[®] SLE+; Biotage) and mixed with 900 μ L of hexane:isopropanol (90:10, v/v). After evaporation under nitrogen, the dried samples

were reconstituted with 300 μ L of methanol:dichloromethane (65:35, v/v), shaken for 10 min and finally transferred into HPLC glass vials for analysis.

High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

HPLC-UV analysis [132] of the samples was performed using an Agilent 1260 liquid handling system (Agilent, Santa Clara, CA) as previously described [12]. Carotenoids of the different samples were separated with a mobile phase consisting of methanol:water (98:2, v/v; Eluent A) and methyl-tert-butyl ether (Eluent B). Flow rate was set at 1 mL/min, and the gradient elution was as follows: 2% Eluent B (initial), 2.0–80% Eluent B (0.0–27.0 min), isocratic 80% Eluent B (27.0–31.0 min), 80.0–2.0% Eluent B (31.0–31.1 min) and isocratic 2% Eluent B (31.1–34.0 min). Identification of each carotenoid was confirmed with a UV detector (450 nm), and using retention time and UV spectra (190–640 nm) of the pure compounds. Data acquisition was carried out using Chemstation software (Agilent, Santa Clara, CA).

Statistical analyses

Data is presented as means \pm standard deviation (SD) unless stated otherwise. Spearman's correlation coefficients were calculated to test for associations among variables. General Linear Multiple linear regression analysis was used to examine the effects of predictors of plasma carotenoid concentrations. The LSMEANS option was used with the PROC MIXED procedure to compare plasma carotenoid concentrations of men and women adjusted for intervention, body weight as well as plasma LDL- and HDL-cholesterol concentrations. All analyses were performed using the SAS statistical package (9.3, SAS Institute Inc., Cary, NC). Throughout analyses, a *p* value ≤ 0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

Table 1 presents physical characteristics of men and women who participated in the study. Men had a higher body weight, BMI and a larger waist circumference compared to women. Men were also characterized with higher plasma triglyceride

and lower total and HDL-cholesterol concentrations compared to women while no significant difference in plasma LDL-cholesterol concentrations ($p=0.79$) was noted between men and women. Energy as well as macronutrient intakes of the participants are also shown in **Table 1**. Daily energy intake was higher for men than women ($+823 \pm 116$ kcal/day, $p<0.0001$). Although dietary lipid, carbohydrate and protein intakes were higher in men compared to women, diets of both groups of participants were in line with recommended Canadian dietary guidelines [133] i.e. that % of total calories from lipids, carbohydrates and proteins were between 20-35%, 45-65% and 10-35%, respectively.

As illustrated in **Figure 1**, women had a lower total carotenoid dietary intake (-57% , $p<0.0001$) as well as higher plasma total carotenoid concentrations ($+26\%$, $p<0.0001$) compared to men. In addition, all individual carotenoid dietary intakes of women were lower than those of men ($p<0.0001$ for all with the exception of $p<0.05$ for β -cryptoxanthin, **Table 1**). In contrast, women showed higher plasma α -carotene ($+17\%$, $p<0.01$), β -carotene ($+34\%$, $p<0.0001$), β -cryptoxanthin ($+20\%$, $p<0.0005$), lutein ($+17\%$, $p<0.0005$), lycopene ($+25\%$, $p<0.0001$) and zeaxanthin ($+17\%$, $p<0.05$) concentrations compared to men (**Table 1**).

Correlations of physical and metabolic characteristics with plasma carotenoid concentrations are shown in **Table 2**. We found that a higher body weight, BMI and waist circumference were associated with lower circulating total and individual carotenoid concentrations, with the exception of plasma lutein and zeaxanthin. On the other hand, elevated plasma total-, LDL- and HDL-cholesterol concentrations were positively correlated with plasma total as well as with individual carotenoids with the exception of the correlation between plasma zeaxanthin and HDL-cholesterol concentrations which only tended towards significance ($p=0.0538$; **Table 2**). The cholesterol/HDL-cholesterol ratio was negatively correlated with plasma total carotenoids as well as with α -carotene, β -carotene and lycopene. When men and women were examined separately (Supplementary Material, **Table S.2**), similar patterns of associations were noted as in the entire group with most correlations being stronger in men than in women. The positive correlations between individual

plasma carotenoids and total- as well as LDL-cholesterol concentrations were all significant in both men and women, with the exception of the association between plasma LDL-cholesterol and lutein in women. On the other hand, plasma HDL-cholesterol was positively associated with all circulating carotenoids with the exception of lutein and zeaxanthin concentrations in men, while circulating HDL-cholesterol concentrations were positively correlated only with total carotenoids, α -carotene and lycopene concentrations in women (Supplementary Material, **Table S.2**). Although total carotenoid dietary intake and plasma concentration were negatively associated, dietary intakes for β -cryptoxanthin, lutein and lycopene were positively correlated with their respective circulating concentrations in the entire cohort (**Table 3**). Positive correlations between dietary intakes and circulating concentrations for β -cryptoxanthin, lutein and lycopene were also noted in both men and women while α -carotene and β -carotene dietary intakes and plasma concentrations were positively associated in men only (**Table 3**). There was no association between total carotenoid dietary intake and plasma concentration in men or in women. Also shown in **Table 3** are the correlations between dietary and circulating carotenoids adjusted for HDL-cholesterol and body weight. We found that adjusting simultaneously for HDL-cholesterol and body weight strengthened the associations between dietary intakes and circulating concentrations for α -carotene, β -carotene, β -cryptoxanthin, lutein, lycopene and zeaxanthin but not for total carotenoids. Similar observations are made for β -cryptoxanthin, lutein and zeaxanthin when men and women are analyzed separately (**Table 3**). On the other hand, adjusting correlations for body weight and HDL-cholesterol did not have a noticeable effect on the correlations for α -carotene, β -carotene and lycopene within men or women.

Multiple linear regression analysis (**Table 4**) revealed a significant portion of the variance in plasma total carotenoid concentration (adjusted $R^2=0.547$, $p<0.0001$). Age, female sex, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides and dietary total carotenoid intake were positively associated with plasma total carotenoid concentrations. On the other hand, body weight was negatively associated with plasma total carotenoid concentrations. When men and women were analyzed

separately (**Table 4**), the same list of variables was found to be associated with circulating carotenoids in men (adjusted $R^2=0.565$, $p<0.0001$) whereas only LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and dietary total carotenoid intake were positively associated and body weight negatively associated with plasma total carotenoid concentrations in women (adjusted $R^2=0.440$, $p<0.0001$).

Considering that physical and metabolic characteristics were found to be associated with circulating carotenoid concentrations, we investigated whether differences in body weight as well as in plasma LDL or HDL-cholesterol concentrations between men and women could explain the sex difference observed in plasma carotenoid concentrations. As shown in **Figure 2**, plasma total carotenoid concentrations remained higher in women compared to men after statistical adjustments for LDL-cholesterol ($p<0.0001$) whereas adjusting for body weight reduced the sex difference in circulating carotenoid concentrations (from 20% to 9% in favor of women) but this difference remained statistically significant ($p<0.05$). On the other hand, after adjustment for plasma HDL-cholesterol concentrations, circulating total carotenoid concentrations were no longer different ($p=0.66$, **Figure 2**) despite significantly lower dietary total carotenoid intake in women than in men (-36 %, $p<0.0001$). After the simultaneous statistical adjustment for plasma HDL-cholesterol concentrations and body weight, the differences in plasma β -carotene, β -cryptoxanthin, lutein, lycopene and zeaxanthin concentrations, but not α -carotene, were no longer significant. Similar results were obtained when statistical adjustments of specific plasma carotenoid concentrations were performed i.e. that adjustment for LDL-cholesterol had no impact on the sex difference in plasma α -carotene, β -carotene, β -cryptoxanthin, lutein, lycopene and zeaxanthin concentrations, with women still showing higher values after the adjustment when compared to men (Supplementary Material, **Table S.3**). When adjustment for body weight was performed, the differences in plasma α -carotene, lycopene and zeaxanthin concentrations were no longer significant while those of β -carotene, β cryptoxanthin and lutein concentrations were still higher in women. Finally, β -carotene, β -cryptoxanthin, lutein, lycopene and zeaxanthin concentrations were no longer statistically different between men and women after but plasma α -carotene concentration was higher in

men after adjustment for plasma HDL-cholesterol concentrations either alone or with body weight. Furthermore, statistical adjustment for the intervention each participant was enrolled in had no effect on the sex difference in circulating total carotenoids as well as in α -carotene, β -carotene, β -cryptoxanthin and lycopene concentrations which remained higher in women compared to men following the adjustment procedure (data not shown). On the other hand, plasma lutein and zeaxanthin concentrations were no longer significantly different between men and women after statistical adjustment for the intervention they were enrolled in.

DISCUSSION

Results of the present study indicate that variations in circulating HDL-cholesterol concentrations are a significant correlate of the difference in plasma carotenoid concentrations observed between men and women. These results are in line with previous observations which identified lipoprotein cholesterol concentrations as determinants of circulating carotenoids [106, 111, 113], and the present study extends these contributions to the sex difference in blood carotenoids.

Due to their hydrophobic nature, lipids are transported in the circulation by lipoproteins namely chylomicrons, very-low density lipoproteins (VLDL), LDL and HDL [87]. Carotenoids are also hydrophobic molecules that are transported in varying proportions by lipoproteins. For instance, α -carotene, β -carotene and lycopene are present in the hydrophobic core of VLDL (10-16%), LDL (58-73%) and HDL (17-26%) [87]. On the other hand, xanthophylls, which are more polar carotenoids, are also present on the surface of lipoproteins and distributed in VLDL (16%), LDL (31%) and HDL (53%) for lutein and zeaxanthin while β -cryptoxanthin is distributed in VLDL (16%) and equally in LDL (40%) and HDL (40%) [87]. In line with these observations, and as previously reported [134], we found that plasma total carotenoid concentrations were positively correlated with circulating LDL- and HDL-cholesterol concentrations in men and women. On the other hand, there are known sex differences in lipid and lipoprotein metabolism with women usually showing lower LDL-cholesterol and higher HDL-cholesterol concentrations compared to men

[135]. Although plasma LDL-cholesterol concentrations were similar between men and women of the present study, the latter had significantly higher circulating HDL-cholesterol concentrations suggesting a higher carotenoid transport capacity that may contribute to the higher circulating carotenoid concentrations in women compared to men. Our results support such a contribution as the difference in plasma total carotenoid concentrations was eliminated when the latter were adjusted for plasma HDL-cholesterol concentrations. Interestingly, this lack of difference in plasma carotenoids was noted even if men had a significantly higher dietary carotenoid intake compared to women suggesting lower incorporation of dietary carotenoids in HDL in men. A possible explanation for this observation could be related to differences in the physical characteristics of lipoprotein particles such as LDL and HDL between men and women. Indeed, besides differences in circulating concentrations, men have also been reported to have smaller, denser LDL and HDL particles compared to women [135-138]. In addition, small, dense LDL and HDL particles have been characterized with diminished carotenoid contents [111]. Thus, in the present study, even though women have a lower dietary carotenoid intake than men, they may incorporate a greater proportion of their carotenoid intake into larger LDL and HDL particles yielding higher plasma concentrations. Unfortunately, lipoprotein particle size and density measurements were not available in study participants but we found that men had higher triglycerides and cholesterol/HDL-cholesterol ratio compared to women, which are respectively good correlates of the presence of small, dense LDL [136, 139] and HDL [137] particles. Quantification of the carotenoid content of plasma LDL and HDL particles of study participants would also have been interesting to analyze.

Obesity is also associated, among others, with lower circulating carotenoid concentrations [112]. Because of their lipophilic character, a greater uptake of carotenoids by adipose tissue may contribute to lowering plasma values in obese individuals [87]. The negative impact of body fat on circulating carotenoids has been recently underlined in women as low serum α -carotene concentrations were found to be negatively correlated with BMI and body fat in women even after adjustment for age and dietary intake [140]. Our results also support the negative influence of

obesity and abdominal adipose tissue accumulation with regards to circulating carotenoids as the sex difference in plasma carotenoid concentrations was reduced when values were adjusted for body weight or waist circumference (data not shown for the latter). When specific carotenoids were examined, we found that the sex difference in α -carotene, lycopene and zeaxanthin was eliminated by statistical adjustment for body weight (Supplementary Material, Table S.3). Carotenoids are potent antioxidants [141] and the higher oxidative stress in men [142] and in obese individuals [143, 144] could be responsible for the apparent lower ratio of circulating concentrations to dietary intake of carotenoids in men compared to women. However, we did not characterize the oxidative stress profile of our study participants and therefore could not test this hypothesis.

Dietary variables have also been shown to influence circulating carotenoid concentrations. First and foremost, dietary carotenoid intake is a significant contributor to circulating carotenoid. The significant correlations between carotenoid dietary intakes and circulating concentrations we report herein are supportive of this contribution. In the present study, men have a higher dietary carotenoid intake than women an observation somewhat contradictory with their lower plasma carotenoid concentrations compared to women. However, as recently reviewed [145], the correlations between both measures have been reported to be weak to moderate. In fact, β -cryptoxanthin shows the strongest associations between dietary intake and plasma concentration [145] whereas such a significant correlation is not as strong and even absent with β -carotene [146, 147]. Furthermore, there is evidence that some individuals can be characterized as responders and non or low responders to β -carotene intake [148-151] i.e. that changes in circulating β -carotene concentration following the consumption of β -carotene are variable. Whether such processes can contribute to the difference in plasma carotenoids noted between men and women could not be investigated in the context of our study. In addition, fat intake has been shown to increase the bioavailability of carotenoids by creating a favorable environment for the absorption and transport of carotenoids through the formation of micelles [86, 87]. However, a major influence of fat intake on carotenoid absorption in the present study seems unlikely as men who had a significantly higher fat intake

compared to women were also those showing lower plasma carotenoid concentrations. In contrast, dietary fiber intake has been shown to decrease the bioavailability of dietary carotenoids by limiting their absorption through a decrease in the formation of micelles [101], and by limiting the contact of circulating micelles with the intestinal wall [102]. Again, results of the present study do not support a significant role of dietary fiber intake in the sex difference in plasma carotenoids as women had higher fiber intakes compared to men, but were also those displaying higher plasma carotenoid concentrations.

Several proteins are implicated in dietary carotenoid absorption including the scavenger receptor class B type 1 (SR-BI), cluster determinant 36 (CD36), Niemann-Pick C1-like 1 protein (NPC1L1) and ATP binding cassette A1 (ABCA1) [86]. Variations in the activity or expression of these proteins could therefore contribute to the inter-individual variability in carotenoid bioavailability. Accordingly, variants of genes involved in carotenoid absorption have been related to the bioavailability of β -carotene [152], lutein [153] and lycopene [154]. Our study did not explore the contribution of proteins (or their genetic variants) involved in absorption and transport of dietary carotenoids in the difference in plasma carotenoid concentrations. Future research should explore the relevance of genetic polymorphisms in the explanation of the sex-related variability in dietary carotenoid bioavailability.

The strengths of the present study include the analysis of data from a series of fully controlled nutritional intervention studies in which all foods were provided to participants. This allowed a more precise assessment of dietary intakes than the usual self-reported data from dietary questionnaires. In addition, there was a large variability in carotenoid intakes (13.6 to 51.3 mg/day) between participants allowing for greater representation of intakes. Our study also has limitations that must be acknowledged. Firstly, we compiled data from intervention studies that were not primarily designed to study carotenoid bioavailability. For instance, although there were differences in the carotenoid content of the different diets, the intakes of different carotenoids were significantly higher than the median carotenoid intakes for women and men i.e. 5.47 and 6.88 mg/day respectively [155]. Extending the dietary carotenoid range to lower intakes may have allowed us to investigate whether a

potential plateau of absorption of dietary carotenoid contributed to the difference noted in plasma carotenoid concentrations between men and women or whether the latter is also present at lower dietary carotenoid intakes. Secondly, there are also variations in the proportion of individual carotenoids consumed within each intervention that may affect total carotenoids in circulation. Furthermore, the carotenoid contents of the fully controlled diets were calculated using the 2010 Canadian Nutrient File (<http://webprod3.hc-sc.gc.ca/cnf-fce/index-eng.jsp>) although direct measures of the carotenoid content of the different diets/meals consumed would have given an even more precise measure of the carotenoid intake of the participants. However, such measurements would have been extremely costly and time consuming. Finally, our study does not take into account genetic characteristics of subjects or even seasonal variations in the carotenoid content of foods consumed, which are also factors that likely affect carotenoid metabolism in humans. The potential contributions of these factors in our results merit further investigations.

In conclusion, the present study demonstrates that HDL-cholesterol, and to a lesser extent body weight, are correlates of the difference in plasma carotenoid concentrations observed between men and women. Our results suggest that using crude circulating carotenoid concentrations without consideration for sex differences in plasma lipoprotein concentrations or adiposity could lead to under/overestimation of carotenoid intake in men and women. A better understanding of the factors affecting plasma carotenoid concentrations will lead to a more accurate use of nutritional biomarkers for the assessment of food intakes. In this regard, our results suggest that physical and metabolic characteristics of an individual should be taken into account when using plasma carotenoids to validate dietary questionnaires including those measuring FAV intakes and therefore, avoid mistakenly concluding to under or over reporting of dietary carotenoid and/or FAV intakes in men and women.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to acknowledge the contribution of Pascal Dubé of the Institute of Nutrition and Functional Foods for the measurements of plasma carotenoid concentrations. We would also like to acknowledge the contributions of nurses and other research professionals as well as subjects who participated in the dietary interventions without whom, no clinical research would be possible.

FINANCIAL SUPPORT

Studies were made possible by grants from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR; MOP-68866, MOP-84568 and FHG-129921), the Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC) of Canada, the Dairy Farmers of Canada, the Canadian Dairy Commission, Novalait Inc., Dairy Australia, Agriculture and Agri-Food Canada, the Canola Council of Canada, the Flax Council of Canada, Dow Agrosiences, the Western Grains Research Foundation of Canada, the National Center for Research Resources (UL1 RR033184) and the National Center for Advancing Translational Sciences (UL1 TR000127). Funders of the studies had no role in the design, analysis or writing of the present article.

DISCLOSURE

CC has received research funding from the Canadian Cranberry Growers Coalition and McCormick Science Institute and received honoraria or travel expense reimbursements from the Berry Health Benefits Symposium, Ocean Spray Cranberries Inc and Mott's Canada. CC and BL have received research funding from Atrium Innovations. BL has received research funding from the Danone Institute and honoraria from Unilever, Danone, and the Dairy Farmers of Canada. BL is Chair in Nutrition and Cardiovascular Health, supported in part by Provigo/Loblaws. BL and PC have received research grants from the Dairy Farmers of Canada and Dairy Australia. The authors were not aware of any conflicts of interest related to this article.

AUTHORSHIP

The authors' responsibilities were as follows – TA, CC, SL, MCV, PC and BL: research design; PC: medical supervision of study participants; CC, SL, MCV, PC and BL: data acquisition; TA: analysis and interpretation of the data and drafting of the manuscript; CC, MCV, PC, SL and BL: critical revision of the manuscript for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript. The funders were not involved in the design, conduct, management, data collection and analysis, or preparation and review of the manuscript.

TABLE 1. Characteristics of study participants

Variables	Women	Men	p
No. participants	110	155	-
Age (years)	41.2 ± 15.18	43.6 ± 13.9	0.17
Weight (kg)	68.8 ± 12.8	89.3 ± 17.0	<0.0001
BMI (kg/m ²)	25.9 ± 4.9	28.9 ± 5.2	<0.0001
Waist circumference (cm)	86.3 ± 12.3	100.8 ± 15.6	<0.0001
<i>Plasma concentrations</i>			
Total cholesterol (mmol/L)	5.14 ± 0.85	4.79 ± 0.97	0.003
Triglycerides (mmol/L)	1.12 ± 0.51	1.48 ± 0.68	<0.0001
LDL cholesterol (mmol/L)	3.12 ± 0.72	3.10 ± 0.86	0.79
HDL cholesterol (mmol/L)	1.51 ± 0.38	1.03 ± 0.27	<0.0001
Total/HDL-cholesterol	3.57 ± 0.94	4.93 ± 1.39	<0.0001
α-carotene (μmol/L)	0.27 ± 0.12	0.23 ± 0.14	0.008
β-carotene (μmol/L)	0.59 ± 0.28	0.44 ± 0.20	<0.0001
β-cryptoxanthin (μmol/L)	0.18 ± 0.08	0.15 ± 0.06	0.0002
Lycopene (μmol/L)	0.35 ± 0.15	0.28 ± 0.12	<0.0001
Lutein (μmol/L)	0.27 ± 0.08	0.23 ± 0.10	0.0002
Zeaxanthin (μmol/L)	0.07 ± 0.02	0.06 ± 0.02	0.014
Retinol (μmol/L)	3.12 ± 0.67	3.36 ± 0.53	0.0014
<i>Dietary intakes</i>			
Energy (kcal/day)	2355 ± 283	3178 ± 470	<0.0001
Lipids (% energy)	33.2 ± 1.4	34.3 ± 2.2	<0.0001
Lipids (g/day)	86.86 ± 10.49	121.18 ± 19.21	<0.0001
Carbohydrates (% energy)	52.3 ± 2.3	49.6 ± 0.6	<0.0001
Carbohydrates (g/day)	307.68 ± 35.21	394.51 ± 58.92	<0.0001
Proteins (% energy)	15.8 ± 0.9	16.2 ± 1.2	0.008
Proteins (g/day)	93.38 ± 14.2	128.7 ± 21.3	<0.0001
α-carotene (mg/day)	1.43 ± 0.26	2.54 ± 1.07	<0.0001
β-carotene (mg/day)	6.34 ± 2.16	10.10 ± 2.58	<0.0001
β-cryptoxanthin (mg/day)	0.75 ± 0.46	0.96 ± 0.75	0.013
Lycopene (mg/day)	8.01 ± 1.47	13.01 ± 5.06	<0.0001
Lutein+zeaxanthin (mg/day)	3.73 ± 1.33	5.28 ± 1.81	<0.0001

TABLE 2. Spearman correlations between physical and metabolic characteristics and plasma carotenoid concentrations in all participants

Variables	Plasma carotenoid concentrations						
	Total	α-carotene	β-cryptoxanthin	Lycopene	Lutein	β-carotene	Zeaxanthin
Age	0.08	-0.04	0.05	-0.03	0.17 **	0.10	0.34 ††
Body weight	-0.47 ††	-0.45 ††	-0.22 †	-0.41 ††	-0.16 **	-0.40 ††	-0.06
BMI	-0.42 ††	-0.47 ††	-0.19 †	-0.40 ††	-0.04	-0.36 ††	0.07
Waist circumference	-0.46 ††	-0.50 ††	-0.22 †	-0.42 ††	-0.04	-0.40 ††	0.06
Total cholesterol	0.57 ††	0.40 ††	0.47 ††	0.44 ††	0.33 ††	0.39 ††	0.36 ††
Triglycerides	-0.22 †	-0.29 ††	-0.08	-0.13 *	0.07	-0.28 ††	0.14 *
LDL-cholesterol	0.49 ††	0.34 ††	0.45 ††	0.34 ††	0.26 ††	0.35 ††	0.30 ††
HDL-cholesterol	0.50 ††	0.45 ††	0.27 ††	0.42 ††	0.22 †	0.42 ††	0.12 ¹
Total/HDL-cholesterol	-0.17 ‡	-0.22 †	0.01	-0.16 **	-0.02	-0.18 ***	0.09

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.005$; † $p \leq 0.0005$; †† $p \leq 0.0001$

¹ $p = 0.0538$

TABLE 3. Spearman correlations between carotenoid dietary intakes and plasma concentrations

	Total	α -carotene	β -carotene	β -cryptoxanthin	Lutein ^a	Lycopene	Zeaxanthin ^a
<i>Unadjusted</i>							
Men	0.12	0.40 †	0.34 †	0.28 ***	0.42 †	0.51 †	0.22 **
Women	-0.13	-0.20 *	-0.07	0.44 †	0.33 ***	0.26 **	0.17 ¹
All	-0.26 †	-0.04	-0.04	0.31 †	0.21 ***	0.15 *	0.11 ¹
<i>Adjusted for body weight and HDL-cholesterol</i>							
Men	0.08	0.24 *	0.34 †	0.45 †	0.48 †	0.51 †	0.48 †
Women	0.13	0.02	0.08	0.52 †	0.54 †	0.26 **	0.33 ***
All	0.09	0.25 †	0.26 †	0.45 †	0.46 †	0.41 †	0.21 **

^a Dietary (lutein+zeaxanthin) intake was used for the analyses

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.0005$; † $p \leq 0.0001$

¹ $p = 0.07$

TABLE 4. Multivariate linear regression analysis on predictors associated with plasma total carotenoids in men and women

Plasma carotenoids				
Variables	All (n=265)			
	β	SE	<i>t</i>	<i>p</i>
Age	0.002	0.001	1.19	0.23
Sex	0.217	0.075	2.91	0.0039
Body weight	-0.009	0.002	-5.56	0.0001
LDL-cholesterol	0.277	0.029	9.68	0.0001
HDL-cholesterol	0.524	0.077	6.81	0.0001
Triglycerides	0.069	0.040	1.71	0.09
Dietary carotenoids	2.43 E ⁻⁵	4.81 E ⁻⁶	5.07	0.0001
Men (n=155)				
Variables	β	SE	<i>t</i>	<i>p</i>
Age	0.002	0.002	0.91	0.3664
Body weight	-8.58 E ⁻³	1.59 E ⁻³	-5.41	0.0001
LDL-cholesterol	0.238	0.029	8.32	0.0001
HDL-cholesterol	0.586	0.103	5.70	0.0001
Triglycerides	0.119	0.040	2.98	0.0033
Dietary carotenoids	2.22 E ⁻⁵	5.32 E ⁻⁶	4.17	0.0001
Women (n=110)				
Variables	β	SE	<i>T</i>	<i>p</i>
Age	7.97 E ⁻⁴	0.003	0.27	0.79
Body weight	-0.014	0.004	-3.39	0.0010
LDL-cholesterol	0.385	0.063	6.13	0.0001
HDL-cholesterol	0.448	0.135	3.33	0.0012
Triglycerides	-0.080	0.089	-0.90	0.37
Dietary carotenoids	4.26 E ⁻⁵	1.31 E ⁻⁵	3.26	0.0015

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Table S.1 Composition of the different experimental diets sorted according to total carotenoid content

Variables	Diet 1	Diet 2	Diet 3	Diet 4	Diet 5	Diet 6
No. of subjects (men / women)	0 / 61	29 / 17	37 / 31	26 / 0	26 / 0	37 / 0
Age (years)	38.3 ± 17.1 ^{a,b}	49.9 ± 14.2 ^c	41.9 ± 7.3 ^a	49.3 ± 11.7 ^c	49.3 ± 11.7 ^c	32.4 ± 14.9 ^b
Weight (kg)	63.5 ± 8.8 ^a	86.4 ± 15.0 ^b	85.4 ± 15.8 ^b	98.4 ± 18.3 ^c	97.1 ± 18.3 ^c	73.6 ± 8.5 ^d
BMI (kg/m ²)	23.6 ± 2.9 ^a	30.0 ± 4.2 ^b	29.4 ± 4.4 ^b	32.4 ± 5.3 ^c	31.1 ± 5.3 ^c	23.6 ± 2.7 ^a
Waist circumference (cm)	81.1 ± 8.8 ^a	104.2 ± 9.9 ^b	113.1 ± 12.4 ^b	111.5 ± 12.0 ^c	110.9 ± 11.7 ^c	80.9 ± 8.8 ^a
Plasma cholesterol (mmol/L)						
Total	5.24 ± 0.98 ^a	4.68 ± 0.90 ^b	5.03 ± 0.70 ^{a,b}	5.00 ± 1.10 ^{a,b}	4.64 ± 1.06 ^{a,b}	4.75 ± 0.93 ^{a,b}
LDL	3.12 ± 0.82 ^a	2.83 ± 0.75 ^c	3.23 ± 0.60 ^a	3.37 ± 1.03 ^a	3.04 ± 0.96 ^a	3.06 ± 0.81 ^a
HDL	1.69 ± 0.37 ^a	1.13 ± 0.29 ^b	1.15 ± 0.26 ^b	0.86 ± 0.18 ^c	0.84 ± 0.19 ^c	1.26 ± 0.23 ^{b,d}
Plasma triglycerides (mmol/L)	0.96 ± 0.46 ^a	1.58 ± 0.82 ^b	1.44 ± 0.55 ^b	1.69 ± 0.57 ^b	1.67 ± 0.54 ^b	0.94 ± 0.40 ^a
Duration (weeks)	4	4	5	5	5	4
Energy (kcal/day)	2267 ± 274 ^a	2813 ± 524 ^b	2920 ± 525 ^b	3148 ± 462 ^c	3170 ± 443 ^c	3197 ± 526 ^c
Lipids (% energy)	33	36	32	34	32	37
Total (g/day)	83.1 ± 10.1 ^a	113.4 ± 21.1 ^b	103.8 ± 18.7 ^c	119.0 ± 17.5 ^b	112.7 ± 15.8 ^b	131.5 ± 21.7 ^b
Saturated (g/day)	25.7 ± 3.1 ^a	24.4 ± 4.6 ^{a,b}	21.8 ± 3.9 ^b	45.5 ± 6.7 ^c	23.7 ± 3.3 ^{a,b}	65.8 ± 10.8 ^d
Monounsaturated (g/day)	36.0 ± 4.4 ^a	35.8 ± 6.7 ^a	58.8 ± 10.6 ^b	46.0 ± 6.8 ^c	63.8 ± 8.9 ^d	42.0 ± 6.9 ^e
Polyunsaturated (g/day)	15.1 ± 1.8 ^a	44.8 ± 8.4 ^b	15.4 ± 2.8 ^a	18.2 ± 2.7 ^c	16.7 ± 2.3 ^{a,c}	16.3 ± 2.7 ^{a,c}
Carbohydrates (% energy)	54	48	50	48	50	50
Total (g/day)	308.4 ± 37.3 ^a	346.8 ± 64.7 ^b	365.2 ± 65.6 ^{b,c}	380.9 ± 56.0 ^{c,d}	396.4 ± 55.4 ^d	400.5 ± 66.0 ^d
Fibre (g/day)	25.6 ± 3.1 ^a	39.5 ± 7.4 ^b	49.3 ± 8.9 ^c	25.1 ± 3.7 ^a	53.6 ± 7.5 ^e	26.6 ± 4.4 ^a
Proteins (% energy)	15	16	17	17	17	14
Total (g/day)	85.0 ± 10.3 ^a	116.1 ± 21.7 ^{b,c}	124.1 ± 22.3 ^c	133.8 ± 19.7 ^d	134.7 ± 18.8 ^d	111.9 ± 18.4 ^b

(Table S.2, continued)

Carotenoids

Total (mg/day)	17.65 ± 2.14 ^a	25.50 ± 4.75 ^b	28.56 ± 5.13 ^c	29.42 ± 4.32 ^c	31.00 ± 4.34 ^c	37.31 ± 6.14 ^d
α-carotene (mg/day)	1.26 ± 0.15 ^a	2.15 ± 0.40 ^b	1.81 ± 0.33 ^{c,d}	1.64 ± 0.24 ^c	1.96 ± 0.28 ^d	4.25 ± 0.70 ^e
β-carotene (mg/day)	4.52 ± 0.55 ^a	11.10 ± 2.07 ^b	9.51 ± 1.71 ^c	5.67 ± 0.83 ^d	10.33 ± 1.44 ^e	10.91 ± 1.80 ^{b,e}
β-cryptoxanthin (mg/day)	0.55 ± 0.07 ^a	0.23 ± 0.04 ^b	1.65 ± 0.30 ^c	0.66 ± 0.10 ^d	1.79 ± 0.25 ^e	0.24 ± 0.04 ^b
Lutein + zeaxanthin (mg/day)	2.62 ± 0.32 ^a	5.55 ± 1.04 ^b	6.20 ± 1.11 ^c	3.19 ± 0.47 ^d	6.73 ± 0.94 ^e	3.45 ± 0.57 ^d
Lycopene (mg/day)	8.67 ± 1.05 ^a	6.46 ± 1.21 ^b	9.39 ± 1.69 ^{a,c}	18.25 ± 2.68 ^d	10.20 ± 1.43 ^c	18.46 ± 3.04 ^d
Retinol (mg/day)	0.41 ± 0.05 ^a	0.43 ± 0.08 ^a	0.29 ± 0.05 ^c	0.69 ± 0.10 ^d	0.32 ± 0.04 ^c	1.19 ± 0.20 ^e

Values are presented as means ± SD.

Macronutrient intakes reported as % of daily energy have no SD because all subjects (within a specific diet) consumed the same diet.

Means with same letters are not statistically different.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Table S.2 Spearman correlations between physical and metabolic characteristics and plasma carotenoid concentrations in men and women

Men	Plasma carotenoid concentrations							
	Total	α-carotene	β-cryptoxanthin	Lycopene	Lutein	β-carotene	Zeaxanthin	
Age	-0.02	-0.15	-0.02	-0.05	0.23 ***	-0.05	0.39 ††	
Weight	-0.36 †††	-0.43 †††	-0.15	-0.21 **	-0.01	-0.34 †††	-0.08	
BMI	-0.43 †††	-0.49 †††	-0.22 †	-0.23 ***	0.02	-0.44 †††	0.14	
Waist circumference	-0.44 †††	-0.51 †††	-0.23 ***	-0.24 ***	0.03	-0.45 †††	0.14	
Total cholesterol	0.58 †††	0.39 †††	0.54 †††	0.40 †††	0.32 †††	0.37 †††	0.29 ††	
LDL-cholesterol	0.54 †††	0.36 †††	0.52 †††	0.36 †††	0.31 †††	0.33 †††	0.27 †	
HDL-cholesterol	0.45 †††	0.45 †††	0.17 *	0.29 ††	0.06	0.43 †††	-0.08	
Cholesterol/HDL-cholesterol	0.02	-0.12	0.24 ***	0.07	0.17 *	-0.13	0.28 ††	
Triglycerides	-0.09	-0.22 **	0.09	-0.06	0.16 *	-0.15 ¹	0.22 ***	
Women								
Age	0.25 **	0.18	0.17	0.02	0.13	0.32 †	0.31 †††	
Weight	-0.28 ***	-0.29 ***	-0.07	-0.46 †††	-0.02	-0.20 *	0.01	
BMI	-0.25 **	-0.29 ***	-0.01	-0.48 †††	0.03	-0.12	0.09	
Waist circumference	-0.23 *	-0.31 ††	-0.02	-0.51 †††	0.09	-0.12	0.12	
Total cholesterol	0.52 †††	0.39 †††	0.33 ***	0.47 †††	0.25 **	0.37 †††	0.42 †††	
LDL-cholesterol	0.49 †††	0.36 ***	0.36 ***	0.32 †	0.16	0.43 †††	0.34 ††	
HDL-cholesterol	0.33 ††	0.33 ††	0.15	0.49 †††	0.13	0.15	0.19 ¹	
Cholesterol/HDL-cholesterol	-0.00	-0.07	0.08	-0.21 *	0.03	0.07	0.11	
Triglycerides	-0.16	-0.21 *	-0.15	0.04	0.19 *	-0.28 ***	0.18 ¹	

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.005$; † $p \leq 0.001$; †† $p \leq 0.0005$; ††† $p \leq 0.0001$

¹ p between 0.05 and 0.06

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Table S.3 Specific carotenoid concentrations in men and women following statistical adjustment for body weight as well as LDL and HDL-cholesterol concentrations

Plasma carotenoids	Women	Men	<i>p</i>
<i>Adjusted for body weight</i>			
α-carotene (μmol/l)	0.24 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.36
β-carotene (μmol/l)	0.54 ± 0.02	0.47 ± 0.02	0.046
β-cryptoxanthin (μmol/l)	0.17 ± 0.01	0.15 ± 0.01	0.035
Lutein (μmol/l)	0.27 ± 0.01	0.23 ± 0.01	0.0084
Lycopene (μmol/l)	0.32 ± 0.01	0.29 ± 0.01	0.13
Zeaxanthin (μmol/l)	0.070 ± 0.002	0.064 ± 0.002	0.07
<i>Adjusted for LDL-cholesterol</i>			
α-carotene (μmol/l)	0.27 ± 0.01	0.23 ± 0.01	0.0068
β-carotene (μmol/l)	0.59 ± 0.02	0.44 ± 0.02	<0.0001
β-cryptoxanthin (μmol/l)	0.18 ± 0.01	0.15 ± 0.01	<0.0001
Lutein (μmol/l)	0.27 ± 0.01	0.23 ± 0.01	0.0002
Lycopene (μmol/l)	0.35 ± 0.01	0.28 ± 0.01	<0.0001
Zeaxanthin (μmol/l)	0.071 ± 0.002	0.064 ± 0.002	0.013
<i>Adjusted for HDL-cholesterol</i>			
α-carotene (μmol/l)	0.22 ± 0.01	0.27 ± 0.01	0.021
β-carotene (μmol/l)	0.52 ± 0.02	0.49 ± 0.02	0.32
β-cryptoxanthin (μmol/l)	0.17 ± 0.01	0.15 ± 0.01	0.15
Lutein (μmol/l)	0.26 ± 0.01	0.24 ± 0.01	0.60
Lycopene (μmol/l)	0.30 ± 0.01	0.31 ± 0.01	0.06
Zeaxanthin (μmol/l)	0.069 ± 0.002	0.065 ± 0.002	0.23
<i>Adjusted for HDL-cholesterol and body weight</i>			
α-carotene (μmol/l)	0.21 ± 0.01	0.27 ± 0.01	0.0012
β-carotene (μmol/l)	0.51 ± 0.03	0.50 ± 0.02	0.82
β-cryptoxanthin (μmol/l)	0.17 ± 0.01	0.16 ± 0.01	0.27
Lutein (μmol/l)	0.26 ± 0.01	0.24 ± 0.01	0.08
Lycopene (μmol/l)	0.29 ± 0.02	0.31 ± 0.01	0.32
Zeaxanthin (μmol/l)	0.069 ± 0.002	0.065 ± 0.002	0.24

Values are presented as means ± standard error of the mean

FIGURES

FIGURE 1: Carotenoid A) dietary intakes and B) plasma concentrations in men (black bars) and women (white bars).

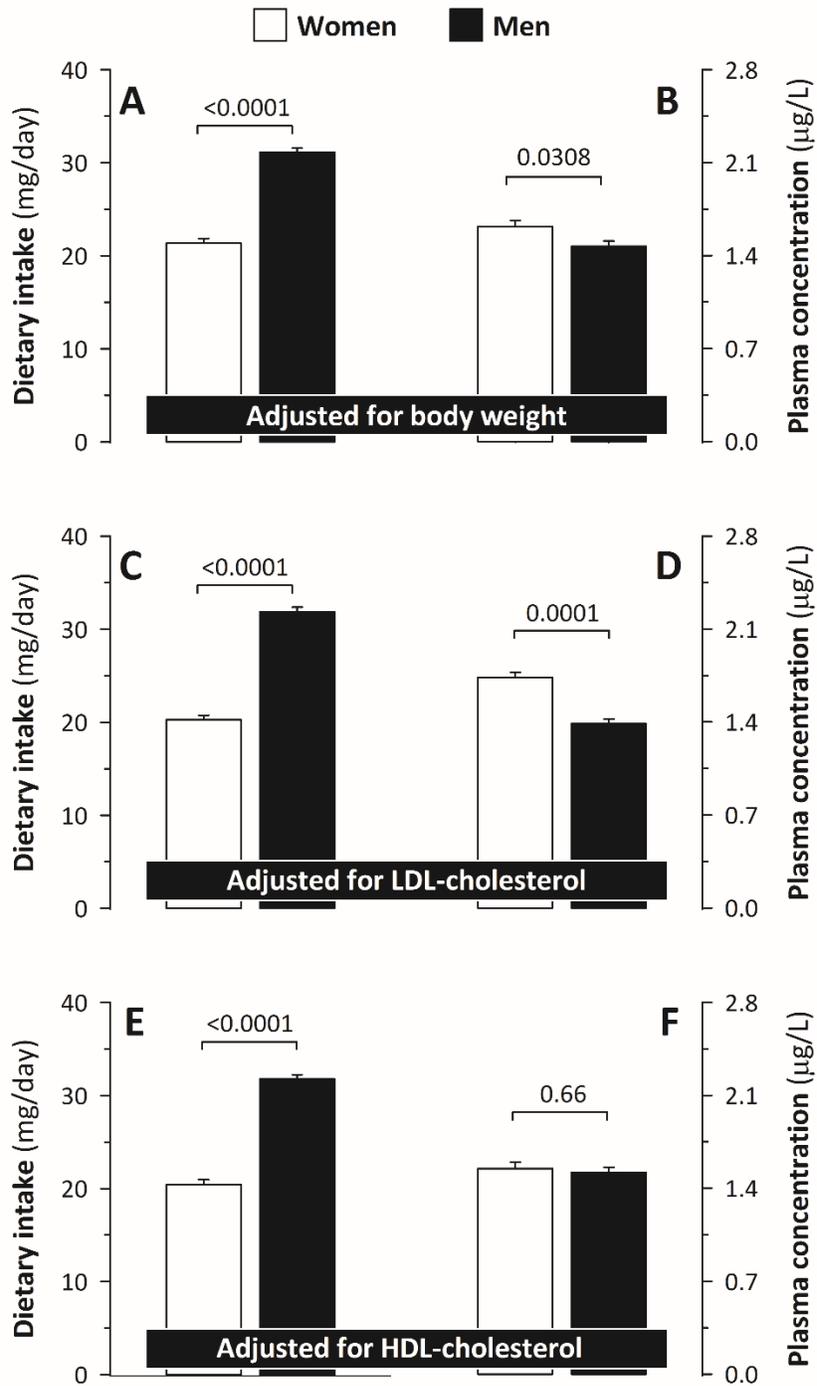
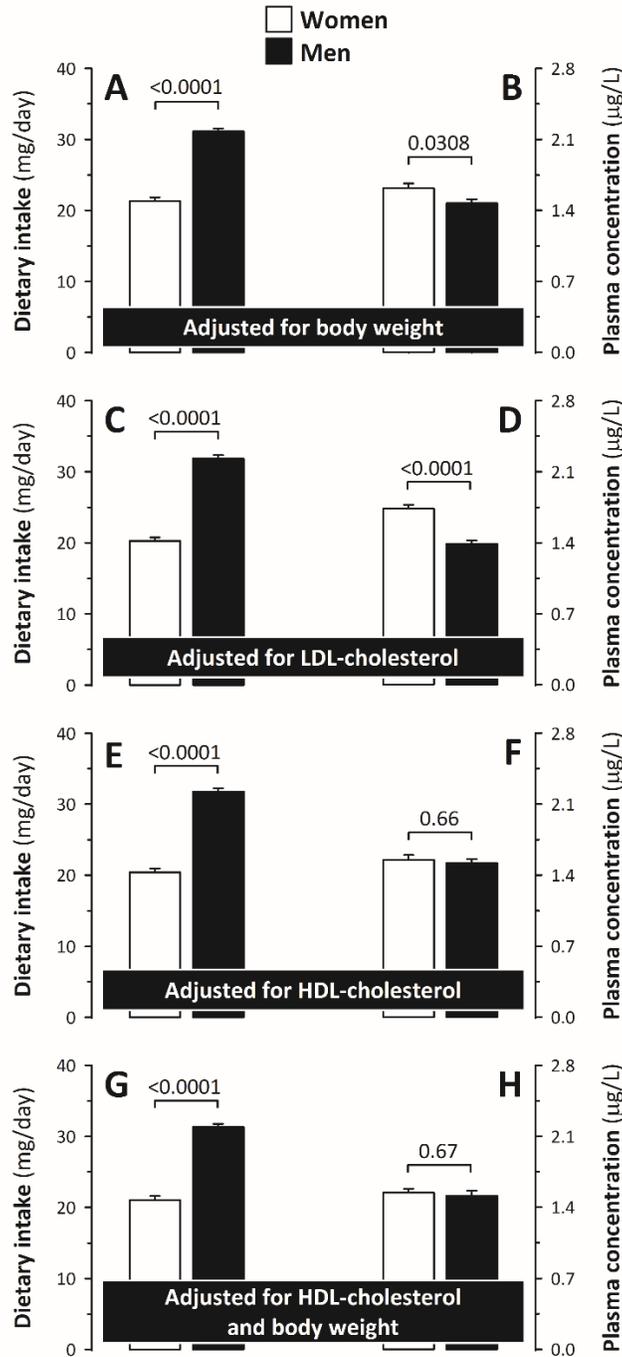


FIGURE 2: Carotenoid dietary intakes (panels A, C and E) and plasma concentrations (panels B, D and F) in men (black bars) and women (white bars) adjusted for body weight (top panels) and plasma LDL- (middle panels) as well as HDL-cholesterol concentrations (lower panels).



BIBLIOGRAPHY

1. Subar AF (2004) Developing dietary assessment tools. *J Am Diet Assoc* 104, 769-770.
2. Hebert JR, Hurley TG, Steck SE et al. (2014) Considering the value of dietary assessment data in informing nutrition-related health policy. *Adv Nutr* 5, 447-455.
3. Subar AF, Kipnis V, Troiano RP et al. (2003) Using intake biomarkers to evaluate the extent of dietary misreporting in a large sample of adults: the OPEN study. *American Journal of Epidemiology* 158, 1-13.
4. Bihuniak JD, Simpson CA, Sullivan RR et al. (2013) Dietary protein-induced increases in urinary calcium are accompanied by similar increases in urinary nitrogen and urinary urea: a controlled clinical trial. *J Acad Nutr Diet* 113, 447-451.
5. Ainslie P, Reilly T & Westerterp K (2003) Estimating human energy expenditure: a review of techniques with particular reference to doubly labelled water. *Sports Med* 33, 683-698.
6. Redman LM, Kraus WE, Bhapkar M et al. (2014) Energy requirements in nonobese men and women: results from CALERIE. *American Journal of Clinical Nutrition* 99, 71-78.
7. Baldrick FR, Woodside JV, Elborn JS et al. (2011) Biomarkers of fruit and vegetable intake in human intervention studies: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 51, 795-815.
8. Maiani G, Caston MJ, Catasta G et al. (2009) Carotenoids: actual knowledge on food sources, intakes, stability and bioavailability and their protective role in humans. *Mol Nutr Food Res* 53 Suppl 2, S194-218.
9. Crowe FL, Roddam AW, Key TJ et al. (2011) Fruit and vegetable intake and mortality from ischaemic heart disease: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Heart study. *European Heart Journal* 32, 1235-1243.
10. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet* 364, 937-952.
11. Carter P, Gray LJ, Troughton J et al. (2010) Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal* 341, c4229.
12. Hastert TA, Beresford SA, Patterson RE et al. (2013) Adherence to WCRF/AICR cancer prevention recommendations and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 22, 1498-1508.
13. Couillard C, Lemieux S, Vohl MC et al. (2016) Carotenoids as biomarkers of fruit and vegetable intake in men and women. *British Journal of Nutrition* 116, 1206-1215.
14. Gruber M, Chappell R, Millen A et al. (2004) Correlates of serum lutein + zeaxanthin: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Nutrition* 134, 2387-2394.

15. Al-Delaimy WK, van Kappel AL, Ferrari P et al. (2004) Plasma levels of six carotenoids in nine European countries: report from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutr* 7, 713-722.
16. Mares JA, LaRowe TL, Snodderly DM et al. (2006) Predictors of optical density of lutein and zeaxanthin in retinas of older women in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study, an ancillary study of the Women's Health Initiative. *American Journal of Clinical Nutrition* 84, 1107-1122.
17. Woodside JV, Young IS, Gilchrist SE et al. (2013) Factors associated with serum/plasma concentrations of vitamins A, C, E and carotenoids in older people throughout Europe: the EUREYE study. *Eur J Nutr* 52, 1493-1501.
18. Moran R, Nolan JM, Stack J et al. (2017) Non-Dietary Correlates and Determinants of Plasma Lutein and Zeaxanthin Concentrations in the Irish Population. *J Nutr Health Aging* 21, 254-261.
19. Parker RS (1996) Absorption, metabolism, and transport of carotenoids. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal* 10, 542-551.
20. George SM, Thompson FE, Midthune D et al. (2012) Strength of the relationships between three self-reported dietary intake instruments and serum carotenoids: the Observing Energy and Protein Nutrition (OPEN) Study. *Public Health Nutr* 15, 1000-1007.
21. Lacroix E, Charest A, Cyr A et al. (2012) Randomized controlled study of the effect of a butter naturally enriched in trans fatty acids on blood lipids in healthy women. *American Journal of Clinical Nutrition* 95, 318-325.
22. Jones PJ, Senanayake VK, Pu S et al. (2014) DHA-enriched high-oleic acid canola oil improves lipid profile and lowers predicted cardiovascular disease risk in the canola oil multicenter randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition* 100, 88-97.
23. Bédard A, Riverin M, Dodin S et al. (2012) Sex differences in the impact of the Mediterranean diet on cardiovascular risk profile. *British Journal of Nutrition* 108, 1428-1434.
24. Richard C, Couture P, Desroches S et al. (2012) Effect of the Mediterranean diet with and without weight loss on surrogate markers of cholesterol homeostasis in men with the metabolic syndrome. *British Journal of Nutrition* 107, 705-711.
25. Labonté ME, Couture P, Paquin P et al. (2011) Comparison of the impact of trans fatty acids from ruminant and industrial sources on surrogate markers of cholesterol homeostasis in healthy men. *Mol Nutr Food Res* 55 Suppl 2, S241-247.
26. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A et al. (1995) Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *American Journal of Clinical Nutrition* 61, 1402S-1406S.
27. Gray-Donald K, Jacobs-Starkey L & Johnson-Down L (2000) Food habits of Canadians: reduction in fat intake over a generation. *Can J Public Health* 91, 381-385.
28. van der Kooy K & Seidell JC (1993) Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord* 17, 187-196.
29. Goulet J, Lamarche B, Nadeau G et al. (2003) Effect of a nutritional intervention promoting the Mediterranean food pattern on plasma lipids, lipoproteins and body weight in healthy French-Canadian women. *Atherosclerosis* 170, 115-124.

30. Gleize B, Steib M, Andre M et al. (2012) Simple and fast HPLC method for simultaneous determination of retinol, tocopherols, coenzyme Q(10) and carotenoids in complex samples. *Food Chem* 134, 2560-2564.
31. (2011) Health Canada. Eating well with Canada's Food Guide. Available at <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/food-guide-aliment/order-commander/index-eng.php#a4>
32. Goulinet S & Chapman MJ (1997) Plasma LDL and HDL subspecies are heterogenous in particle content of tocopherols and oxygenated and hydrocarbon carotenoids. Relevance to oxidative resistance and atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 17, 786-796.
33. Vioque J, Weinbrenner T, Asensio L et al. (2007) Plasma concentrations of carotenoids and vitamin C are better correlated with dietary intake in normal weight than overweight and obese elderly subjects. *British Journal of Nutrition* 97, 977-986.
34. Wang L, Gaziano JM, Norkus EP et al. (2008) Associations of plasma carotenoids with risk factors and biomarkers related to cardiovascular disease in middle-aged and older women. *American Journal of Clinical Nutrition* 88, 747-754.
35. Wang X, Magkos F & Mittendorfer B (2011) Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96, 885-893.
36. Lemieux I, Pascot A, Lamarche B et al. (2002) Is the gender difference in LDL size explained by the metabolic complications of visceral obesity? *European Journal of Clinical Investigation* 32, 909-917.
37. Pascot A, Lemieux I, Bergeron J et al. (2002) HDL particle size: a marker of the gender difference in the metabolic risk profile. *Atherosclerosis* 160, 399-406.
38. Magkos F, Mohammed BS & Mittendorfer B (2008) Effect of obesity on the plasma lipoprotein subclass profile in normoglycemic and normolipidemic men and women. *Int J Obes (Lond)* 32, 1655-1664.
39. St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR et al. (2004) The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio, the small dense low-density lipoprotein phenotype, and ischemic heart disease risk. *Metab Syndr Relat Disord* 2, 57-64.
40. Nuss ET, Valentine AR, Zhang Z et al. (2017) Serum carotenoid interactions in premenopausal women reveal alpha-carotene is negatively impacted by body fat. *Exp Biol Med (Maywood)*, 1535370217706962.
41. Fiedor J & Burda K (2014) Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease. *Nutrients* 6, 466-488.
42. Kaya A, Uzunhasan I, Baskurt M et al. (2010) Oxidative status and lipid profile in metabolic syndrome: gender differences. *Metab Syndr Relat Disord* 8, 53-58.
43. Couillard C, Ruel G, Archer WR et al. (2005) Circulating levels of oxidative stress markers and endothelial adhesion molecules in men with abdominal obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90, 6454-6459.
44. Keaney JF, Jr., Larson MG, Vasan RS et al. (2003) Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 23, 434-439.

45. Burrows TL, Williams R, Rollo M et al. (2015) Plasma carotenoid levels as biomarkers of dietary carotenoid consumption: A systematic review of the validation studies. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism* 2, 15-64.
46. Forman MR, Lanza E, Yong LC et al. (1993) The correlation between two dietary assessments of carotenoid intake and plasma carotenoid concentrations: application of a carotenoid food-composition database. *American Journal of Clinical Nutrition* 58, 519-524.
47. Hickenbottom SJ, Follett JR, Lin Y et al. (2002) Variability in conversion of beta-carotene to vitamin A in men as measured by using a double-tracer study design. *American Journal of Clinical Nutrition* 75, 900-907.
48. Bowen PE, Garg V, Stacewicz-Sapuntzakis M et al. (1993) Variability of serum carotenoids in response to controlled diets containing six servings of fruits and vegetables per day. *Ann N Y Acad Sci* 691, 241-243.
49. Borel P, Tyssandier V, Mekki N et al. (1998) Chylomicron beta-carotene and retinyl palmitate responses are dramatically diminished when men ingest beta-carotene with medium-chain rather than long-chain triglycerides. *Journal of Nutrition* 128, 1361-1367.
50. Lin Y, Dueker SR, Burri BJ et al. (2000) Variability of the conversion of beta-carotene to vitamin A in women measured by using a double-tracer study design. *American Journal of Clinical Nutrition* 71, 1545-1554.
51. Johnson EJ, Suter PM, Sahyoun N et al. (1995) Relation between beta-carotene intake and plasma and adipose tissue concentrations of carotenoids and retinoids. *American Journal of Clinical Nutrition* 62, 598-603.
52. Reboul E (2013) Absorption of vitamin A and carotenoids by the enterocyte: focus on transport proteins. *Nutrients* 5, 3563-3581.
53. Yeum KJ & Russell RM (2002) Carotenoid bioavailability and bioconversion. *Annu Rev Nutr* 22, 483-504.
54. van Het Hof KH, West CE, Weststrate JA et al. (2000) Dietary factors that affect the bioavailability of carotenoids. *Journal of Nutrition* 130, 503-506.
55. Borel P, Desmarchelier C, Nowicki M et al. (2015) A Combination of Single-Nucleotide Polymorphisms Is Associated with Interindividual Variability in Dietary beta-Carotene Bioavailability in Healthy Men. *Journal of Nutrition* 145, 1740-1747.
56. Borel P, Desmarchelier C, Nowicki M et al. (2014) Interindividual variability of lutein bioavailability in healthy men: characterization, genetic variants involved, and relation with fasting plasma lutein concentration. *American Journal of Clinical Nutrition* 100, 168-175.
57. Borel P, Desmarchelier C, Nowicki M et al. (2015) Lycopene bioavailability is associated with a combination of genetic variants. *Free Radic Biol Med* 83, 238-244.
58. *DRI Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Assessment*. Washington DC: 2000 by the National Academy of Sciences.

Conclusion

Tel que discuté tout au long du présent mémoire, l'adoption de saines habitudes de vie incluant un style de vie physiquement actif et une bonne alimentation, est un enjeu majeur de santé publique. À ce titre, une consommation accrue de L&F est considérée comme une importante composante d'une alimentation saine et équilibrée en plus d'être associée à la prévention de nombreuses maladies chroniques [6, 7]. De plus, comparativement à de nombreux aliments et nutriments retrouvés dans les produits laitiers et substituts, les viandes et substituts et les produits céréaliers, les L&F restent exempts de controverse quant à l'impact de leur consommation sur la santé. Le consensus entourant les effets sur la santé des L&F est donc une source d'intérêt pour la communauté scientifique dans le but ultime de mieux comprendre les bienfaits d'une saine alimentation ainsi que de promouvoir des recommandations nutritionnelles adaptées aux différentes populations cliniques. Un défi se dresse également devant les professionnels de la santé et notamment les nutritionnistes qui doivent véhiculer ces recommandations et aider la population à y adhérer. Ce défi est d'autant plus difficile puisqu'une grande proportion des outils d'évaluation des habitudes alimentaires sont basés sur des données auto-déclarées par les individus ce qui contribue grandement à augmenter le risque de biais dans la collecte de données.

De récentes recherches suggèrent que l'utilisation de biomarqueurs sanguins permettrait d'établir et de valider des outils d'évaluation nutritionnelle utilisant des données auto-rapportées [4]. Dans le cas des L&F, les caroténoïdes suscitent l'intérêt étant donné la corrélation qui existe entre les apports alimentaires et les concentrations sanguines de ces composés phytochimiques [12], ainsi que la contribution quasi exclusive des L&F à ces concentrations. La communauté scientifique y voit donc la pertinence d'explorer cette avenue afin d'améliorer et préciser les recommandations émises pour la prévention des maladies chroniques en lien avec la consommation de L&F.

L'objectif de ce projet de maîtrise était donc de déterminer les associations entre les concentrations circulantes de caroténoïdes et les caractéristiques physiques, métaboliques et nutritionnelles chez l'homme et la femme. Afin d'atteindre cet objectif, j'ai effectué une recherche exhaustive de la littérature et procéder aux analyses statistiques de données recueillies dans le cadre d'une série de projets de recherche menés à l'INAF de l'Université Laval au cours des dernières années. Les résultats de ma recherche sont rapportés dans l'article scientifique présenté au chapitre 3 de ce mémoire et permettent d'identifier les variables associées aux concentrations plasmatiques de caroténoïdes chez l'homme et la femme et d'investiguer si des variations dans les caractéristiques physiques et métaboliques, de même que dans les apports alimentaires en caroténoïdes contribuent aux concentrations plasmatiques plus élevées de caroténoïdes notées chez les femmes comparativement aux hommes. Ce projet de recherche était unique en son genre puisqu'il offrait la possibilité d'étudier les associations entre les concentrations sanguines de caroténoïdes et la consommation réelle de L&F, en tant que source de caroténoïdes, chez des participants d'études nutritionnelles entièrement contrôlées i.e. où tous les aliments consommés étaient fournis à chacun des participants. Ces devis offraient une mesure plus précise des apports alimentaires comparativement à des apports auto-déclarés comme dans la grande majorité des études précédentes sur le potentiel des caroténoïdes en tant que biomarqueurs adéquats de la consommation de L&F.

La revue de la littérature a permis d'établir que plusieurs facteurs peuvent influencer les concentrations plasmatiques de caroténoïdes. Tel que décrit dans le chapitre 1 du présent mémoire, les apports alimentaires en caroténoïdes [95] et en lipides [86, 87] semblent positivement influencer les concentrations sanguines de caroténoïdes, tandis que les apports alimentaires en fibres [101] ont un effet opposé. De plus, le relevé des études sur le sujet démontre que le niveau d'activité physique [105], l'âge [108, 109] et l'obésité/poids [112, 113] sont négativement corrélés aux concentrations de caroténoïdes plasmatiques. Par ailleurs, la cholestérolémie corrèle positivement avec les concentrations de caroténoïdes tant chez l'homme que

chez la femme [87]. Plus précisément, une revue de la littérature suggérait une association positive entre les concentrations de lipoprotéines sur les concentrations circulantes de caroténoïdes [106, 111, 113] et notamment le rôle des LDL et HDL dans le transport des caroténoïdes [87]. Finalement, le sexe masculin est associé à des concentrations de caroténoïdes plus faibles comparativement au sexe féminin [106]. Ces informations suggéraient qu'une attention particulière devait être portée à ces déterminants physiques, métaboliques et nutritionnels lors de l'utilisation des concentrations sanguines de caroténoïdes en tant que biomarqueur nutritionnel.

À cet effet, les résultats de mon projet de recherche démontrent que les concentrations circulantes de cholestérol HDL contribueraient significativement à la différence des caroténoïdes plasmatiques observée entre les hommes et les femmes. Cette observation est en accord avec la littérature quant au rôle des HDL dans le transport des caroténoïdes sanguins, mais étend l'impact de cette contribution à la différence en caroténoïdes sanguins notée entre les sexes. De plus, nos résultats sont également en accord avec la littérature quant à l'association négative entre l'obésité et les concentrations de caroténoïdes en circulation [112] et suggèrent que l'ajustement de ces dernières pour les valeurs de circonférence de la taille atténue la différence entre les hommes et les femmes.

Les résultats présentés dans mon mémoire suggèrent donc qu'une meilleure compréhension des facteurs affectant les concentrations plasmatiques de caroténoïdes est nécessaire afin d'assurer une utilisation plus précise de ces composés phytochimiques des L&F en tant que biomarqueurs nutritionnels pour l'évaluation des apports alimentaires. À cet égard, la fonction des caroténoïdes plasmatiques comme biomarqueur nutritionnel offre plusieurs débouchés potentiels dont leur utilisation en tant qu'outil de mesure directe des apports en L&F, ou dans la validation des différents questionnaires alimentaires utilisés dans la mesure des apports en L&F. Toutefois, le présent mémoire suggère que les caractéristiques physiques et métaboliques d'un individu devraient être prises en compte lors de l'utilisation des caroténoïdes plasmatiques comme biomarqueur nutritionnel. À

défaut de le faire, une augmentation du risque de faussement conclure à une sous-estimation ou surestimation des apports en caroténoïdes alimentaires et/ou en L&F chez les individus est plus que probable.

Du point de vue de la pratique professionnelle des nutritionnistes et diététistes, les résultats de mon projet de recherche permettent des avancées qui pourraient contribuer à l'amélioration des outils de mesure de l'adhésion à la saine alimentation généralement utilisés en clinique. Ce sujet est d'une grande importance pour les professionnels de la santé et les instances décisionnelles afin de vérifier si les recommandations nutritionnelles promulguées se traduisent en des changements des habitudes alimentaires réels, significatifs, quantifiables et bénéfiques pour la population.

Bibliographie

1. Waxman, A., *Prevention of chronic diseases: WHO global strategy on diet, physical activity and health*. Food Nutr Bull, 2003. **24**(3): p. 281-4.
2. *The new Canada Food Guide*. Paediatr Child Health, 2007. **12**(4): p. 329-32.
3. Garriguet, D., *Diet quality in Canada*. Health Rep, 2009. **20**(3): p. 41-52.
4. Subar, A.F., *Developing dietary assessment tools*. J Am Diet Assoc, 2004. **104**(5): p. 769-70.
5. Corella, D. and J.M. Ordovas, *Biomarkers: background, classification and guidelines for applications in nutritional epidemiology*. Nutr Hosp, 2015. **31 Suppl 3**: p. 177-88.
6. Mente, A., et al., *A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease*. Arch Intern Med, 2009. **169**(7): p. 659-69.
7. Williams, M.T. and N.G. Hord, *The role of dietary factors in cancer prevention: beyond fruits and vegetables*. Nutr Clin Pract, 2005. **20**(4): p. 451-9.
8. Jansen, M.C., et al., *Plasma carotenoid levels in Dutch men and women, and the relation with vegetable and fruit consumption*. Eur J Clin Nutr, 2004. **58**(10): p. 1386-95.
9. Carlsen, M.H., et al., *Relative validity of fruit and vegetable intake estimated from an FFQ, using carotenoid and flavonoid biomarkers and the method of triads*. Br J Nutr, 2011. **105**(10): p. 1530-8.
10. Macdonald, H.M., et al., *Changes in vitamin biomarkers during a 2-year intervention trial involving increased fruit and vegetable consumption by free-living volunteers*. Br J Nutr, 2009. **102**(10): p. 1477-86.
11. Polsinelli, M.L., et al., *Plasma carotenoids as biomarkers of fruit and vegetable servings in women*. J Am Diet Assoc, 1998. **98**(2): p. 194-6.
12. Couillard, C., et al., *Carotenoids as biomarkers of fruit and vegetable intake in men and women*. Br J Nutr, 2016. **116**(7): p. 1206-1215.
13. Cohen, D.L., et al., *The World Health Organization recognizes noncommunicable diseases and raised blood pressure as global health priority for 2025*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2014. **16**(9): p. 624.
14. Kushi, L.H., et al., *American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity*. CA Cancer J Clin, 2012. **62**(1): p. 30-67.
15. Canada, H., *Eating well with Canada's Food Guide*. 2011.
16. *World Cancer Research Fund 2011: CUP report: colorectal cancer*. 2011.
17. *Dietary Guidelines Advisory Committee 2015: Scientific report of the DGAC: Advisory report to the Secretary of Health and Human Services and the Secretary of Agriculture*. 2015.
18. Canada, S., *Résumé de l'évaluation par Santé Canada d'une allégation santé au sujet du remplacement des gras saturés par des gras monoinsaturés et polyinsaturés et la diminution du cholestérol sanguin*. 2012.
19. Committee, D.G.A., *Scientific report of the DGAC: Advisory report to the Secretary of Health and Human Services and the Secretary of Agriculture*. 2015.

20. Committee, D.G.A., *Report of the DGAC on the Dietary Guidelines for Americans*. 2010.
21. Organization, W.H., *Effect of trans-fatty acid intake on blood lipids and lipoproteins: a systematic review and meta-regression analysis*. 2016.
22. Organization, W.H., *Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis.*). 2016.
23. Drouin-Chartier, J.P., et al., *Comprehensive Review of the Impact of Dairy Foods and Dairy Fat on Cardiometabolic Risk*. *Adv Nutr*, 2016. **7**(6): p. 1041-1051.
24. Michels, K.B., et al., *Fruit and vegetable consumption and colorectal adenomas in the Nurses' Health Study*. *Cancer Res*, 2006. **66**(7): p. 3942-53.
25. Stewart, R.A., et al., *Dietary patterns and the risk of major adverse cardiovascular events in a global study of high-risk patients with stable coronary heart disease*. *Eur Heart J*, 2016. **37**(25): p. 1993-2001.
26. Holt, R., *The Food and Agriculture Organization/World Health Organization expert report on diet, nutrition and prevention of chronic diseases*. *Diabetes Obes Metab*, 2003. **5**(5): p. 354.
27. Last, J.M., *What is "clinical epidemiology"?* *J Public Health Policy*, 1988. **9**(2): p. 159-63.
28. Bailey, S. and D. Handu, *Introduction to epidemiologic research methods in public health practice*. 2013, Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning. xii, 310 p.
29. Martin, L.R., et al., *The challenge of patient adherence*. *Ther Clin Risk Manag*, 2005. **1**(3): p. 189-99.
30. Gordon-Larsen, P., *Food availability/convenience and obesity*. *Adv Nutr*, 2014. **5**(6): p. 809-17.
31. Bleich, S.N., et al., *The Complex Relationship Between Diet And Health*. *Health Aff (Millwood)*, 2015. **34**(11): p. 1813-20.
32. Cummins, S., E. Flint, and S.A. Matthews, *New neighborhood grocery store increased awareness of food access but did not alter dietary habits or obesity*. *Health Aff (Millwood)*, 2014. **33**(2): p. 283-91.
33. D. Lee, R., *Nutritional Assessment*. 2013(sixth): p. 512.
34. Willett, W.C., *Invited commentary: comparison of food frequency questionnaires*. *Am J Epidemiol*, 1998. **148**(12): p. 1157-9; discussion 1162-5.
35. Kristal, A.R., et al., *Precision and bias of food frequency-based measures of fruit and vegetable intakes*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000. **9**(9): p. 939-44.
36. Satija, A., et al., *Understanding nutritional epidemiology and its role in policy*. *Adv Nutr*, 2015. **6**(1): p. 5-18.
37. Calvert, C., et al., *Using cross-check questions to address the problem of mis-reporting of specific food groups on Food Frequency Questionnaires. UKWCS Steering Group. United Kingdom Women's Cohort Study Steering Group*. *Eur J Clin Nutr*, 1997. **51**(10): p. 708-12.
38. Van Saveren W.A., O.M.C., *Estimation of dietary intake*, in *Present knowledge in nutrition*, B.A. Bowman, Russell R.M., Editor. 2006, ILSI Press: Washington DC. p. 795-806.

39. Thompson, F.E., Subar A.F., *Dietary assessment methodology*, in *Nutrition in the prevention and treatment of disease*, A.M. Coulson, Boushey C.J., Editor. 2008, Academic Press: San Diego. p. 3-39.
40. Toobert, D.J., et al., *Computerized portion-size estimation compared to multiple 24-hour dietary recalls for measurement of fat, fruit, and vegetable intake in overweight adults*. J Am Diet Assoc, 2011. **111**(10): p. 1578-83.
41. Institute, N.C. *Dietary Assessment Primer*. Available from: <https://dietassessmentprimer.cancer.gov/profiles/table.html>.
42. Thompson, F.E. and T. Byers, *Dietary assessment resource manual*. J Nutr, 1994. **124**(11 Suppl): p. 2245S-2317S.
43. Hebert, J.R., et al., *Considering the value of dietary assessment data in informing nutrition-related health policy*. Adv Nutr, 2014. **5**(4): p. 447-55.
44. Novotny, J.A., et al., *Diet interviews of subject pairs: how different persons recall eating the same foods*. J Am Diet Assoc, 2001. **101**(10): p. 1189-93.
45. Klesges, R.C., L.H. Eck, and J.W. Ray, *Who underreports dietary intake in a dietary recall? Evidence from the Second National Health and Nutrition Examination Survey*. J Consult Clin Psychol, 1995. **63**(3): p. 438-44.
46. Mayeux, R., *Biomarkers: potential uses and limitations*. NeuroRx, 2004. **1**(2): p. 182-8.
47. Westerterp, K.R., *Doubly labelled water assessment of energy expenditure: principle, practice, and promise*. Eur J Appl Physiol, 2017. **117**(7): p. 1277-1285.
48. Speakman, J.R., *The history and theory of the doubly labeled water technique*. Am J Clin Nutr, 1998. **68**(4): p. 932S-938S.
49. DeLany, P.J., *Doubly Labeled Water for Energy Expenditure*, in *Emerging Technologies for Nutrition Research: Potential for Assessing Military Performance Capability*, S.J. Carlson-Newberry and R.B. Costello, Editors. 1997: Washington (DC).
50. inc., M.S., *Energy Expenditure using Doubly Labeled Water*. 2014: Nashua, NH.
51. Bingham, S.A. and J.H. Cummings, *Urine nitrogen as an independent validity measure of dietary intake: a study of nitrogen balance in individuals consuming their normal diet*. Am J Clin Nutr, 1985. **42**(6): p. 1276-89.
52. Bingham, S.A., *Urine nitrogen as a biomarker for the validation of dietary protein intake*. J Nutr, 2003. **133** Suppl 3: p. 921S-924S.
53. Lichtenstein, A.H., *Dietary fat and cardiovascular disease risk: quantity or quality?* J Womens Health (Larchmt), 2003. **12**(2): p. 109-14.
54. Mensink, R.P., et al., *Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials*. Am J Clin Nutr, 2003. **77**(5): p. 1146-55.
55. Silver, H.J., et al., *CNR1 genotype influences HDL-cholesterol response to change in dietary fat intake*. PLoS One, 2012. **7**(5): p. e36166.
56. Hodson, L., C.M. Skeaff, and B.A. Fielding, *Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake*. Prog Lipid Res, 2008. **47**(5): p. 348-80.

57. King, I.B., R.N. Lemaitre, and M. Kestin, *Effect of a low-fat diet on fatty acid composition in red cells, plasma phospholipids, and cholesterol esters: investigation of a biomarker of total fat intake*. Am J Clin Nutr, 2006. **83**(2): p. 227-36.
58. Hedrick, V.E., et al., *Dietary biomarkers: advances, limitations and future directions*. Nutr J, 2012. **11**: p. 109.
59. Stookey, J.D., et al., *Replacing sweetened caloric beverages with drinking water is associated with lower energy intake*. Obesity (Silver Spring), 2007. **15**(12): p. 3013-22.
60. Tasevska, N., et al., *Urinary sucrose and fructose as biomarkers for sugar consumption*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. **14**(5): p. 1287-94.
61. Dragsted, L.O., *Biomarkers of meat intake and the application of nutrigenomics*. Meat Sci, 2010. **84**(2): p. 301-7.
62. Brown, J.P., R.G. Josse, and C. Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of, *2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada*. CMAJ, 2002. **167**(10 Suppl): p. S1-34.
63. Prentice, A., *Diet, nutrition and the prevention of osteoporosis*. Public Health Nutr, 2004. **7**(1A): p. 227-43.
64. Nih Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, D. and Therapy, *Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy*. JAMA, 2001. **285**(6): p. 785-95.
65. Nieves, J.W., *Osteoporosis: the role of micronutrients*. Am J Clin Nutr, 2005. **81**(5): p. 1232S-1239S.
66. Brevik, A., et al., *Evaluation of the odd fatty acids 15:0 and 17:0 in serum and adipose tissue as markers of intake of milk and dairy fat*. Eur J Clin Nutr, 2005. **59**(12): p. 1417-22.
67. Wolk, A., et al., *Evaluation of a biological marker of dairy fat intake*. Am J Clin Nutr, 1998. **68**(2): p. 291-5.
68. Cho, S.S., et al., *Consumption of cereal fiber, mixtures of whole grains and bran, and whole grains and risk reduction in type 2 diabetes, obesity, and cardiovascular disease*. Am J Clin Nutr, 2013. **98**(2): p. 594-619.
69. Crowe, F.L., et al., *Dietary fibre intake and ischaemic heart disease mortality: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Heart study*. Eur J Clin Nutr, 2012. **66**(8): p. 950-6.
70. Chen, G.C., et al., *Dietary fiber intake and stroke risk: a meta-analysis of prospective cohort studies*. Eur J Clin Nutr, 2013. **67**(1): p. 96-100.
71. Landberg, R., et al., *Selected dietary flavonoids are associated with markers of inflammation and endothelial dysfunction in U.S. women*. J Nutr, 2011. **141**(4): p. 618-25.
72. Linko-Parvinen, A.M., et al., *Alkylresorcinols from whole-grain wheat and rye are transported in human plasma lipoproteins*. J Nutr, 2007. **137**(5): p. 1137-42.
73. Andersson, A., et al., *Plasma alkylresorcinol concentrations correlate with whole grain wheat and rye intake and show moderate reproducibility over a 2- to 3-month period in free-living Swedish adults*. J Nutr, 2011. **141**(9): p. 1712-8.

74. Marklund, M., et al., *Alkylresorcinol metabolites in urine correlate with the intake of whole grains and cereal fibre in free-living Swedish adults*. Br J Nutr, 2013. **109**(1): p. 129-36.
75. Baldrick, F.R., et al., *Biomarkers of fruit and vegetable intake in human intervention studies: a systematic review*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2011. **51**(9): p. 795-815.
76. Alasalvar, C., et al., *Comparison of volatiles, phenolics, sugars, antioxidant vitamins, and sensory quality of different colored carrot varieties*. J Agric Food Chem, 2001. **49**(3): p. 1410-6.
77. D'Archivio, M., et al., *Polyphenols, dietary sources and bioavailability*. Ann Ist Super Sanita, 2007. **43**(4): p. 348-61.
78. Yamagata, K., M. Tagami, and Y. Yamori, *Dietary polyphenols regulate endothelial function and prevent cardiovascular disease*. Nutrition, 2015. **31**(1): p. 28-37.
79. Mennen, L.I., et al., *Urinary flavonoids and phenolic acids as biomarkers of intake for polyphenol-rich foods*. Br J Nutr, 2006. **96**(1): p. 191-8.
80. Bihuniak, J.D., et al., *Dietary protein-induced increases in urinary calcium are accompanied by similar increases in urinary nitrogen and urinary urea: a controlled clinical trial*. J Acad Nutr Diet, 2013. **113**(3): p. 447-51.
81. Sies, H., W. Stahl, and A.R. Sundquist, *Antioxidant functions of vitamins. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids*. Ann N Y Acad Sci, 1992. **669**: p. 7-20.
82. Khoo, H.E., et al., *Carotenoids and their isomers: color pigments in fruits and vegetables*. Molecules, 2011. **16**(2): p. 1710-38.
83. Castenmiller, J.J. and C.E. West, *Bioavailability and bioconversion of carotenoids*. Annu Rev Nutr, 1998. **18**: p. 19-38.
84. Charles Y F Young, K.V.D., H. Q. Yuan, M. L. He, J. Y. Zhang, *Carotenoids that are Involved in Prostate Cancer Risk*, in *Recent Advances in Medicinal Chemistry*. 2015, Elsevier Inc. p. 246-271.
85. Burri, B.J., T.R. Neidlinger, and A.J. Clifford, *Serum carotenoid depletion follows first-order kinetics in healthy adult women fed naturally low carotenoid diets*. J Nutr, 2001. **131**(8): p. 2096-100.
86. Reboul, E., *Absorption of vitamin A and carotenoids by the enterocyte: focus on transport proteins*. Nutrients, 2013. **5**(9): p. 3563-81.
87. Parker, R.S., *Absorption, metabolism, and transport of carotenoids*. FASEB J, 1996. **10**(5): p. 542-51.
88. Olson, J.A., *Carotenoids and human health*. Arch Latinoam Nutr, 1999. **49**(3 Suppl 1): p. 7S-11S.
89. Olson, J.A., *Bioavailability of carotenoids*. Arch Latinoam Nutr, 1999. **49**(3 Suppl 1): p. 21S-25S.
90. Bendich, A. and J.A. Olson, *Biological actions of carotenoids*. FASEB J, 1989. **3**(8): p. 1927-32.
91. Ainslie, P., T. Reilly, and K. Westerterp, *Estimating human energy expenditure: a review of techniques with particular reference to doubly labelled water*. Sports Med, 2003. **33**(9): p. 683-98.
92. Redman, L.M., et al., *Energy requirements in nonobese men and women: results from CALERIE*. Am J Clin Nutr, 2014. **99**(1): p. 71-8.

93. Barber, N.J. and J. Barber, *Lycopene and prostate cancer*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2002. **5**(1): p. 6-12.
94. Rao, A.V. and L.G. Rao, *Carotenoids and human health*. Pharmacol Res, 2007. **55**(3): p. 207-16.
95. Burrows, T.L., et al., *Fruit and vegetable intake assessed by food frequency questionnaire and plasma carotenoids: a validation study in adults*. Nutrients, 2015. **7**(5): p. 3240-51.
96. Borel, P., *Biodisponibilité des phytomicronutriments: Mécanismes impliqués et stratégies d'amélioration*. 2014. p. 27-37.
97. Jayarajan, P., V. Reddy, and M. Mohanram, *Effect of dietary fat on absorption of beta carotene from green leafy vegetables in children*. Indian J Med Res, 1980. **71**: p. 53-6.
98. Hedren, E., V. Diaz, and U. Svanberg, *Estimation of carotenoid accessibility from carrots determined by an in vitro digestion method*. Eur J Clin Nutr, 2002. **56**(5): p. 425-30.
99. Dimitrov, N.V., et al., *Bioavailability of beta-carotene in humans*. Am J Clin Nutr, 1988. **48**(2): p. 298-304.
100. Nierenberg, D.W., et al., *Determinants of increase in plasma concentration of beta-carotene after chronic oral supplementation. The Skin Cancer Prevention Study Group*. Am J Clin Nutr, 1991. **53**(6): p. 1443-9.
101. Yeum, K.J. and R.M. Russell, *Carotenoid bioavailability and bioconversion*. Annu Rev Nutr, 2002. **22**: p. 483-504.
102. van Het Hof, K.H., et al., *Dietary factors that affect the bioavailability of carotenoids*. J Nutr, 2000. **130**(3): p. 503-6.
103. Rock, C.L. and M.E. Swendseid, *Plasma beta-carotene response in humans after meals supplemented with dietary pectin*. Am J Clin Nutr, 1992. **55**(1): p. 96-9.
104. Riedl, J., et al., *Some dietary fibers reduce the absorption of carotenoids in women*. J Nutr, 1999. **129**(12): p. 2170-6.
105. Covas, M.I., et al., *Relationship between physical activity and oxidative stress biomarkers in women*. Med Sci Sports Exerc, 2002. **34**(5): p. 814-9.
106. Moran, R., et al., *Non-Dietary Correlates and Determinants of Plasma Lutein and Zeaxanthin Concentrations in the Irish Population*. J Nutr Health Aging, 2017. **21**(3): p. 254-261.
107. Maiani, G., et al., *Beta-carotene serum response in young and elderly females*. Eur J Clin Nutr, 1989. **43**(11): p. 749-61.
108. Woodside, J.V., et al., *Factors associated with serum/plasma concentrations of vitamins A, C, E and carotenoids in older people throughout Europe: the EUREYE study*. Eur J Nutr, 2013. **52**(5): p. 1493-501.
109. Yeum, K.J., et al., *Human plasma carotenoid response to the ingestion of controlled diets high in fruits and vegetables*. Am J Clin Nutr, 1996. **64**(4): p. 594-602.
110. Sugerman, S.B., et al., *Serum time curve characteristics of a fixed dose of beta-carotene in young and old men*. J Am Coll Nutr, 1991. **10**(4): p. 297-307.
111. Goulinet, S. and M.J. Chapman, *Plasma LDL and HDL subspecies are heterogenous in particle content of tocopherols and oxygenated and*

- hydrocarbon carotenoids. Relevance to oxidative resistance and atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997. 17(4): p. 786-96.*
112. Gruber, M., et al., *Correlates of serum lutein + zeaxanthin: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Nutr, 2004. 134(9): p. 2387-94.*
113. Vioque, J., et al., *Plasma concentrations of carotenoids and vitamin C are better correlated with dietary intake in normal weight than overweight and obese elderly subjects. Br J Nutr, 2007. 97(5): p. 977-86.*