



HAL
open science

Les phytomicronutriments :tour d’horizon et difficultés rencontrées pour établir des ANC. Liens avec la réglementation des allégations santé

Marie Josèphe Amiot

► To cite this version:

Marie Josèphe Amiot. Les phytomicronutriments :tour d’horizon et difficultés rencontrées pour établir des ANC. Liens avec la réglementation des allégations santé. Innovations Agronomiques, 2014, 42, pp.1-9. hal-02632176

HAL Id: hal-02632176

<https://hal.inrae.fr/hal-02632176>

Submitted on 27 May 2020

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

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



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

Les phytomicronutriments : tour d'horizon et difficultés rencontrées pour établir des ANC. Liens avec la réglementation des allégations santé.

Amiot-Carlin M.-J.¹

¹ UMR INRA 1260, INSERM 1062, Aix-Marseille Université «Nutrition, Obésité et Risque Thrombotique», Faculté de Médecine La Timone, 27 boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 5

Correspondance : marie-josephe.amiot-carlin@univ-amu.fr

Résumé

Des données épidémiologiques, ainsi que des travaux expérimentaux chez l'animal et chez l'homme, indiquent qu'une plus grande consommation de produits végétaux est associée à la réduction du risque de plusieurs pathologies (diabète, maladies cardiovasculaires, certains cancers). Des fibres, des vitamines, des minéraux font partie des constituants susceptibles d'avoir un rôle dans cette prévention. Mais les végétaux renferment aussi une grande variété de composés, issus de leur métabolisme secondaire, dont beaucoup de travaux établissent qu'ils pourraient avoir également un effet préventif sur notre santé. Ces composés appartiennent à différentes familles : les polyphénols, les caroténoïdes (en dehors des caroténoïdes provitaminiques A) comme le lycopène ou la lutéine, les composés soufrés (glucosinolates et sulfures d'allyle). Compte tenu du rôle possible de ces substances des végétaux sur la santé humaine et du fait de leur présence dans l'alimentation, il est admis par la communauté scientifique de les nommer phytomicronutriments, même si on n'a pas encore démontré leur essentialité. En effet, aucun apport nutritionnel conseillé (ANC) n'a été établi. Cependant, certains phytomicronutriments font déjà l'objet d'allégations (EFSA, 2012). Par ailleurs, de nouvelles fonctions de ces substances sont actuellement explorées, notamment au niveau du microbiote, avec un avenir prometteur en santé humaine.

Mots-clés : phytostérols, caroténoïdes, flavonoïdes, glucosinolates, sulfure d'allyle

Abstract : Phytomicronutrients: Overview and difficulties in establishing ANC

Epidemiological data, experimental animal studies and clinical trials suggested that a greater consumption of plant-derived products is associated with a reduced risk of several diseases (diabetes, cardiovascular diseases, some cancers). Fibers, vitamins, minerals are part of the components having a role in the prevention. But plants also contain a variety of compounds from their secondary metabolism that may have also a preventive health effect. These compounds belong to different families: polyphenols, carotenoids (non provitaminic A) as lycopene or lutein, sulfur compounds (glucosinolates and allyl sulfides). Because of their possible role on human health and their occurrence in the diet, it is assumed by the scientific community to name them phytomicronutrients, although it has not yet demonstrated their essentiality. Indeed, no recommended dietary allowance (RDA) has been established. However, some phytomicronutrients have been already integrated in health claims (EFSA, 2012). Furthermore, new biological functions of these substances are currently explored, such as their effect on gut microflora, with a promising future in human health.

Keywords: phytosterols, carotenoids, flavonoids, glucosinolates, allyl sulfides.

Introduction

Les phytomicronutriments, substances du métabolisme secondaire des végétaux produites en dehors des voies métaboliques strictement nécessaires à assurer la survie des plantes, sont retrouvées dans notre alimentation sous une grande diversité de composés, comme les polyphénols, les caroténoïdes, les glucosinolates (Amiot *et al.*, 2012). Toutes ces substances, connues pour leur bioactivité dans les plantes et exploitées dans le domaine pharmacologique, ont fait l'objet de nombreuses études depuis plus de vingt ans dans le domaine de la nutrition, jusqu'à l'exploitation commerciale pour certaines d'entre elles sous forme de compléments alimentaires. Certains métabolites secondaires sont toxiques. C'est le cas de la solanine, un alcaloïde des solanacées. Pour rendre la pomme de terre, l'aubergine et les autres solanacées consommables, surtout si elles se mangent crues comme la tomate, les sélectionneurs ont diminué les quantités de solanine.

Les phytomicronutriments n'ont pas encore d'apports nutritionnels conseillés (ANC) établis, car aucun déficit ou carence n'ont été associés à des pathologies. Les valeurs des ANC ont été initialement élaborées pour disposer d'indicateurs permettant de repérer et corriger des carences en nutriments indispensables. A l'heure actuelle, il s'agit de définir des niveaux d'apports en termes d'optimisation des fonctions normales de notre organisme avec comme but ultime une réduction du risque d'apparition de maladies à composante nutritionnelle démontrée. Les phytomicronutriments ne sont pas considérés comme indispensables, et on ne peut pas dans l'état actuel des connaissances estimer l'apport permettant de couvrir les besoins physiologiques de la plus grande partie de la population (97,5%) pour son maintien en bonne santé. La complexité de leurs structures chimiques et de leurs métabolites circulants rend difficile cette estimation. Pourtant de nombreuses activités biologiques ont été rapportées dans la littérature, à dose nutritionnelle, plus fréquemment à dose supra-nutritionnelle, voire pharmacologique.

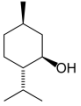
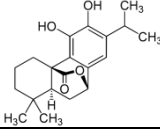
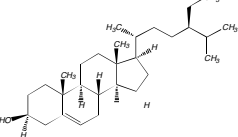
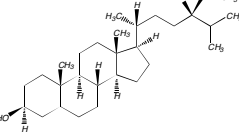
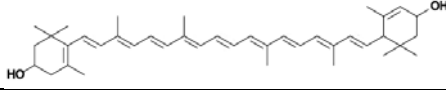
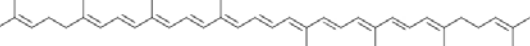
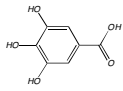
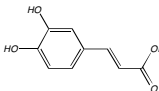
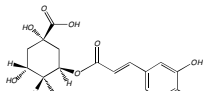
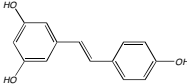
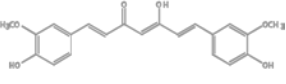
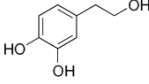
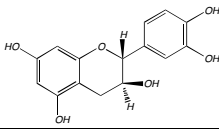
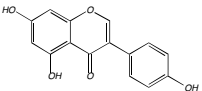
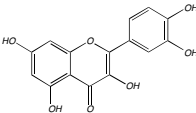
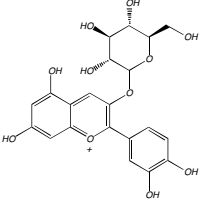
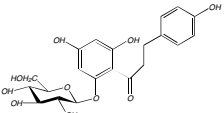
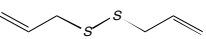
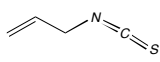
Les phytomicronutriments ont d'une manière générale une biodisponibilité très faible, ce qui les distingue des micronutriments essentiels comme les vitamines et minéraux pour lesquels la biodisponibilité est élevée. Cette biodisponibilité faible des phytomicronutriments conduit à des activités biologiques faibles, passant par une modulation de l'expression génique, contribuant notamment à la lutte des processus de vieillissement. Ainsi, les phytomicronutriments sont généralement considérés comme des antioxydants et des anti-inflammatoires. Par ailleurs, les études d'observation avec un suivi longitudinal ont permis d'associer la consommation d'aliments ou boissons riches en certains phytomicronutriments et la réduction de pathologies. On peut citer le thé ou le café, riches en polyphénols, et dont une plus grande consommation a été associée à une réduction du risque de maladies cardio-vasculaires. C'est aussi le cas de la tomate et des aliments à base de tomate, caractérisés par leur richesse en lycopène, et dont une plus forte consommation est associée à une réduction du risque de la prostate.

Cette revue décrit les grandes classes de phytomicronutriments, leurs sources végétales, les grandes fonctions biologiques associées et les effets avérés de certaines substances ou classes de molécules. Une attention particulière est donnée aux nouvelles voies de recherche.

1. Les différentes classes de phytomicronutriments

Ils sont répartis en trois grandes classes : les terpénoïdes, les composés phénoliques et les composés soufrés (Tableau 1).

Tableau 1 : Principales familles et sous familles de phytomicronutriments et exemples de structures chimiques associées

Famille	Sous-famille	Composés et structures		
Terpénoïdes	Monoterpènes Diterpènes	menthol (monoterpène) 	carnosol (diterpène) 	
	Phytostérols (triterpènes)	sitostérol 	sitostanol 	
	Caroténoïdes (tétraterpènes)	lutéine 		
		lycopène 		
Composés phénoliques	Non-flavonoïdes	acide gallique 	acide caféique 	acide chlorogénique 
		resvératrol 	curcumine 	hydroxytyrosol 
		Flavonoïdes	catéchine (flavanol) 	génistéine (isoflavone) 
	quercétine (flavonol) 		cyanidine 3-O-β-D-glucoside (anthocyane) 	phloridzine (dihydrochalcone) 
	Composés soufrés		disulfure de diallyle 	Isothiocyanate d'allyle 

2. Les grandes fonctions biologiques des phytomicronutriments

2.1 Actions antioxydantes et anti-inflammatoires

Comme il y a une grande diversité de phytomicronutriments, il y a une grande diversité d'actions possibles. Une large majorité des effets bénéfiques des phytomicronutriments semble être associée à leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires (Bisht *et al.*, 2010 ; Gouranton *et al.*, 2011 ; Böhm, 2012 ; Hassan *et al.*, 2010 ; Howes et Simmonds, 2014 ; Kaulmann et Bohn, 2014 ; Miranda *et al.*, 2014). Comme la plupart des phytomicronutriments sont faiblement absorbés et fortement métabolisés, leurs propriétés antioxydantes sont indirectes, notamment par l'activation de certains gènes codant des enzymes antioxydantes. Cependant, dans le tube digestif, ils peuvent exercer une action antioxydante directe, comme piègeurs de radicaux libres.

L'effet anti-inflammatoire d'un grand nombre de phytomicronutriments est de plus en plus documenté dans de nombreuses études conduites chez l'homme mais aussi sur divers modèles de cellules (Howes et Simmonds, 2014 ; Kaulmann et Bohn, 2014). De nombreux travaux ont porté sur l'étude du facteur de transcription NF-kappaB (nuclear factor kappa B), présent dans les cellules sous forme homo- ou hétérodimerique, qui induit la transcription de gènes intervenant dans de nombreux processus comme le contrôle de l'inflammation, mais aussi la réponse immunitaire, et la croissance cellulaire. La stimulation des cellules par la fixation de différents inducteurs (Tumor Necrosis Factor α (TNF- α), Lipopolysaccharide (LPS)...) conduit à une activation de NF-kappaB, laquelle peut être inhibée par de nombreux phytomicronutriments, comme des isoflavones, la curcumine ou certains diterpénoïdes.

2.2 Action hormonale

Certains phytomicronutriments peuvent exercer une action hormonale. C'est le cas des isoflavones (génistéine, daidzéine) présents en grande quantité dans le soja qui sont des ligands des récepteurs oestrogéniques, d'où leur nom de phytoestrogènes (Vitale *et al.*, 2013). Ces molécules ont une affinité plus élevée pour l'isoforme β que pour l' α , ce qui pourrait expliquer en partie leurs effets bénéfiques vis-à-vis du cancer du sein, de l'ostéoporose et des symptômes de la ménopause. Cependant, ces phytoestrogènes ont fait l'objet d'un rapport de l'AFSSA en raison des risques associés à de fortes expositions, ce qui a conduit à établir une dose à ne pas dépasser (1 mg/kg de poids corporel/j en équivalent aglycones). Ils sont considérés comme des perturbateurs endocriniens, au même titre que certains pesticides et la consommation des préparations aux protéines de soja est fortement limitée pour les enfants et les femmes enceintes ou allaitantes (0,15 mg \cdot kg⁻¹ de poids corporel)¹.

2.3 Stimulation d'enzymes

Un grand nombre de phytomicronutriments est capable d'induire les systèmes antioxydants et de détoxification des xénobiotiques potentiellement délétères pour l'organisme (carcinogènes) via l'induction de la voie Nrf2 (Das *et al.*, 2013). Les effets de composés soufrés, comme les isothiocyanates et les sulfures d'allyle, sont largement rapportés dans la littérature (Melino *et al.*, 2011 ; Saw *et al.*, 2013). Parmi les composés phénoliques, les effets de la curcumine et du resvératrol sont également bien documentés.

2.4 Action physico-chimique

Les effets de certains phytomicronutriments sur le métabolisme lipidique sont dus à des effets physico-chimiques.

Les phytostérols sont des hypocholestérolémiants dont les effets passent par un mécanisme de compétition, en amont de la cellule intestinale au niveau des structures micellaires issues de la

¹ <http://www.afssa.fr/Documents/NUT-Ra-Phytoestrogenes.pdf>

digestion, ce qui conduit à une réduction de l'absorption du cholestérol (Amiot *et al.*, 2011 ; Gylling *et al.*, 2014).

Les saponines, connues pour leurs propriétés tensioactives, ont également des effets hypocholestérolémiants. Leurs actions passeraient par la formation d'un complexe avec le cholestérol conduisant à une moindre absorption de ce dernier (Cohn *et al.*, 2010).

Les polyphénols sont des chélateurs de nombreux cations, dont Fe²⁺ un catalyseur d'oxydation ; cette propriété expliquerait leurs effets antioxydants (Forester et Lambert, 2011). Par contre, pour les consommateurs qui auraient des déficits en fer et zinc, un fort apport en polyphénols pourrait avoir un effet aggravant sur leurs déficits.

2.5 Autres actions

Beaucoup d'autres actions sont rapportées. On peut citer les effets des saponines (dans les amandes et les légumineuses) dans la réplication de l'ADN, les effets antibactériens des composés soufrés de l'ail et des procyanidines de la canneberge. Les procyanidines pourraient agir en particulier sur *Helicobacter pylori* responsable de 60 % à 80 % des ulcères gastriques mais aussi pourraient empêcher les bactéries d'adhérer aux parois des voies urinaires ; ainsi le jus de canneberge pourrait être efficace pour la prévention des infections urinaires chez les femmes à risque (Cote *et al.*, 2010).

3. Aliments et compléments alimentaires riches en phytomicronutriments

Des études épidémiologiques et méta-analyses récentes montrent qu'une plus forte consommation de café (Wu *et al.*, 2009 ; Mostofsky *et al.*, 2012), de thé (Arab *et al.*, 2009) et de chocolat (Buitrago-Lopez *et al.*, 2011) par rapport à une non consommation est associée à une réduction du risque de maladies cardio-vasculaires. Une association a également été montrée entre le café et la diminution du risque de diabète.

Les effets bénéfiques du café, consommé à des doses modérées, peuvent être attribués à la caféine, aux polyphénols, en particulier des dérivés de l'acide caféique, et des diterpènes, le kahwéol et le cafestol. Comme la réduction du risque a été observée pour la consommation de café décaféiné, la fraction polyphénolique serait vraisemblablement responsable de l'effet protecteur du café, pour les propriétés antioxydante et anti-inflammatoire. Par ailleurs, les diterpènes auraient également des propriétés anti-angiogéniques et anti-inflammatoires.

Les effets du thé, vert ou noir, peuvent être attribués à la présence de polyphénols, en particulier les catéchines avec surtout l'épigallocatechine-gallate, dont plusieurs effets ont été montrés : antioxydant, anti-inflammatoire, anti-hypertenseur, protecteur vis-à-vis de la dysfonction endothéliale, et agissant favorablement sur le métabolisme des lipides (en diminuant l'absorption intestinale des lipides par inhibition des lipases gastriques, augmentation de la thermogénèse, stimulation la lipolyse) (Kim *et al.*, 2014).

La richesse en flavonoïdes du chocolat contribuerait également à son effet protecteur vis-à-vis des maladies cardiovasculaires (Khurana *et al.*, 2013).

Le rôle de la fraction phénolique de l'huile d'olive a été mis en évidence dans des essais d'intervention, dans lesquels les profils lipidiques (cholestérol, triglycérides, ApoB) ont été davantage améliorés chez les consommateurs des huiles d'olive les plus riches en composés phénoliques. La fraction phénolique de l'huile d'olive est composée de phénols simples (l'hydroxytyrosol), de sécoïridoïdes phénoliques (l'oleuropéine aglycone), des lignanes (le pinorésinol) et de flavonoïdes (Cicerale *et al.*, 2009). Tous ces composés ont des activités biologiques diverses, antioxydante, anti-inflammatoire, vasodilatateur (Hu *et al.* 2014) qui soutiennent les effets protecteurs de l'huile d'olive contre les maladies dégénératives et la mortalité mis en évidence dans de grandes cohortes suivies en Europe du Sud (Buckland *et al.*, 2012).

L'action combinée de diverses substances issues d'extraits d'artichaut, d'ail, d'écorce de pin, de levure de riz rouge, de canne à sucre avec des vitamines (B2, B3 et E) a été exploitée dans un complément alimentaire (Ogier *et al.*, 2013), dont l'efficacité sur la diminution du cholestérol a été démontrée par 3 études cliniques conduites sur un total de 184 volontaires présentant un excès de cholestérol. Dès le premier mois, la prise quotidienne de ce complément permet de diminuer significativement le taux de cholestérol total (-15,3 %), de LDL-cholestérol (-21,4 %) et d'Apo-B (-15,4 %). Ces taux sont ensuite stabilisés durant les 3 mois suivants. Après 4 mois de complémentation, on constate également une diminution de 12,2 % des triglycérides. Un avis positif de l'EFSA a été émis pour une allégation de santé (EFSA Journal 2013;11(7):3327). L'ANSES met en garde sur les effets indésirables du dépassement des doses de statines apportées par la levure de riz rouge.

Par contre, la commission spécialisée de l'EFSA a rejeté l'allégation sur l'effet bénéfique sur la vision de la lutéine et la zéaxanthine, deux caroténoïdes présents en très fortes concentrations dans la rétine. Aucune relation de cause à effet ne peut être établie entre la consommation d'une combinaison de lutéine et zéaxanthine et l'amélioration de la vision dans des conditions de forte luminosité (EFSA Journal 2014;12(7):3753). Des études supplémentaires sont nécessaires pour établir le rôle de ces deux caroténoïdes dans la vision (Demmig-Adams et Adams, 2013).

Les propriétés antioxydantes de nombreux phytomicronutriments, et des polyphénols en particulier, sont fréquemment mises en avant. Mais l'EFSA a conclu que le pouvoir antioxydant, mis en évidence *in vitro* ou *in vivo*, est insuffisant en soi pour justifier une allégation, car il ne reflète pas la réalité d'un effet biologique bénéfique pour la santé.

4. Des perspectives de recherche et d'applications

Il existe un ensemble de preuves sur le rôle des phytomicronutriments dans la prévention de maladies. Certains produits semblent particulièrement intéressants dans la prévention des maladies cardiovasculaires et du diabète : c'est le cas du café, du thé et de l'huile d'olive. De plus en plus de travaux mettent en avant les effets bénéfiques de certains phytomicronutriments sur la santé mentale. Ainsi, les polyphénols, dont le resvératrol, l'épigallocatechine gallate et la curcumine, ont suscité un intérêt considérable pour leur capacité à réduire les caractéristiques des maladies neurodégénératives et leur potentiel de ralentir le déclin cognitif. En plus de leurs propriétés antioxydantes, il a été montré que les polyphénols ont une activité anti-amyloïdogène, des effets sur la longueur des télomères et sur la modulation des sirtuines (Malar et Devi, 2014).

Cependant, il est difficile de différencier les effets spécifiques des différentes substances. En effet, les produits d'origine végétale sont des mélanges complexes de plusieurs centaines de composés différents, qui peuvent varier à la fois qualitativement et quantitativement, en fonction des variétés, des conditions environnementales, des pratiques culturelles et des méthodes de préparation culinaire et de transformation des aliments. Ces aspects seront abordés dans les autres articles de ce numéro. Par ailleurs, il reste à comprendre les effets réels des métabolites circulants, car les phytomicronutriments sont fortement métabolisés. Cette complexité peut être abordée par de nouvelles approches utilisant les techniques « omiques » (transcriptomique, protéomique et métabolomique). La métabolomique permet de discriminer les marqueurs d'exposition et d'effets entre consommateurs et non consommateurs d'un aliment ou complément alimentaire (Scalbert *et al.*, 2014). Cette signature métabolique permet de prendre ainsi en compte de manière globale l'ensemble des composés, les interactions entre les différents composés de la matrice alimentaire ou du bol alimentaire, la réponse individuelle de l'exposition, et le risque-bénéfice.

De nouvelles voies de recherche sont actuellement explorées. La preuve émerge sur l'activité des phytomicronutriments sur la modulation de la composition du microbiote intestinal, qui joue un rôle important dans l'homéostasie énergétique en modulant le bilan énergétique, le métabolisme du glucose

et l'état inflammatoire à bas bruit associé à l'obésité (Maukonen et Saarela, 2014). Comme les phytomicronutriments sont faiblement absorbés au niveau de l'intestin supérieur, ils se retrouvent en concentrations plus importantes au niveau du colon. Ainsi, des travaux récents mettent en avant l'effet prébiotique d'extraits polyphénoliques de fruits (Anhe *et al.*, 2014). Cependant, la relation à double sens « phytomicronutriments ↔ microbiote » est encore mal comprise et reste à explorer, avec les outils des « omiques », ce qui pourrait déboucher vers de nouvelles applications. Enfin, les effets épigénétiques (modifications transmissibles et réversibles de l'expression des gènes ne s'accompagnant pas de changements des séquences nucléotidiques) des phytomicronutriments et leurs conséquences physiopathologiques, déjà rapportés pour quelques molécules (Howes *et al.*, 2014), restent à explorer.

D'un point de vue réglementaire, la possibilité de promouvoir des produits particuliers, riches en tel ou tel phytomicronutriment, à travers des allégations précises restera *a priori* relativement limitée dans les années à venir. Un assouplissement de la réglementation est peu probable. Quel que soit le type d'allégation, la procédure d'évaluation est similaire et considère trois points : la caractérisation de la substance, la caractérisation de l'effet, et la justification de l'allégation. Des recherches sur les phytomicronutriments doivent donc se poursuivre, avec des études conduites chez l'homme, et plus particulièrement, dans un groupe représentatif de la population cible. Il n'y a pas de règle *a priori* quant au nombre d'études à fournir, la qualité et le caractère convaincant des études constituant le critère principal. Aussi, les études d'intervention conduites selon des méthodologies reconnues sont les plus convaincantes. Des études chez l'animal pourront venir seulement en appui. Cependant, les allégations possibles resteront purement « fonctionnelles ». La promotion des produits riches en phytomicronutriments auprès des consommateurs est actuellement considérée plus difficile que par le passé du fait de l'évolution de l'encadrement réglementaire (Martin, 2008)

Références bibliographiques

Amiot M.J., Coxam V., Strigler F., 2012. Les Phytomicronutriments. Eds Lavoisier.

Amiot M.J., Knol D., Cardinault N., Nowicki M., Bott R., Antona C., Borel P., Bernard J.P., Duchateau G., Lairon D., 2011. Phytosterol ester processing in the small intestine: impact on cholesterol availability for absorption and chylomicron cholesterol incorporation in healthy humans. *J Lipid Res* 52(6), 1256-1264.

Anhe F.F., Roy D., Pilon G., Dudonne S., Matamoros S., Varin T.V., Garofalo C., Moine Q., Desjardins Y., Levy E., Marette A., 2014. A polyphenol-rich cranberry extract protects from diet-induced obesity, insulin resistance and intestinal inflammation in association with increased *Akkermansia* spp. population in the gut microbiota of mice. *Gut*. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307142>

Arab L., Liu W., Elashoff D., 2009. Green and black tea consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke* 40, 1786-1792.

Bisht K., Wagner K.H., Bulmer A.C., 2010. Curcumin, resveratrol and flavonoids as anti-inflammatory, cyto- and DNA-protective dietary compounds. *Toxicology* 278, 88-100.

Böhm V., 2012. Lycopene and heart health. *Mol Nutr Food Res* 56, 296-303.

Buckland G., Travier N., Barricarte A., Ardanaz E., Moreno-Iribas C., Sanchez M.J. Molina-Montes E., Chirlaque M.D., Huerta J.M., Navarro C., Redondo M.L., Amiano P., Dorronsoro M., Larrañaga N., Gonzalez C.A., 2012. Olive oil intake and CHD in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Spanish cohort. *Br J Nutr* 108 (11), 2075-2082.

Buitrago-Lopez A., Sanderson J., Johnson L., Warnakula S., Wood A., Di Angelantonio E., Franco O.H., 2011. Chocolate consumption and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 343, d4488.

Cicerale S., Conlan X.A., Sinclair A.J., Keast R.S., 2009. Chemistry and health of olive oil phenolics. *Crit Rev Food Sci Nutr* 49, 218-236.

Cohn J.S., Kamili A., Wat E., Chung R.W., Tandy S., 2010. Reduction in intestinal cholesterol

- absorption by various food components: mechanisms and implications. *Atheroscler Suppl* 11, 45-48.
- Cote J., Caillet S., Doyon G., Sylvain J.F., Lacroix M., 2010. Bioactive compounds in cranberries and their biological properties. *Crit Rev Food Sci Nutr* 50, 666-679.
- Das B.N., Kim Y.W., Keum Y.S., 2013. Mechanisms of Nrf2/Keap1-dependent phase II cytoprotective and detoxifying gene expression and potential cellular targets of chemopreventive isothiocyanates. *Oxid Med Cell Longev* 2013, 839409.
- Demmig-Adams B., Adams R.B., 2013. Eye nutrition in context: mechanisms, implementation, and future directions. *Nutrients* 5, 2483-2501.
- Forester S.C., Lambert J.D., 2011. The role of antioxidant versus pro-oxidant effects of green tea polyphenols in cancer prevention. *Mol Nutr Food Res* 55, 844-854.
- Gouranton E., Thabuis C., Riollet C., Malezet-Desmoulins C., El Yazidi C., Amiot M.J., Borel P., Landrier J.F., 2011. Lycopene inhibits proinflammatory cytokine and chemokine expression in adipose tissue. *J Nutr Biochem* 22, 642-648.
- Gylling H., Plat J., Turley S., Ginsberg H.N., Ellegard L., Jessup W., Jones P.J., Lütjohann D., Maerz W., Masana L., Silbernagel G., Bart Staels B., Borén J., Catapano A.L., De Backer G., Dean J., Descamps O.S., Kovanen P.T., Riccardi G., Tokgözoğlu L., Chapman M.J., 2014. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 232, 346-360.
- Hassan M., El Yazidi C., Malezet-Desmoulins C., Amiot M.J., Margotat A., 2010. Gene expression profiling of 3T3-L1 adipocytes exposed to phloretin. *J Nutr Biochem* 21, 645-652.
- Howes M.J., Simmonds M.S., 2014. The role of phytochemicals as micronutrients in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 17, 558-566.
- Hu T., He X.W., Jiang J.G., Xu X.L., 2014. Hydroxytyrosol and its potential therapeutic effects. *J Agric Food Chem* 62, 1449-1455.
- Kaulmann A., Bohn T., 2014. Carotenoids, inflammation, and oxidative stress-implications of cellular signaling pathways and relation to chronic disease prevention. *Nutr Res*. doi: 10.1016/j.nutres.2014.07.010.
- Khurana S., Venkataraman K., Hollingsworth A., Piche M., Tai T.C., 2013. Polyphenols: benefits to the cardiovascular system in health and in aging. *Nutrients* 5, 3779-3827.
- Kim J., Shim J., Lee C.Y., Lee K.W., Lee H.J., 2014. Cocoa phytochemicals: recent advances in molecular mechanisms on health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 54, 1458-1472.
- Malar D.S., Devi K.P., 2014. Dietary polyphenols for treatment of Alzheimer's disease- future research and development. *Curr Pharm Biotechnol* 15, 330-342.
- Martin A., 2008. L'encadrement réglementaire des aliments fonctionnels. *Méd Mal Métab* 4, 343-347
- Maukonen J., Saarela M., 2014. Human gut microbiota: does diet matter? *Proc Nutr Soc*, 1-14.
- Melino S., Sabelli R., Paci M., 2011. Allyl sulfur compounds and cellular detoxification system: effects and perspectives in cancer therapy. *Amino Acids* 41, 103-112.
- Miranda J., Lasa A., Aguirre L., Fernandez-Quintela A., Milton I., Portillo M.P., 2014. Potential application of non-flavonoid phenolics in diabetes: anti-inflammatory effects. *Curr Med Chem*.
- Mostofsky E., Rice M.S., Levitan E.B., Mittleman M.A., 2012. Habitual coffee consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis. *Circ Heart Fail* 5, 401-405.
- Ogier N., Amiot M.J., George S., Maillot M., Mallmann C., Maraninchi M., Morange S., Lescuyer J.F., Peltier S.L., Cardinault N., 2013. LDL-cholesterol-lowering effect of a dietary supplement with plant extracts in subjects with moderate hypercholesterolemia. *Eur J Nutr* 52, 547-557.
- Saw C.L., Wu Q., Su Z.Y., Wang H., Yang Y., Xu X., Huang Y., Khor T.O., Kong A.N., 2013. Effects of natural phytochemicals in *Angelica sinensis* (Danggui) on Nrf2-mediated gene expression of phase II drug metabolizing enzymes and anti-inflammation. *Biopharm Drug Dispos* 34, 303-311.
- Scalbert A., Brennan L., Manach C., Andres-Lacueva C., Dragsted L.O., Draper J., Rappaport S.M., van der Hoof J.J., Wishart D.S., 2014. The food metabolome: a window over dietary exposure. *Am J*

Clin Nutr 99, 1286-1308.

Vitale D.C., Piazza C., Melilli B., Drago F., Salomone S., 2013. Isoflavones: estrogenic activity, biological effect and bioavailability. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 38, 15-25.

Wu J.N., Ho S.C., Zhou C., Ling W.H., Chen W.Q., Wang C.L., Chen Y.M., 2009. Coffee consumption and risk of coronary heart diseases: a meta-analysis of 21 prospective cohort studies. *Int J Cardiol* 137, 216-225.