

Juin 2017  
volume n°7 / numéro n°1  
[www.agronomie.asso.fr](http://www.agronomie.asso.fr)

# Agronomie

environnement & sociétés



La revue de l'association française d'agronomie

## Nutrition et agronomie



## Des effets santé des phytomicronutriments à l'écoconception de systèmes agroalimentaires : vers une approche systémique

Claudie DHUIQUE-MAYER\*  
Patrick POUCHERET\*\*

\*Claudie Dhuique-Mayer, UMR 95 Qualisud, CIRAD, 73 rue JF Breton, TA B-114/16, F-34398 Montpellier, France. Email: [claudie.dhuique-mayer@cirad.fr](mailto:claudie.dhuique-mayer@cirad.fr)

\*\*Patrick Poucheret, UMR 95 Qualisud, Université de Montpellier, Faculté de Pharmacie, 15 Avenue Charles Flahault, F-34093, France. Email: [patrick.poucheret@umontpellier.fr](mailto:patrick.poucheret@umontpellier.fr) (Auteur pour correspondance)

### Résumé

Fruits et légumes sont des agro-aliments sources de phyto-macro/micro-nutriments garantissant les apports nutritionnels recommandés pour une alimentation saine. Également, des études épidémiologiques et cliniques ont démontré leur potentiel nutrition santé prophylactique envers le risque de maladies métaboliques chroniques. Au-delà de l'intérêt nutrition santé individuelle, les propriétés des agroaliments peuvent potentiellement contribuer à la sécurité alimentaire à l'échelle des populations. En effet, l'optimisation de leur densité nutritionnelle par bioguidage, des pratiques agronomiques et des procédés de transformation, par les effets santé, pourrait permettre une évolution du concept de système agroalimentaire adaptatif résilient. Ce changement de paradigme vise à réconcilier la pérennité de la nutrition humaine et celle des écosystèmes la garantissant.

### Mots-clés

Nutrition, santé, systèmes agroalimentaires, biodisponibilité, pharmacologie.

### Abstract

Fruits and vegetables are agro-food sources of phyto-macro / micro-nutrients guaranteeing the recommended nutritional intakes for a healthy diet. In addition epidemiological and clinical studies demonstrated their prophylactic nutrition health potential against the risk of chronic metabolic diseases. Beyond the interest of individual nutrition health, the properties of agro-food can potentially contribute to food security at the population level. Indeed, optimization of their nutritional density by bioguidance, of agronomic practices and transformation processes, by the health effects could allow an evolution of the concept of resilient adaptive agroalimentary system. This paradigm shift aims to reconcile the sustainability of both human nutrition and ecosystems guaranteeing it.

### Introduction

Les agroaliments, natifs ou transformés, représentent une source renouvelable de phytomicronutriments dont les propriétés nutrition-santé, à l'échelle des individus et des populations, sont avérées. Afin de garantir la pérennité de production de ces agroaliments à la base de leurs effets bénéfiques, les systèmes agroalimentaires ont la possibilité de s'organiser selon de nouveaux

modèles dont le barycentre pourrait être la densité nutritionnelle. Celle-ci peut notamment être obtenue par le bioguidage de la production agronomique et/ou des procédés de transformation des matrices végétales. L'objet du présent article est donc de mettre l'accent sur l'intérêt prospectif du lien entre phytomicronutriments, effets santé et évolution des systèmes agroalimentaires.

Parmi les micro-constituants présents dans nos aliments d'origine végétale, il est important de distinguer « les micro-nutriments » comme les vitamines (ex : B, C, E) et les minéraux, qui ont un rôle avéré sur notre organisme, des autres micro-constituants dont l'essentialité n'a pas encore été démontrée. En effet, s'il existe des apports nutritionnels conseillés (ANC) pour les micronutriments, aucun ANC n'a été établi pour les phytomicronutriments de type polyphénols ou caroténoïdes (excepté pour les caroténoïdes provitaminiques) (Amiot-Carlin, 2014). Il est également important de préciser que l'absence de déficience due à ces composés chez l'homme explique le fait qu'ils ne soient pas considérés comme essentiels. Les données actuelles mettent en avant des activités biologiques et de nombreux effets santé dont les plus convaincants concernent les composés de type flavonoïdes (famille des polyphénols) et les caroténoïdes. Ces deux classes de composés sont répartis de manière très ubiquitaire dans les fruits et légumes mais aussi dans les céréales et légumineuses.

Au même titre que les fruits et les légumes, les céréales et les légumineuses constituent des catégories d'aliments constituant une source non négligeable de vitamines (notamment de vitamine B), de minéraux (fer, zinc, magnésium, entre autres) et de phytomicronutriments (acides phénoliques, lignanes et flavonoïdes). Ces aliments d'origine végétale riches en amidons et protéines, préférentiellement peu raffinés (c'est-à-dire riches en fibres) devraient représenter entre 45 et 60% de l'apport énergétique alimentaire total. Le groupe des fruits et des légumes, quant à lui, n'est pas une source énergétique importante de l'alimentation (moins de 5 %). Ce dernier constitue néanmoins l'une des principales sources de fibres, vitamines, minéraux et autres composants biologiquement actifs.

L'une des principales évidences actuelles sur la relation entre l'alimentation et les maladies chroniques largement reconnue dans la littérature, est l'effet protecteur des fruits et des légumes sur ces pathologies. La consommation de fruits et légumes est considérée par de nombreuses instances comme un enjeu de santé publique et fait l'objet de recommandations nutritionnelles au niveau mondial par la FAO et l'OMS. En France, la recommandation incluse dans le Programme National Nutrition Santé (PNNS) lancé par les pouvoirs publics, de "manger 5 fruits et légumes par jour" est maintenant bien connue. Pour cette raison, nous focaliserons la première partie de cet article sur les effets santé en lien avec les fruits et légumes.

Pour pouvoir exercer leurs effets biologiques, ces molécules doivent être absorbées et transportées jusqu'à leur tissu cible, i.e. être bio-disponibles. La différence essentielle de solubilité entre les flavonoïdes hydrosolubles et les caroténoïdes liposolubles implique des voies métaboliques distinctes et des taux circulants allant de 0 à 10 µM. Si les flavonoïdes ne sont pratiquement pas retrouvés dans le plasma humain (valeurs inframicromolaires ou atteignant parfois le µM), les caroténoïdes en revanche sont bien présents (5 à 10 µM) mais cependant inférieurs aux taux des vitamines E ou

C qui atteignent 20 à 65  $\mu\text{M}$ . Les principaux caroténoïdes retrouvés dans les tissus humains sont l' $\alpha$  et le  $\beta$ -carotène, la  $\beta$ -cryptoxanthine, (pour les caroténoïdes pro-vitaminiques), la lutéine, la zéaxanthine et le lycopène (Borel, 2005).

La raison pour laquelle les flavonoïdes sont faiblement biodisponibles est qu'ils sont fortement métabolisés. C'est aussi pour cette raison que la théorie selon laquelle ces molécules agissent sur la santé de l'organisme au travers de leurs propriétés « antioxydantes » est désormais remise en cause par la communauté scientifique. En effet la pléthore d'essais *in vitro* réalisés depuis une vingtaine d'années utilisaient les formes natives jamais rencontrées dans l'organisme. Une exception toutefois au niveau du tractus digestif où une action anti-oxydante directe est encore possible puisque les molécules ne sont pas encore métabolisées. Cette faible biodisponibilité conduit à une activité biologique probablement indirecte, ce qui explique la difficulté à prouver leur essentialité.

Les fonctions biologiques de ces deux familles de composés phénoliques (flavonoïdes) et terpénoïdes (caroténoïdes) sont celles impliquées dans l'inflammation et le stress oxydatif (Bohn et al., 2015).

A l'origine, le stress oxydatif ou oxydant, au niveau de l'organisme, est une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive d'espèces réactives oxygénées (ERO) toxiques. En conditions physiologiques normales, l'oxygène produit en permanence des ERO au niveau mitochondrial. Ces derniers sont particulièrement délétères pour l'intégrité cellulaire, en particulier lorsque ces défenses ne suffisent plus et que l'équilibre entre oxydants et antioxydants est rompu, la cellule se trouve alors en état de stress oxydant. Cette situation est impliquée dans de nombreuses maladies humaines chroniques ainsi que l'inflammation qui est également une source importante d'ERO. Pour se protéger contre ces effets délétères, la cellule a développé des systèmes de défenses antioxydants enzymatiques (catalase, système superoxyde dismutase/glutathion peroxydase principalement) mais qui peuvent ne plus suffire lorsque l'équilibre est rompu. Les « antioxydants » alimentaires peuvent être une réponse au stress oxydant en soutenant potentiellement les systèmes de défenses de l'organisme.

Les mécanismes d'action retenus dans la littérature récente sont une action anti-oxydante indirecte par l'activation de certains gènes codants pour des enzymes anti-oxydantes (mécanisme passant par une modulation de l'expression génique). L'inflammation est quant à elle régulée par des protéines que sont les cytokines et chimiokines. Les flavonoïdes peuvent exercer une action inhibitrice au niveau de la production de ces protéines. Par ailleurs, certains phytomicronutriments peuvent inhiber l'activation de facteur de transcription tels que NF-kappaB par différents inducteurs de l'inflammation (Amiot, 2012).

Dans cet article, nous nous proposons de présenter l'état des connaissances sur les effets santé et les mécanismes d'action *in vivo* des flavonoïdes (agrumes) et des caroténoïdes (agrumes et tomate) qui comptent parmi les composés alimentaires les plus étudiés. De nombreuses études épidémiologiques d'observation ont permis d'associer la consommation de ces aliments riches en flavonoïdes et caroténoïdes à une diminution du risque de maladies cardiovasculaires et de cancers. Dans ce contexte, nous ferons le lien entre l'intérêt des agroaliments favorables à la santé et

les systèmes agroalimentaires dans leurs perspectives d'évolution.

## Les phytomicronutriments des agrumes

Les agrumes ont la particularité d'être des aliments riches en micronutriments (vitamines C, B9) essentiels au bon fonctionnement de l'organisme au même titre que les minéraux. Ces fruits ont également des teneurs significatives en phytomicronutriments (micronutriments non-essentiels : polyphénols et caroténoïdes non-provitaminiques). Les structures des principaux phytomicronutriments d'intérêt des jus d'agrumes appartiennent à la classe des flavonoïdes : ce sont les flavanones glycosides (comme l'héspéridine dans les oranges et les mandarines) ou la naringine (dans les pomes). L'autre groupe de phytomicronutriments est représenté par les caroténoïdes. La  $\beta$ -cryptoxanthine avec le  $\beta$ -carotène sont les caroténoïdes pro-vitaminiques des oranges-mandarines. Le lycopène est le caroténoïde non pro-vitaminique majoritaire responsable de la couleur rosée des pomes (*Citrus paradisi*).

En effet, dans la littérature, les nombreuses propriétés biologiques des agrumes sont en grande partie attribuées à la vitamine C et aux flavonoïdes. Moins de données sont disponibles sur la  $\beta$ -cryptoxanthine, caroténoïde principalement apporté par les agrumes en Europe.

### Les flavanones des agrumes : études chez l'homme

Récemment, une méta-analyse d'études prospectives portant sur l'influence de la consommation de fruits sur le risque cardiovasculaire et le risque de cancer a rapporté une relation inverse entre la consommation d'agrumes et le risque d'accidents cardiovasculaires (AVC) et de maladies coronariennes. Ces études ont analysé des paramètres nutritionnels sur une cohorte importante de sujets et les comparé, au terme de l'étude, avec l'apparition ou la non-apparition de la pathologie chez les sujets (Aune et al., 2017). Certains facteurs de risque comme la cholestérolémie, la pression artérielle, la fonction endothéliale, plaquettaire et la sensibilité à l'insuline ont également été mesurés. Une autre méta-analyse sur des essais cliniques randomisés de 233 participants ayant consommé des pomes, fruits, jus ou concentrés a révélé un effet significatif sur la pression artérielle, composante impactant la santé cardiovasculaire (Onakpoya et al. 2017).

Les effets bénéfiques des agrumes étant souvent attribués aux flavanones, d'autres études moins nombreuses ont rapporté un lien entre la consommation de flavanones et la moindre incidence des maladies cardiovasculaires. D'après les données de trois études prospectives sur de larges cohortes européennes ou américaines, des réductions de 15 et 20 % du risque de développer un Accident Vasculaire Cérébral (AVC) pour des apports élevés en flavanones ont été rapportés (Morand, 2014). Une étude d'intervention plus pertinente car contrôlée et randomisée a pu mettre en évidence une baisse de pression artérielle chez des sujets ayant consommé 292 mg d'héspéridine par jour pendant 4 semaines. Ce résultat a été également obtenu avec la consommation de 500 ml de jus d'orange (équivalent en héspéridine) par les mêmes sujets (Morand et al., 2011).

## **Les flavanones des agrumes : métabolisme et mécanismes**

L'absorption des flavanones glucosides n'est pas possible au niveau intestinal. Seules les formes aglycone peuvent être absorbées et nécessite une hydrolyse des liaisons glucidiques par le microbiote intestinal. Seules les formes aglycone peuvent être absorbées par l'intestin ou le foie. Elles subissent des métabolisations qui génèrent des formes glucuronidées, méthylées ou sulphatées. C'est pour cela que les mécanismes d'action concernent souvent les métabolites circulants et sont donc indirects par rapport à la molécule ingérée en particulier pour une action anti-oxydante. Des études in vitro montrent que les flavonoïdes peuvent agir en modulant l'expression de certains gènes ou la signalisation cellulaire en interagissant via des récepteurs membranaires (Amiot, 2012).

Les effets observés dans les études mentionnées sur l'hespéridine sont associés à des modifications de l'expression de gènes impliqués dans le dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire et dans l'athérosclérose (Chanet et al., 2012 ; Milenkovic et al., 2011). Une étude similaire d'intervention avec 500 mg d'hespéridine quotidienne a montré que le traitement sur trois semaines permettait d'améliorer la fonction endothéliale et de réduire les marqueurs de l'inflammation (Rizza et al., 2011). Ces études ont mis en évidence le rôle direct de certaines flavanones, en particulier l'hespéridine, dans les effets bénéfiques des agrumes pour la protection vasculaire. D'après Morand et Milenkovic (2014), il est nécessaire que davantage d'essais cliniques d'intervention soient mis en œuvre pour démontrer les associations entre consommation de flavanones et la faible incidence des maladies cardiovasculaires.

## **Les caroténoïdes des agrumes : études chez l'homme**

Il ressort de la bibliographie récente que la  $\beta$ -cryptoxanthine est un marqueur de la consommation d'agrumes, en particulier de la mandarine. Une série de travaux épidémiologiques menés par des équipes japonaises (Mikkabi Studies) a mis en évidence les taux plasmatiques élevés en  $\beta$ -cryptoxanthine, après consommation de mandarines satsuma (Citrus unshiu MARC.), agrume très prisé au Japon. Contrairement aux flavonoïdes, les caroténoïdes sont retrouvés dans la circulation sanguine et les tissus humains. Les résultats de l'analyse de ces cohortes Mikkabi ont montré une association inverse entre les taux plasmatiques de  $\beta$ -cryptoxanthine et le risque d'athérosclérose, d'insulino-résistance, la densité osseuse et le stress oxydatif (Sugiura, 2015). La mesure de la rigidité artérielle a fait partie de l'évaluation de l'athérosclérose dans une étude conduite avec 635 participants ayant consommé 3 à 4 mandarines par jour. Cette étude a démontré que les teneurs plasmatiques en  $\beta$ -cryptoxanthine et  $\beta$ -carotène des mandarines étaient associés à un plus faible risque de rigidité artérielle (Nakamura et al., 2016).

Une étude de cohorte longitudinale, c'est-à-dire qui suit l'évolution de participants (910 sujets) sur 10 ans, a montré qu'une diète riche en  $\beta$ -cryptoxanthine et en  $\alpha$ -carotène pouvait aider à prévenir le développement du diabète de type 2 (Sugiura et al., 2015). Enfin, chez des femmes post ménopausées, la combinaison d'un apport diététique en  $\beta$ -cryptoxanthine et vitamine C a été mise en évidence dans la prévention de l'ostéoporose, suggérant une synergie de ces micronutriments (Sugiura et al., 2016).

Très peu d'études ont étudié la réduction du risque de certains cancers mais ces quelques études d'intervention indiquent que la  $\beta$ -cryptoxanthine aurait un rôle protecteur contre le cancer du poumon (Burri, La Frano et Zhu, 2016). Globalement, la majorité des études chez l'homme mettent en avant le rôle de la  $\beta$ -cryptoxanthine dans la régulation de la physiologie osseuse. La  $\beta$ -cryptoxanthine aurait un effet anabolique unique sur la calcification des os, effet non observé pour les autres caroténoïdes (Yamaguchi, 2012).

## **Les caroténoïdes des agrumes : métabolisme et mécanismes**

Les caroténoïdes étant liposolubles, leur absorption et leur métabolisme sont étroitement liés à celui des lipides. Les étapes clés des processus de digestion et absorption sont l'extraction de la matrice alimentaire et l'incorporation dans des micelles mixtes, forme absorbable par l'entérocyte, l'absorption intestinale et le transfert vers les chylomicrons, et enfin le transport jusqu'aux organes cibles.

Les possibles mécanismes impliqués dans l'effet protecteur cardiovasculaire seraient liés à la capacité antioxydante de la molécule qui protégerait de l'oxydation des HDL (Nakamura et al., 2016). La  $\beta$ -cryptoxanthine pourrait également être impliquée via des mécanismes impliquant le système immunitaire (lymphocytes CD4+ et les niveaux d'immunoglobulines) (Ghodratizadeh et al., 2014). Pour ce qui concerne l'effet préventif de la  $\beta$ -cryptoxanthine dans la perte osseuse des maladies telles que l'ostéoporose, il semblerait que son action puisse être liée à une stimulation de l'expression des gènes codant pour des protéines impliquées dans la formation osseuse et la minéralisation des ostéoblastes (Burri, La Frano et Zhu, 2016). L'administration de  $\beta$ -cryptoxanthine chez les rats augmente les teneurs en calcium des tissus osseux ainsi que l'activité de la phosphatase alcaline (enzyme participant à la minéralisation osseuse) (Yamaguchi, 2012).

## **Les phytomicronutriments de la tomate**

### **Le lycopène de la tomate : études chez l'homme**

Présent dans les tomates mais aussi le pomelo rose, la papaye et la pastèque, ce pigment responsable de la couleur rouge de ces fruits et légumes a été particulièrement étudié dans la tomate et ses produits dérivés qui sont la principale source de lycopène dans l'alimentation en Europe et aux USA (Story, Kopec, Schwartz et Harris, 2010). Dans les années 2000, de nombreuses études épidémiologiques ont suggéré que le lycopène pourrait jouer un rôle dans la prévention des maladies cardiovasculaires et cancers (en particulier le cancer de la prostate).

Malgré ces débuts prometteurs, des études controversées ont fait leur apparition dès 2006. Dans une étude menée sur 29000 sujets, aucune association n'a été observée entre la consommation de tomates et produits à base de tomates/lycopène et le risque de cancer de la prostate (Kirsh et al., 2006). En 2013, une revue de méta-analyse sur 17 études incluant 11 études de cohortes et 6 études cas-témoins conclut que la tomate joue un rôle très modeste dans la prévention du cancer de la prostate (Chen, Song et Zhang, 2013). Les mêmes auteurs expliquent que les teneurs de la tomate et produits contenant du lycopène ou encore suppléments sont très hétérogènes entre les études ren-



nant l'interprétation des résultats difficile. Ainsi les preuves sont actuellement insuffisantes pour clarifier le rôle du lycopène de la tomate dans la prévention du cancer de la prostate. D'un autre côté, le même type de méta-analyse a été conduite sur 1189 publications mettant en évidence le développement de stratégies incluant le lycopène de la tomate pour combattre les maladies cardiovasculaires (Cheng et al., 2017). Un effet positif de la consommation de produits à base de tomates ou suppléments de lycopène serait observé sur les lipides sanguins, la pression artérielle et la fonction endothéliale.

### **Le lycopène de la tomate : métabolisme et mécanismes**

Le lycopène est le caroténoïde biodisponible le plus présent dans le plasma humain. Il est à noter que 50 % de la totalité du lycopène est constitué par l'isomère *cis* (majoritairement le 5-*cis*) (Stahl, Schwarz, Sundquist, & Sies, 1992). La concentration d'isomère *cis* dans le corps humain ne provient pas de l'alimentation mais sont issus de mécanismes *in vivo* s'appliquant lors de son absorption intestinale (Richelle et al., 2012). Par ailleurs, les traitements thermiques en milieu huileux facilitent l'extraction du lycopène, depuis la matrice vers la phase lipidique (Arranz et al., 2015). Dans le cas du lycopène, ces procédés technologiques sont en fait des étapes de valeur ajoutée au produit puisque le lycopène devient plus disponible à la suite de traitements thermiques. Le lycopène comme d'autres caroténoïdes ou comme la vitamine E font partie des microconstituants qui participent aux défenses de l'organisme contre les espèces réactives oxygénées produites par l'organisme lors d'un stress oxydant. Un mécanisme possible de leur action est le piégeage des radicaux libres et de l'oxygène singulet. Par cette propriété, le lycopène jouerait un rôle de protection contre les cancers et les maladies cardiovasculaires. Le lycopène, tout comme la vitamine E, est un anti-oxydant présent dans les compartiments lipidiques comme les lipoprotéines. A cet égard, ils contribuent également à la protection de ces particules contre la peroxydation lipidique et ainsi à la réduction du risque cardio-vasculaire (Holzapfel et al., 2013).

Outre ses activités anti-oxydantes, le lycopène pourrait assurer un rôle protecteur contre le cancer par son action sur la signalisation cellulaire (hormones, facteur de croissance), sur les mécanismes de régulation et de progression du cycle cellulaire, sur la différenciation cellulaire et l'apoptose (Marti, Rosello et Cebolla-Cornejo, 2016). Par son action, notamment, sur les jonctions intercellulaires (gap junctions), une perturbation de ce contrôle laisse des cellules initiées s'engager sur la voie tumorale. Les communications par gap-jonctions sont déficientes lors de cancer chez l'homme et leur restauration ou leur régulation est associée à une diminution de la prolifération des cellules tumorales. En régulant l'expression de gènes, le lycopène améliore ainsi les communications intercellulaires directes par gap-jonctions. Un autre mécanisme de prévention des cancers pourrait s'expliquer par l'action directe ou indirecte du lycopène en tant que modulateurs de l'immunité. Son action pourrait s'exercer sur le système immunitaire spécifique (lymphocytes) ou non spécifique (polynucléaires neutrophiles). Enfin, le lycopène aurait une action sur les enzymes impliquées dans la cancérogenèse (Holzapfel et al. 2013).

Comme précisé dans les paragraphes précédents, les aliments issus de la biodiversité végétale sont porteurs

d'effets santé basés sur leurs apports en macronutriments (apports caloriques, apports de composés de structure, ...) et micronutriments (co-facteurs métaboliques et enzymatiques, ...). L'ensemble constitue les apports nutritionnels alimentaires indispensables pour la préservation de la santé. Schématiquement ces aliments présentent un double intérêt : (1) leur teneur en calories et (2) leur teneur en micronutriments (Burchi, Fanzo et Frison, 2011 ; IFPRI, 2016). Dans un contexte global d'augmentation des besoins alimentaires mondiaux sur la base de ressources naturelles limitées, en dépit des améliorations significatives de la capacité de production agricole, il devient rationnel de considérer l'optimisation potentielle de la qualité nutritionnelle des agroaliments. Cette optimisation doit prendre en compte la composition en nutriments, leur bioaccessibilité, leur biodisponibilité, leurs effets santé qui constituent autant de paramètres de rétroaction non seulement sur le pilotage des procédés de transformation éventuels mais également, potentiellement en amont sur le pilotage des pratiques agronomiques. Cette notion que nous qualifierons de « bio-guidage » est un concept développé au sein de l'UMR 95 Qualisud. Il s'agit de positionner la perspective nutrition-santé au cœur de la redéfinition du concept de système agroalimentaire pour induire un changement de paradigme ayant pour objectif de contribuer à la nécessaire évolution des modèles actuels dont les limites sont désormais reconnues (Rastoin, Ghersi et De Schutter, 2010 ; Burchi, Fanzo et Frison, 2011 ; Esnouf, Russel et Bricas, 2011a, 2011b ; De Valenca et Bake, 2016).

### **Systèmes agroalimentaires et nutrition-santé**

Il apparaît opportun d'évoluer vers un concept intégratif des systèmes agroalimentaires non plus focalisé sur la « sécurité alimentaire » quantitative synonyme de production de masse mais plus orienté vers une « sécurité nutritionnelle » qualitative synonyme de nutrition-santé. Cette démarche contribuerait à tenir compte du fait que l'augmentation des rendements de production aux champs atteint ses limites pour certaines cultures telles que les céréales (Garnett et Godfray, 2012). Ainsi l'émergence naturelle du concept de « densité nutritionnelle » des agroaliments prend tout son sens. Il renoue donc avec le réel objectif initial de tout système agroalimentaire qui est de permettre la nutrition des populations et consécutivement leur maintien en bonne santé – également contribuant au bien être des individus et des populations – ce qui est le rôle fondamental de l'alimentation ; ceci en considérant que la qualité sanitaire des aliments est déjà de mieux en mieux maîtrisée. La notion de densité nutritionnelle est ici à prendre au sens large du terme. En effet, il est opportun d'y inclure les notions : (1) d'apports adéquats en macro- et micro-nutriments (calories sans excès, co-facteurs, ...), (2) de leurs bioaccessibilité et biodisponibilité (effets matrices sur ces paramètres), et (3) de rapport bénéfice/risque (effets santé positifs et négatifs) (De Valenca et Bake, 2016). Celles-ci peuvent être anticipées depuis les pratiques agronomiques et les procédés de transformation éventuels. En ce sens, cela amène à se poser la question de l'écoconception intégrative de nouveaux systèmes agroalimentaires selon une démarche holistique nécessitant le développement de nouvelles modélisations des systèmes réels devant faire l'objet d'adaptations ou de reformulations.

L'intérêt des modèles consiste à rendre possible l'optimisation globale de la gestion des ressources agroalimentaires dans un système donné et modélisable. Ils permettent d'évaluer par anticipation les évolutions spontanées potentielles ainsi que les conséquences des choix possibles dans le cadre du contexte au moment de la prise de décision. Cette démarche fait appel à la combinaison des approches linéaires et non linéaires pour rendre compte de l'évolutivité du système dans le temps, sur la base d'une définition correcte des limites du dit système, des intrants et extrants, des éléments de structure ainsi que des interrelations et des conditions initiales (Esnouf, Russel et Bricas, 2011a, 2011b ; Earles et Halog, 2011).

Dans cette perspective, il est important de rappeler les bases conceptuelles des systèmes agroalimentaires. Un système agroalimentaire est défini comme « *la manière dont les hommes s'organisent dans l'espace et dans le temps, pour obtenir et consommer leur nourriture* » (Malassis, 1994).

Un système agroalimentaire est donc constitué d'un ensemble d'éléments interdépendants en interactions et en évolution dynamique permanente dont la somme des propriétés est supérieure à la somme des propriétés individuelles des éléments le constituant. Ce concept est basé sur une vision systémique, holistique, ayant pour objectif d'intégrer l'ensemble des variables susceptibles de permettre une vision globale multicritère et multidimensionnelle des possibilités de réponse aux besoins nutritionnels de populations à différentes échelles (Burchi, Fanzo et Frison, 2011). L'ensemble du système est placé dans un environnement influençant son comportement. Les influences sont de natures écologiques, socio-économiques et politiques aux différentes strates du système considéré. En ce sens, la notion de système agroalimentaire dépasse la notion de filière (et d'itinéraires techniques associés). Le concept de filière peut être considéré comme un sous-système dont l'environnement est plus restreint que celui du système agroalimentaire dans lequel elle peut être intégrée. Une filière tend à répondre à un besoin ou marché plus spécifique, moins diversifié, qu'un système agroalimentaire. La structure d'une filière est en ce sens plus « linéaire ». Cette dernière représente plus les différentes interventions opérant sur un flux de matière spécifique parfois éloignées de la complexité potentielle : (1) de certains aliments, (2) des moyens et structures mises en œuvre, socialement, pour l'approvisionnement alimentaire de populations, mais aussi (3) des interactions avec d'autres systèmes complexes connexes et interdépendants (économiques, financiers, sociétaux, énergétiques, hydrologiques, écologiques, santé, ...) voire hiérarchisés en systèmes et sous-systèmes en fonction des limites notamment définies par le modélisateur (Esnouf, Russel et Bricas, 2011a, 2011b ; Branger, Richer et Roustel, 2007 ; Malassis, 1994 ; Goodman, 1997).

A l'échelle mondiale, les systèmes agroalimentaires peuvent être, très schématiquement, classés en deux types de modèles : (1) le modèle conventionnel et (2) le modèle alternatif. Cette classification, bien que peu représentative de la diversité réelle des systèmes agroalimentaires, notamment dans les régions de France, permet d'évoquer le positionnement réciproque des deux grandes tendances actuelles au niveau global. Le modèle conventionnel de système agroalimentaire est le modèle agro-industriel de production de masse. Il repose sur une approche de : globalisation des industries agroalimentaires, concentration autour de

grandes entreprises, maîtrise de l'environnement par la combinaison de moyens scientifiques, technologiques et financiers dans une perspective de profit au dépend de la biodiversité et de la résilience à long terme. Le modèle alternatif des systèmes agroalimentaires propose une vision différente du modèle conventionnel en ce sens qu'il vise à développer un changement de paradigme de la production agroalimentaire. Il repose sur une approche de : déconcentration régionale de la production, valorisation du savoir-faire agricole en symbiose avec la nature et la biodiversité végétale, recherche d'équilibre entre la production en réponse à la demande nutritionnelle en hausse, la préservation des ressources naturelles, la rentabilité financière et la résilience des filières. Qu'un système agroalimentaire soit bâti sur le modèle conventionnel ou alternatif, il est à considérer, de manière générale, comme un ensemble complexe d'éléments de structure et d'interrelations ne se limitant pas seulement à la finalité principale d'approvisionnement en aliments des individus. Il inclue notamment la production agricole (agronomie), les traitements pré- et post-récolte, la conservation, la transformation, les activités de transport et de distribution ainsi que la consommation associée au bien-être et à la santé.

Le développement de modèles représentant la réalité implique la nécessité d'une approche intégrative et multicritère dans l'exploitation des données accumulées disponibles au même titre que dans la poursuite de la recherche et de la découverte de nouvelles données. Cette approche permettrait notamment d'identifier, de caractériser et de prendre en compte les variables critiques pour l'écoconception de modèles prédictifs de systèmes agroalimentaires dédiés à la nutrition santé en tant qu'objectif final. La modélisation non linéaire amène à la compréhension des interrelations entre les éléments de structure du système à différentes échelles de temps, d'espace et de volumes simultanément. Ce type de modélisation permet d'étudier les évolutions possibles du système en tenant compte du fait que les variations de ses variables dépendent – de manière non additive et non proportionnelle – de l'influence des variations combinées de plusieurs autres variables dans différents secteurs du système ; obéissant ainsi au principe de non-superposition voire aux principes du chaos (sens mathématique du terme). Elle permet aussi de mieux identifier, grâce aux nouvelles et anciennes données acquises, quelles sont les variables d'état et de flux des systèmes qui sont essentielles à rendre la modélisation cohérente avec les réponses du système réel modélisé. Il deviendrait alors envisageable de faire des choix opérationnels en adéquation avec les objectifs visés lors de la conception du système agroalimentaire. Cette évolution requiert la perméabilité des frontières interdisciplinaires notamment entre les sciences de l'agronomie, du génie des procédés, de la nutrition-santé ainsi que des disciplines connexes. Elle permet également le développement d'une compréhension mutuelle et réciproque des problématiques scientifiques respectives en vue de développer cette action de recherche de solutions communes.

Lors de cet effort de conception des systèmes agroalimentaires, quelle que soit leur typologie, il semble opportun, dans le cadre du développement durable mais aussi de la résilience de ces systèmes, de préserver la cohabitation d'une pluralité de sous-systèmes typologiquement différents et interdépendants, voire partiellement hybrides. Cette cohabitation est la garante d'une plasticité structurelle

et d'une adaptabilité fonctionnelle de nature à favoriser la résilience du ou des systèmes considérés. La raison est à trouver dans les différences de répercussion des modifications de l'environnement sur les réponses dynamiques des systèmes qui doivent alors être considérés de manière globale. En effet toute influence perturbative modifiant l'équilibre dynamique du système, est de nature à permettre l'identification des variables porteuses de la résilience et ceci au-delà de la simple préoccupation de la masse de production, en réponse à un accroissement des besoins alimentaires. Cette dernière vision analytique réductionniste doit être dépassée au profit d'une réflexion appréhendant la complexité des systèmes agro-alimentaires non comme un obstacle mais comme une opportunité pour le développement de modèles prédictifs pour le développement de systèmes pérennes au profit de la sécurité alimentaire et nutritionnelle (De Schutter, 2008 ; Rastoin, Gherzi, De Schutter, 2010 ; Fournier et Touzard, 2014). Cette approche pluridisciplinaire est un prérequis pour gérer les défis alimentaires à venir et garantir, par une connaissance scientifique dépourvue d'*a priori* non testés, des prises de décision sources de solutions et non de difficultés ultérieures. Un des éléments importants, par exemple, est la nécessité de définir les zones d'équilibres ainsi que les limites de rupture d'équilibre des biomes, donc des systèmes agroalimentaires, en réponse aux évolutions dynamiques, et pas seulement analytiques, de la pression anthropique exercée au travers de ces mêmes systèmes agroalimentaires. Cette interdépendance dans la coévolution de ces deux systèmes est à prendre en compte pour réconcilier les intérêts environnementaux et alimentaires humains (Deverre et Lamine, 2010 ; Deverre, 2011 ; Dubuisson-Quellier, Lamine et Le Velly, 2011 ; Bui, 2016). Ce type de phénomène est également valable entre les sous-systèmes interdépendants et évolutifs (Esnouf, Russel et Bricas, 2011a, 2011b ; Fournier et Touzard, 2014). En effet, ces processus d'évolution spontanée ou orientée sont générateurs d'innovations adaptatives susceptibles de conduire à l'émergence de nouveaux modèles de systèmes agroalimentaires en réponse notamment à la demande agroalimentaire croissante avec nécessité de réduction de l'empreinte écologique. Ces considérations amènent nécessairement à la question de l'adaptation de la gouvernance et des politiques agroalimentaires. Une évolution de ces politiques, basée sur un changement du mode de raisonnement orienté par les modèles systémiques, pourrait contribuer à ne pas considérer l'augmentation de la demande et la réduction des impacts écologiques comme des objectifs antagonistes nécessairement irréconciliables (Dobermann et Nelson, 2013). Il est d'ailleurs accepté que les systèmes agroalimentaires sont en capacité potentielle de fournir une alimentation optimale pour la santé tant par les apports micronutritionnels que par une charge calorique suffisante non excessive. Sur ces bases, la gouvernance institutionnelle des politiques agroalimentaires, au travers d'une approche systémique orientée vers un objectif de nutrition-santé par le concept de densité nutritionnelle, pourrait être en mesure de corriger les systèmes agroalimentaires dysfonctionnels générateurs de difficultés à court, moyen ou long terme. La possibilité d'un changement de paradigme repose par exemple sur une meilleure valorisation des connaissances (agronomiques, d'itinéraires techniques, de transformation, de consommation, de nutrition-santé) dans une perspective systémique avec comme point d'ancrage la densité nutri-

tionnelle. Par exemple, l'utilisation du paramètre « charge calorique » comme point de référence principal constitue un concept potentiellement erroné qui conduit à une diminution des apports en certains nutriments, essentiels pour la santé, dans les produits agroalimentaires transformés ou non transformés (Welch, Graham et Cakmak, 2014). Également le changement de politique agroalimentaire pourrait garantir qu'une typologie spécifique de système agroalimentaire ne se substitue pas à toutes les autres afin de garantir une pluralité typologique source de résilience adaptative. Pour faire un parallèle entre les systèmes agroalimentaires et la santé humaine : de même que la diversité alimentaire et nutritionnelle est nécessaire pour le maintien de la santé, la diversité typologique des systèmes et sous-systèmes agroalimentaires est nécessaire pour le maintien de la sécurité alimentaire nutritionnelle.

En effet, diversifier l'alimentation humaine permet de varier les apports en nutriments ainsi que leur biodisponibilité et leur action biologique en fonction des matrices consommées. Ainsi, les apports en énergie et nutriments essentiels sont assurés, garantissant l'homéostasie du système « corps humain », donc sa santé (Davis et Saltos, 1999). De la même façon, la diversité typologique des systèmes agroalimentaires, tant par leur structure/fonctionnement, que par le type de produits générés, permet de varier les modalités de contribution à l'approvisionnement alimentaire global. Ainsi les apports de chaque type de système agroalimentaire, au travers de leurs productions que par leur organisation, sont susceptibles de contribuer à une forme d'équilibre potentiellement résilient à la base de la sécurité alimentaire nutritionnelle (De Schutter, 2008 ; Rastoin, Gherzi, De Schutter, 2010 ; Fournier et Touzard, 2014).

## Conclusion

Comme pour tous les autres systèmes conçus par les humains ou issus de leur environnement naturel, les systèmes agroalimentaires sont désormais d'une complexité croissante. Leur conception et leur pilotage requièrent donc une approche systémique et scientifique adaptée pour une gestion à long terme en évitant les écueils des raisonnements analytiques à court terme. À défaut d'engager cette évolution, le mouvement inertiel actuel des systèmes agroalimentaires est susceptible de générer des instabilités systémiques similaires à celles observées dans les systèmes sociaux, économiques, financiers, et environnementaux. La possible résolution de la question agroalimentaire nutritionnelle nécessitera la convergence de disciplines scientifiques telles que l'agronomie, le génie des procédés, la nutrition-santé mais aussi l'écologie, la sociologie et les sciences économiques. Il s'agit de développer des outils d'aide à la décision systémiques reposant sur des données scientifiques objectives ayant pour finalité de concevoir une production agro-nutrition-santé rationnelle (« Agronutrition-health rational production design »). Dans ce cadre, le concept de densité nutritionnelle constitue un moyen d'atteindre la sécurité alimentaire nutritionnelle. En effet, le bioguidage aiderait à concevoir des pratiques agricoles et des procédés de transformation dont le point focal serait la qualité nutrition-santé des produits. Cela pourrait contribuer à la conception de systèmes agroalimentaires centrés sur le niveau de bénéfice nutritionnel, et plus particulièrement de densité nutritionnelle. Ces systèmes seraient donc susceptibles

d'apporter, à volume de production constant, des apports nutritionnels plus élevés donc suffisants pour garantir le maintien en bonne santé des populations ; par des rations alimentaires moyennes individuelles moindres. La pression exercée sur l'environnement pourrait en être significativement limitée. Cette évolution contribuerait à des apports en calories et micronutriments supérieurs par unité de surface de production et/ou par unité de masse de produit transformé.

Cette approche centrée sur les résultats à obtenir pour les populations et l'environnement (« Human & ecology centered outcomes ») permettrait de développer une conscience commune des enjeux au niveau des : « policy makers », des acteurs du secteur agroalimentaire ainsi que des consommateurs.

La démonstration de la pertinence d'une telle démarche devra s'appuyer sur des indicateurs objectifs afin de démontrer sa « cost effectiveness » tant sociétale que financière, écologique et alimentaire.

## Références bibliographiques

Amiot-Carlin, M.J., 2014. Les phytomicronutriments : tour d'horizon et difficultés rencontrées pour établir des ANC. Liens avec la réglementation des allégations santé. *Innovations Agronomiques*, 42 , 1-9.

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

Arranz, S., Martínez-Huélamo, M., Vallverdu-Queralt, A., Valderas-Martinez, P., Illán, M., Sacanella, E., Escribano, E., Estruch, R., Lamuela-Raventos, R. M., 2015. Influence of olive oil on carotenoid absorption from tomato juice and effects on postprandial lipemia. *Food chemistry*, 168, 203-210.

Aune, D., Giovannucci, E., Boffetta, P., Fadnes, L. T., Keum, N., Norat, T., Greenwood, D. C., Riboli, E., Vatten, L. J., Tonstad, S., 2017. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Epidemiology*, Février 22. doi: 10.1093/ije/dyw319.

Bohn, T., McDougall, G. J., Alegria, A., Alminger, M., Arrighoni, E., Aura, A. M., Brito, C., Cilla, A., El, S. N., Karakaya, S., Martínez-Cuesta, M. C., & Santos, C. N., 2015. Mind the gap-deficits in our knowledge of aspects impacting the bioavailability of phytochemicals and their metabolites a position paper focusing on carotenoids and polyphenols. *Molecular Nutrition & Food Research*, 59(7), 1307-1323.

Branger, A., Richer, M.M., Roustel, S., 2007. Alimentation et processus technologiques. Eds Educagri, Dijon 293 p.

Bui, S., Cardona, A., Lamine, C., Cerf, M., 2016. Sustainability transitions : insights on processes of niche-regime interaction and regime reconfiguration in agri-food systems. *Journal of Rural Studies*, 48:92-103.

Burchi, F., Fanzo, J., Frison, E., 2011. The role of food and nutrition system approaches in tackling hidden hunger. *International Journal of Research on Public Health*, 8: 358-373.

Burri, B. J., La Frano, M. R., & Zhu, C., 2016. Absorption, metabolism, and functions of beta-cryptoxanthin. *Nutrition Review*, 74(2), 69-82.

Chanet, A., Milenkovic, D., Deval, C., Potier, M., Constans, J., Mazur, A., Bennetau-Pelissero, C., Morand, C., & Berard, A. M., 2012. Naringin, the major grapefruit flavonoid, specifically affects atherosclerosis development in diet-induced hypercholesterolemia in mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(5), 469-477.

Chen, J., Song, Y., & Zhang, L., 2013. Lycopene/tomato consumption and the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Journal of Nutritional Sciences and Vitaminology (Tokyo)*, 59(3), 213-223.

Cheng, H. M., Koutsidis, G., Lodge, J. K., Ashor, A., Siervo, M., & Lara, J., 2017. Tomato and lycopene supplementation and cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 257, 100-108.

Davis, C., Saltos, E., 1999. Dietary Recommendations and How They Have Changed Over Time. America's Eating Habits: Changes and Consequences. Agriculture Information Bulletin No. 750. USDA, ERA; 1999.

De Schutter, O., 2008. Building resilience: a human rights framework for world food and nutrition security. *Geneve: Human Rights Council*, 43 p.

De Valenca, A.W., Bake, A., 2016. Agronomic biofortification for improving harvest, human health and environment. *Food & business knowledge platform*, 24 p.

Deverre, C., Lamine, C., 2010. Les systèmes agroalimentaires alternatifs. Une revue de travaux anglophones en sciences sociales. *Économie Rurale* 57-73.

Deverre, C., 2011. Agricultures alternatives et transformation des systèmes agroalimentaires, *Pour* 2011/5 (N°212), p 39-50. DOI 10.3917/pour.212.0039 à l'adresse : <http://www.cairn.info/revue-pour-2011-5-page-39.htm>.

Dobermann, A., Nelson, R., 2013. Solutions for sustainable agriculture and food systems. *Sustainable development solutions network (United Nations)*, 108 p.

Dubuisson-Quellier, S., Lamine, C., Le Velly, R., 2011. Citizenship and consumption: Mobilisation in alternative food systems in France. *Sociol. Rural.* 51, 304-323.

Earles, J., Halog, A., 2011. Consequential life cycle assessment: a review. *The International Journal of Life Cycle Assessment*, 16 (5): 445-453.

Esnouf, C., Russel, M. et Bricas, N. (Coords), 2011a. DuALIne - durabilité de l'alimentation face à de nouveaux enjeux. Questions à la recherche. *Rapport Intra-Cirad (France)*, 236 p.

Esnouf, C., Russel, M. et Bricas, N. (Coords.), 2011b. Pour une alimentation durable. Réflexion stratégique DuALIne, Paris, Eds Quae, 288 p.

Fournier, F., Touzard, J.M., 2014. La complexité des systèmes alimentaires : un atout pour la sécurité alimentaire ? *Vertigo*, 14(1) : 1-19.

Garnett T and Godfray C (2012). *Sustainable intensification in agriculture. Navigating a course through competing food system priorities*, Food Climate Research Network and the Oxford Martin Programme on the Future of Food, University of Oxford, UK.

Goodman, D., 1997. World-scale processes and agro-food



systems: critique and research needs. *Review of International Political Economy*, 4 (4): 663-687.

Ghodratizadeh, S., Kanbak, G., Beyramzadeh, M., Dikmen, Z. G., Memarzadeh, S., & Habibian, R., 2014. Effect of carotenoid beta-cryptoxanthin on cellular and humoral immune response in rabbit. *Veterinary Research Communication*, 38(1), 59-62.

Holzappel, N. P., Holzappel, B. M., Champ, S., Feldthusen, J., Clements, J., & Huttmacher, D. W. (2013). The potential role of lycopene for the prevention and therapy of prostate cancer: from molecular mechanisms to clinical evidence. *Int J Mol Sci*, 14(7), 14620-14646.

International Food Policy Research Institute (IFPRI). 2016. 2016 Global Food Policy Report. Washington, DC: International Food Policy Research Institute. 153 p.

Kirsh, V. A., Mayne, S. T., Peters, U., Chatterjee, N., Leitzmann, M. F., Dixon, L. B., Urban, D. A., Crawford, E. D., Hayes, R. B., 2006. A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 15(1), 92-98.

Lamine, C., Renting, H., Rossi, A., Wiskerke, J.H., Brunori, G., 2012. Agri-food systems and territorial development: innovations, new dynamics and changing governance mechanisms, in: *Farming Systems Research into the 21st Century: The New Dynamic*. Springer, pp. 229-256.

Malassis L., (1994), *Nourrir les Hommes*, Paris, Eds. Dominos-Flammarion.

Marti, R., Rosello, S., & Cebolla-Cornejo, J. (2016). Tomato as a Source of Carotenoids and Polyphenols Targeted to Cancer Prevention. *Cancers (Basel)*, 8(6).

Milenkovic, D., Deval, C., Dubray, C., Mazur, A., & Morand, C., 2011. Hesperidin displays relevant role in the nutrigenomic effect of orange juice on blood leukocytes in human volunteers: a randomized controlled cross-over study. *PLoS One*, 6(11), e26669.

Morand, C., Dubray, C., Milenkovic, D., Lioger, D., Martin, J. F., Scalbert, A., & Mazur, A., 2011. Hesperidin contributes to the vascular protective effects of orange juice: a randomized crossover study in healthy volunteers. *American Journal of Clinical Nutrition*, 93(1), 73-80.

Morand, C., 2014. Intérêt des aliments riches en flavonoïdes pour le maintien de la santé cardio-métabolique. *Médecine des maladies métaboliques*, 8, 477-482.

Morand, C., Milenkovic, D., 2014. Polyphénols et santé vasculaire : mise en évidence du rôle direct des polyphénols dans les effets bénéfiques des agrumes dans la protection vasculaire. *Innovations Agronomiques*, 42, 47-62

Nakamura, M., Sugiura, M., Ogawa, K., Ikoma, Y., Yano, M., 2016. Serum beta-cryptoxanthin and beta-carotene derived from Satsuma mandarin and brachial-ankle pulse wave velocity: The Mikkabi cohort study. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 26(9), 808-814.

Onakpoya, I., O'Sullivan, J., Heneghan, C., Thompson, M., 2017. The effect of grapefruits (*Citrus paradisi*) on body weight and cardiovascular risk factors: A systematic review

and meta-analysis of randomized clinical trials. *Critical Reviews in Food Sciences and Nutrition*, 57(3), 602-612.

Rastoin, J.L., Ghersi, G., De Schutter, O., 2010. Le système alimentaire mondial : concepts et méthodes, analyses et dynamiques. Versailles: Editions Quae (*Synthèses INRA*), 565 p.

Richelle, M., Lambelet, P., Rytz, A., Tavazzi, I., Mermoud, A. F., Juhel, C., Borel, P., & Bortlik, K., 2012. The proportion of lycopene isomers in human plasma is modulated by lycopene isomer profile in the meal but not by lycopene preparation. *British Journal of Nutrition*, 107(10), 1482-1488.

Rizza, S., Muniyappa, R., Iantorno, M., Kim, J. A., Chen, H., Pullikotil, P., Senese, N., Tesauro, M., Lauro, D., Cardillo, C., & Quon, M. J., 2011. Citrus polyphenol hesperidin stimulates production of nitric oxide in endothelial cells while improving endothelial function and reducing inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(5), E782-792.

Stahl, W., Schwarz, W., Sundquist, A. R., Sies, H., 1992. Cis-trans isomers of lycopene and beta-carotene in human serum and tissues. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 294(1), 173-177.

Story, E. N., Kopec, R. E., Schwartz, S. J., Harris, G. K., 2010. An update on the health effects of tomato lycopene. *Annual Review of Food Science and Technology*, 1, 189-210.

Sugiura, M., 2015. Beta-Cryptoxanthin and the risk for lifestyle-related disease: findings from recent nutritional epidemiologic studies. *Yakugaku Zasshi*, 135(1), 67-76.

Sugiura, M., Nakamura, M., Ogawa, K., Ikoma, Y., Yano, M., 2015. High-serum carotenoids associated with lower risk for developing type 2 diabetes among Japanese subjects: Mikkabi cohort study. *BMJ Open Diabetes Research Care*, 3(1), e000147.

Sugiura, M., Nakamura, M., Ogawa, K., Ikoma, Y., Yano, M., 2016. High Vitamin C Intake with High Serum beta-Cryptoxanthin Associated with Lower Risk for Osteoporosis in Post-Menopausal Japanese Female Subjects: Mikkabi Cohort Study. *Journal of Nutrition Science and Vitaminology (Tokyo)*, 62(3), 185-191.

Welch, R. M., Graham, R. D., Cakmak, I., 2014. Linking Agricultural Production Practices to Improving Human Nutrition and Health. *FAO Report*. 39 p.

Yamaguchi, M., 2012. Role of carotenoid beta-cryptoxanthin in bone homeostasis. *Journal of Biomedical Sciences*, 19, 36.