

Physiomance Antiox-Plus : un nouveau complexe antioxydant à doses nutritionnelles

Anne-Marie Roussel

Professeur de Biochimie,
Laboratoire NVMC (Nutrition, Vieillesse, Maladies Cardiovasculaires)
UFR de Pharmacie, Université Joseph Fourier, Grenoble I

L'accumulation des dommages oxydatifs survenant à l'intérieur des cellules et des tissus, contribue fortement aux processus du vieillissement cellulaire accéléré et au développement de pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, les cancers, les maladies neuro-dégénératives, les diabètes, le déclin des fonctions immunitaires.

Dans la population générale, des groupes à risque de stress oxydant élevé ont été identifiés (fumeurs, régimes déséquilibrés, exposition régulière au soleil, pratique régulière d'un sport, sujets après 50 ans, sujets présentant des pathologies entraînant une baisse des défenses immunitaires ou sujets présentant des pathologies plus particulières : DMLA, cataracte, obésité, diabète de type I et II, pathologies inflammatoires et immunoallergiques).

La formule proposée :

Extrait sec de thé vert :	200 mg
Dont polyphénols :	100 mg
Magnésium :	100 mg
Zinc :	10 mg
Sélénium:	75 µg
Manganèse:	1 mg
Vitamine C:	120 mg
Vitamine E :	10 mg
Vitamine B6 :	0,50 mg
Vitamine B2 :	0,50 mg
Vitamine B9 :	200 µg
Vitamine B12 :	1 µg
Bétacarotène:	4,8 mg
Lycopène :	5 mg
Lutéine :	5 mg

Pourquoi la formule Antiox-Plus ?

La formule proposée, dans un souci de meilleure efficacité, prend en compte

- **les récentes données** publiées dans la littérature internationale, en particulier en ce qui concerne les extraits de thé vert, la lutéine et le lycopène.
- **les progrès de la formulation galénique** en proposant une association de composants biodisponibles et complémentaires.
- **l'évolution de la législation** qui a été modifiée pour certains composants de la formule (Sélénium, lycopène, vitamine C...).

Qu'est ce que le stress oxydant ?

Par Anne-Marie Roussel

Les radicaux libres ou espèces radicalaires de l'oxygène peuvent être générés par une réduction partielle de l'oxygène. Les espèces radicalaires oxygénées les plus souvent impliquées sont l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène, le radical hydroxyle, le monoxyde d'azote. La présence de l'électron célibataire augmente considérablement la réactivité chimique et l'agressivité du radical. Son appariement avec un autre radical pourra aboutir à une molécule stable. Cependant, dans la plupart des cas, une réaction en chaîne se produira à la suite d'échanges de l'électron célibataire, et entraînera l'apparition de nouvelles espèces radicalaires. L'origine exogène des radicaux libres, liée à l'environnement (fumées, rayonnements ionisants) ou au mode de vie (tabac, alcool, erreurs alimentaires, sport intense...), est bien connue. Mais paradoxalement, les radicaux libres sont produits également par divers mécanismes physiologiques (respiration mitochondriale, lutte anti-infectieuse, activités enzymatiques) car ils sont indispensables à l'organisme. Cependant, une production excessive de ces espèces radicalaires et/ou une diminution des systèmes de défense antiradicalaires peuvent avoir des effets délétères : On parle alors de stress oxydant.

Le stress oxydant est le résultat d'un déséquilibre entre pro-oxydants et antioxydants biologiques lorsque la production d'espèces radicalaires pro-oxydantes dépasse la capacité de l'organisme à les détoxifier. La réactivité de ces radicaux libres primaires entraîne la formation d'autres radicaux, dits secondaires, par réaction avec les molécules biologiques (lipides, protéines, glucides, acides nucléiques). Les produits engendrés peuvent modifier la structure des composants de la cellule et altérer son fonctionnement. La lipoperoxydation entraîne une diminution de la fluidité et de la perméabilité membranaire. Une illustration caractéristique de la lipoperoxydation est également l'oxydation des lipoprotéines de faible densité (LDL) impliquées dans la genèse de l'athérome. L'oxydation des protéines s'accompagne d'une perte de groupements thiols (SH) et d'une modification de certains acides aminés, conduisant à la formation de groupements carbonyles. Les protéines ainsi oxydées sont alors sensibles à la dégradation. L'oxydation du glucose conduit à la formation de différents intermédiaires réactifs, dont les produits terminaux de la glycation protéique (Advanced Glycosylation End Products = AGE). Les AGE s'accumulent au niveau des protéines à durée de vie longue, entraînant notamment une perte d'élasticité tissulaire au niveau des vaisseaux sanguins et du cristallin, et pourraient ainsi participer au dysfonctionnement endothélial et aux complications vasculaires du diabète. Au niveau de l'ADN, les radicaux libres oxygénés seraient responsables d'environ 10000 modifications de base par cellule et par jour. Il est aisé de concevoir qu'une partie de ces dommages échappe aux systèmes de réparation, même les plus performants. Les réactions d'oxydation de l'ADN sont ubiquitaires, et sont impliquées dans la mutagenèse, la carcinogenèse, le vieillissement et la mortalité cellulaire.

L'organisme dispose de plusieurs systèmes cellulaires ou extracellulaires de protection incluant les systèmes de défense enzymatique (SOD, GSHPx, Catalase, Thioredoxine réductase, Glutathion réductases et transférases) et de petites molécules (oligo éléments (Zn, Se, Cu, Mn), vitamines (A, C, E, caroténoïdes, glutathion, albumine, ubiquinone...). Ces systèmes permettent d'éviter l'accumulation de substances oxydées et les conséquences délétères pour la cellule de cette accumulation...

L'utilisation nutritionnelle d'antioxydants vise à abaisser le niveau d'attaque radicalaire et à prévenir la survenue des pathologies oxydatives.

Ce qui est nouveau

- C'est la première formule de complément nutritionnel comportant à la fois les **trois caroténoïdes** dont l'activité antioxydante est reconnue comme majeure : du **lycopène**, de la **lutéine** et du **béta-carotène**, à doses de **5 mg/jour** chacun,

- **La présence des extraits de thé vert** renforce l'impact antioxydant en terme de prévention des maladies cardiovasculaires, du diabète, et fonctions cognitives. De plus, chez le fumeur, ce sont des composants actifs pour combattre les effets du tabagisme.

- **Le Magnésium** incorporé dans la formule prend en compte les derniers développements de la recherche qui démontrent un rôle antioxydant majeur de ce minéral et un effet protecteur sur le myocarde.

- **Les doses de Sélénium** ont été modifiées et augmentées dans les limites de la législation française.

- La présence maintenue à **doses nutritionnelles** dans la formule de l'ensemble des autres micronutriments antioxydants qui participent en synergie à l'activité antioxydante (Zn, Mn, Vit E, C, Vitamines du groupe B) et assurent l'équilibre de la formule.

Rôles biologiques des micronutriments antioxydants de la formule

Les Vitamines antioxydantes

■ La Vitamine E

Le terme de vitamine E désigne en fait la famille des tocophérols, la forme la plus active étant l'alpha tocophérol. Cette vitamine est décrite comme étant le principal antioxydant liposoluble dans les membranes et les érythrocytes chez l'homme. L'alpha tocophérol est capable, d'une part de piéger chimiquement l'oxygène singulet (O_2) en s'oxydant en quinone, d'autre part, de réagir avec le radical hydroxyl ($OH\cdot$). Mais son principal rôle biologique est de réagir avec les radicaux peroxy ($ROO\cdot$), pour former un radical tocophéryl plus stable. L'alpha tocophérol est régénéré selon deux voies principales. D'une part, la vitamine C, ou acide ascorbique, est capable de réduire le radical tocophéryl. L'affleurement du noyau chromane à la surface de la membrane explique l'interaction possible de la vitamine E membranaire avec l'acide ascorbique de la phase aqueuse extra-membranaire et offre une solution au problème de la synergie connue de ces deux molécules. D'autre part, une enzyme spécifique, glutathion dépendante, la tocophéryl réductase est capable de réduire le radical tocophéryl en alpha tocophérol. Parallèlement le glutathion à l'état réduit (GSH) est oxydé en glutathion oxydé (GSSG). Ce métabolisme justifie la présence dans la formule de vitamine B2, cofacteur de la glutathion réductase, nécessaire à la

régénération du glutathion réduit après son oxydation par le radical tocophéryl.

Les apports conseillés : L'effet antioxydant de la vitamine E sur les lipoprotéines a été décrit pour des doses pharmacologiques de 150 à 300 mg. Cependant les résultats de l'ATBC Study (1994) soulignent les risques potentiels d'utilisation de la vitamine E à des doses non nutritionnelles. Les apports nutritionnels conseillés en vitamine E pour un adulte sont de 12 mg/j.

■ La Vitamine C

La vitamine C, ou acide ascorbique, possède une activité antioxydante par sa capacité à piéger le radical hydroxyl (OH⁻), le radical peroxyde (ROO⁻), ou à réagir avec l'oxygène singulet (¹O₂) par oxydation de l'acide ascorbique en acide déhydroascorbique, ou enfin à réduire le radical tocophéryle, et par là même à régénérer la vitamine E en réduisant les radicaux alpha-tocophéryles à la surface des membranes.

L'acide L-ascorbique ou vitamine C est présent le plus couramment sous forme d'ascorbate, il est considéré comme le plus important antioxydant dans les fluides extracellulaires. C'est un piègeur très efficace des anions superoxydes, du peroxyde d'hydrogène, de l'hypochlorite, des radicaux hydroxyles et peroxydes et de l'oxygène singulet. Le rôle antioxydant de la vitamine C est basé sur sa réaction avec les radicaux peroxydes aqueux, le produit formé étant le radical ascorbyle. La vitamine C est donc un antioxydant par elle-même et un co-antioxydant lorsqu'elle interagit avec la vitamine E.

Les apports conseillés : Il n'y a pas de contre-indications à des doses nutritionnelles. Des doses supérieures à 200 mg/j ne relèvent plus de la nutrition, mais de la pharmacologie.

Les oligo-éléments antioxydants

■ Le Zinc (Prasad, 2004)

Le zinc joue un rôle antioxydant indirect en assurant la stabilisation de la Cu-Zn SOD. Cependant, au delà de cette fonction, le zinc possède d'autres propriétés antioxydantes pour lesquelles le mécanisme précis reste encore inexpliqué. Ces propriétés ayant fait l'objet d'une revue relativement récente nous ne citerons ici que les principaux mécanismes mis en oeuvre.

- Le Zn inhibe la production des ERO par les métaux de transition en rentrant en compétition avec eux dans la réaction de Fenton. Il rentrerait en compétition avec le fer et le cuivre, d'une part en diminuant leur absorption intestinale, d'autre part en diminuant la chélation de ces derniers par la cystéine. Or, le fer lié à celle-ci peut transférer des électrons à l'oxygène et permettre la production d'anions superoxydes.

- Le Zn protège les groupements thiols (SH) des protéines contre l'oxydation induite par le fer, empêchant la formation de ponts disulfures intramoléculaires.

Quels sont les risques liés aux statuts sub-déficients en micronutriments antioxydants ?

Par Anne-Marie Roussel

De nombreuses revues rapportent les résultats d'études épidémiologiques suggérant que l'insuffisance d'apports alimentaires, et/ou qu'un statut marginal en vitamines et oligo-éléments antioxydants (zinc, sélénium, vitamines E, C, bêta-carotène...), constituerait un facteur de risque de survenue de pathologies dégénératives. Parmi ces pathologies, le cancer les maladies cardiovasculaires et les maladies dégénératives ont fait l'objet d'un grand nombre de travaux et de revues rapportant un risque d'incidence de ces maladies plus élevé chez des sujets dont le statut antioxydant était bas. Parallèlement, dans les études d'intervention visant à supplémenter en antioxydants des groupes de population, des résultats significatifs ont parfois été obtenus en termes de baisse de l'incidence des pathologies oxydatives ou de modifications des marqueurs du stress oxydant.

- Le Zn inhibe la peroxydation lipidique provoquée par un mélange FeSO₄/acide ascorbique au niveau de liposomes et de micelles lipidiques.

- Le Zn joue un rôle important au niveau membranaire en ayant un effet stabilisateur.

- Son activité antioxydante pourrait également passer par l'induction de métallothionéines pouvant piéger les ERO. L'attaque des métallothionéines par OH entraîne la formation de ponts disulfures et le relargage de zinc qui pourrait être alors capté par les membranes.

Les apports conseillés : Les apports en zinc estimés par l'enquête du Val de Marne et par la méthode des repas dupliqués sont pour une large part de la population inférieurs aux 2/3 des apports recommandés qui sont de l'ordre de 10 mg/j pour l'adulte.

Il faut rappeler qu'au delà de 30 mg/j, le zinc peut avoir des effets négatifs sur le métabolisme lipidique, en abaissant les HDL cholestérol et en modifiant le rapport zinc/cuivre et les besoins en cuivre. A doses supérieures à 50 mg/j, le zinc perd ses propriétés antioxydantes et immunomodulatrices et devient immunosuppresseur et pro-oxydant.

■ Le Sélénium

Au sein des oligoéléments essentiels, le sélénium apparaît comme un micronutriment primordial dans le maintien des défenses antioxydantes et de la santé (Nève, 1997 ; Rayman, 2001 ; Burk, 2002). Le sélénium joue un rôle clé dans la protection des cellules et de leurs constituants contre l'attaque radicalaire. Cette fonction est due à sa présence dans le site actif des glutathion peroxydases séléno-dépendantes, et à l'activité biologique antiradicalaire des sélénoprotéines. Le maintien de l'intégrité membranaire réduit la probabilité de propagation de lésions oxydatives à des biomolécules telles que les lipides, les lipoprotéines et l'ADN. L'activité anti-radicalaire est complétée par ses propriétés immunomodulatrices. Le sélénium permet de maintenir un pool intra-lymphocytaire de

glutathion réduit, ce qui protège la membrane (en particulier les groupements thiols), et permet aux cellules immunocompétentes de maintenir leur réponse (Hawkes et al., 2001). Ce rôle protecteur est complété par d'autres fonctions essentielles, telles que son rôle de détoxification des métaux lourds (cadmium, mercure, plomb) ou son effet activateur de la métabolisation des xénobiotiques organiques.

Effets des suppléments par le sélénium sur les cancers :

- L'étude NPC (Nutritional Prevention of Cancer) (Clark et al, 1996) a été le premier essai d'intervention en double aveugle contre placebo portant sur une population occidentale, conçu pour tester l'hypothèse selon laquelle une supplémentation en sélénium pourrait réduire le risque de cancer. L'essai NPC a été mené dans une région où les apports alimentaires en sélénium étaient de 90 µg/j, ce qui est nettement supérieur aux apports européens. Chez 1312 sujets ayant des antécédents de cancer cutané non mélanomateux, supplémentés par 200 µg/j de sélénium, et randomisés contre un placebo, l'analyse des critères secondaires a montré que, chez les sujets ayant reçu la supplémentation, la mortalité totale par cancer avait été diminuée de 50 % avec une incidence totale des cancers réduite de 37 % : cancers de la prostate (- 63 %), cancers du côlon (- 58 %) et cancers du poumon (- 46 %). Ces résultats ont alimenté la controverse sur la définition des apports recommandés, qui semblent bas pour assurer la fonction chimiopréventive du sélénium (Schrauzer, 2001).

- L'étude SELECT est maintenant lancée pour tester aux Etats-Unis l'efficacité de 200 µg/j de sélénium, associés ou non à de la vitamine E durant 7 ans (Klein et al., 2001).

Apports conseillés : En Europe, quelle que soit la tranche d'âge, il semble qu'il y ait une grande prévalence de carences marginales par rapport à l'apport de sélénium permettant de maintenir une activité optimale en glutathion peroxydase, qui a été déterminé comme étant supérieur à 70 µg/j. L'apport journalier moyen semble être dans les pays européens plus proche de 40 µg/j que de 60 µg/j, qui correspondent aux ANC français pour l'adulte. En France, il a été mesuré, par la méthode des repas dupliqués, à moins de 40 µg/j chez l'adulte sain (Pelus et al., 1997) et inférieur à 20 µg/j chez le sujet âgé en institution (Schmuck et al., 1996).

■ Le Manganèse

Le manganèse est un activateur d'hydrolases, kinases, de carboxylases et transférases ; mais c'est aussi un composant des superoxyde dismutases mitochondriales (Lafond JL. Le manganèse. In : Les oligoéléments en médecine et biologie. Ed. P. 14. Chappuis. Lavoisier Press. 523-541, 1991). C'est à ce titre qu'il est considéré comme antioxydant. Il intervient soit comme un élément dissociable, soit en faisant partie intégrante de la structure de l'enzyme (métalloenzyme).

Trois enzymes à manganèse sont connues chez l'homme :

- **L'arginase.** Impliquée dans la formation de l'urée. 4 atomes de manganèse sont intégrés dans sa structure. Le degré d'activité de cette enzyme est fonction du taux tissulaire de manganèse mais le taux sanguin d'arginine et

Pourquoi des doses nutritionnelles ?

Par Anne-Marie Roussel

Trois types d'arguments justifient l'intérêt de suppléments à doses nutritionnelles (Herberg et al, 1998) :

1) Lorsque la consommation alimentaire en micronutriments antioxydants augmente, les études épidémiologiques précédemment décrites observent une diminution du risque de cancers et de maladies cardiovasculaires.

2) La sécurité de ce type d'apports nutritionnels est à opposer aux effets négatifs parfois observés avec de fortes doses.

3) Le risque potentiel de doses importantes d'antioxydants à effet pro-oxydant, ou les modifications de l'apoptose sont écartés dès lors que les doses sont nutritionnelles.

De grands essais d'intervention menés avec des doses modérément élevées de vitamine E et de bêta-carotène ont non seulement montré l'absence de bénéfice en terme de mortalité par cancer, mais encore le rôle potentiellement néfaste de ces vitamines administrées à ces posologies dans des groupes à risque : le bêta-carotène était associé à un risque de cancer plus élevé chez les fumeurs et les personnes exposées à l'amiante, tandis que le nombre d'accidents vasculaires hémorragiques étaient plus grand dans le groupe "vitamine E" que le groupe placebo. En revanche, l'utilisation de vitamine E, de bêta-carotène et de sélénium, à des doses proches des apports conseillés lors de l'étude de Linxian en Chine, s'est révélée être profitable en terme de réduction du nombre de cancers gastriques et de décès toutes causes confondues.

En revanche, l'étude ATBC utilisant 20 mg de bêta-carotènes et la CARET study utilisant 30 mg/jour de bêta-carotène respectivement 6 ans et 4 ans chez des grands fumeurs ont observé une augmentation de l'incidence des cancers dans les groupes supplémentés, résultats qui remettent en cause les doses non nutritionnelles.

Pour ce qui est du zinc, celui-ci semble avoir des effets délétères sur l'immunité lorsqu'il est administré en grandes quantités. Une diminution de réponse lymphocytaire chez des hommes en bonne santé soumis à un supplément en zinc à raison de 300 mg par jour pendant six semaines (soit 20 fois les apports conseillés) a été décrite. De plus, la migration et la phagocytose des polynucléaires en réponse à l'opsonisation de bactéries étaient diminuées. Le zinc est considéré comme un des métaux les moins toxiques.

de citrulline n'est pas modifié et aucun des symptômes observés ne semble en relation avec un déficit de cette enzyme.

- **La pyruvate carboxylase :** impliquée dans la néoglucogénèse.

- **La superoxyde dismutase à Mn :** enzyme de protection cellulaire antiradicalaire de localisation mitochondriale. Les complexes de Mn⁺⁺ catalysent la destruction de O₂⁻ et piègent O₂⁻ et H₂O₂. A l'état IV, le manganèse catalyse la dismutation de H₂O₂ en H₂O et O₂. Sa localisation mitochondriale lui confère un rôle primordial puisque la chaîne respiratoire est une source physiologique de production de O₂⁻. Cette enzyme est induite dans les situations favorisant le stress (alcoolisme, oxygène hyperbare). Cette enzyme peut presque être considérée comme une protéine de l'inflammation, puisque l'interleukine1 induit sa synthèse dans diverses cellules.

Chez le sujet vieillissant, la SOD à manganèse a tendance à être abaissée et l'apport de manganèse contribue à restaurer l'activité enzymatique.

Le manganèse agit également en augmentant la liaison extracellulaire de l'insuline à son récepteur. La littérature signale l'effet bénéfique du manganèse chez un homme diabétique insulino-résistant (Nève J. Maladies endocrinologiques. In therapeutic Uses of Trace Elements, ed. Nève. Plenum Press, New York. 213-231, 1996). Il est ainsi possible que l'action antioxydante du manganèse soit indirecte : les dommages pancréatiques que l'on constate parfois lors des carences, seraient dus à l'action des radicaux libres. L'activité de la MnSOD est normalement basse dans le pancréas. Une carence en manganèse entraînerait une chute importante de cette enzyme dont l'activité serait alors insuffisante pour assurer la protection contre les radicaux libres.

Apports conseillés : Seuls des apports estimés (ESSADI) sont proposés. Ils sont de l'ordre de 3 à 5mg/j. Peu de déficits d'apports sont décrits et les statuts déficitaires chez l'adulte restent rares. En revanche, chez le sujet âgé, le statut déficitaire en Manganèse et une activité SOD à Mn abaissée sont fréquents.

L'apport proposé dans la formule vise à compléter les apports en cas de déficits, et surtout à maintenir une activité SOD à Mn mitochondriale optimale.

Le Magnésium

Compte tenu des derniers travaux concernant son impact sur le stress oxydant, le magnésium doit être associé aux autres antioxydants d'origine nutritionnelle.

Le mécanisme d'action du magnésium est complexe mais il a été récemment démontré qu'il comportait une action antioxydante longtemps méconnue. Plusieurs mécanismes pourraient être impliqués dans l'atteinte radicalaire au cours de la carence en magnésium (Rayssiguier., 1993). Une anomalie dans les systèmes antioxydants de défense pourrait participer à la toxicité de l'oxygène dans la carence en magnésium. Certains d'entre eux sont altérés dans la carence en magnésium. Par exemple, dans les érythrocytes, le magnésium est nécessaire à la synthèse de glutathion (GSH) qui joue un rôle protecteur important vis-à-vis des dommages oxydatifs cellulaires en détoxifiant les radicaux libres et les peroxydes lipidiques. D'autre part, par son influence sur le métabolisme lipidique et la composition des phospholipides en acides gras, la carence en magnésium peut favoriser la peroxydation lipidique connue pour augmenter parallèlement à la quantité d'acides gras polyinsaturés.

D'autres facteurs mis en jeu au cours de la carence en magnésium peuvent influencer la peroxydation lipidique. Ainsi, les taux intracellulaires de Ca et de Fe augmentent, de même que la libération de catécholamines. Le Ca peut augmenter la peroxydation des lipides, et le Fe est impliqué dans la formation

des radicaux libres oxygénés.

Le déficit magnésique a, de ce fait, été relié à plusieurs maladies à risques cardiovasculaires comme l'hypertension, le diabète, et les hyperlipidémies. L'hypertriglycéridémie, l'état inflammatoire et la susceptibilité accrue des lipoprotéines vis-à-vis de la peroxydation lipidique, observés dans la carence en magnésium, peuvent contribuer aux processus évolutifs de l'athérosclérose.

La carence en magnésium s'accompagne d'une cardiopathie et de dépôts lipidiques dans les artères. Elle s'accompagne de la présence d'un grand nombre de cellules inflammatoires, en particulier de macrophages.

Chez l'animal de laboratoire, le déficit magnésique s'accompagne d'un stress oxydant intense (Hans, 2002) et la supplémentation corrige le déséquilibre (Hans, 2003).

Chez l'homme, Les déficits d'apports en Magnésium sont fréquents et ils conduisent à un risque accru d'insulinorésistance, de dysfonctionnement endothélial, et de réactivité plaquettaire augmentée (Fox, 2001). Les déficits en magnésium s'accompagnent également d'une augmentation du stress oxydant (Cernak, 2000) et la supplémentation en magnésium, en restaurant les réserves magnésiques, diminue la peroxydation lipidique (Manuel, 2000).

Les propriétés antioxydantes du magnésium participent à l'effet bénéfique des suppléments en magnésium dans les maladies cardiovasculaires (Gums, 2004) (Shechter, 2001) (Chakraborti, 2002).

L'accompagnement antioxydant est également bénéfique dans la prophylaxie des arythmies survenant après chirurgie cardiaque (Shiga, 2004).

Au côté de l'intérêt pour les sujets à risques cardiovasculaires, l'importance des apports en magnésium dans le syndrome X et l'insulinorésistance a fait l'objet d'une attention récente (revue de Barbagallo, 2003). Des essais de supplémentation chez des sujets insulinorésistants (Guerrero-Romero, 2004) comme chez des patients diabétiques type II (Lal, 2003) ou type I (Djurhonus, 2001) ont montré une amélioration du profil lipidique et de la sensibilité à l'insuline à doses nutritionnelles.

Des travaux récents montrent que le magnésium ne doit pas être méconnu comme antioxydant. Les déficits magnésiques constituent un risque d'augmentation de stress oxydant, de maladies cardiovasculaires et d'insulinorésistance.

La cible de la supplémentation magnésique est la protection myocardique et la prévention du syndrome métabolique.

Les apports conseillés : La couverture des besoins nécessite chez l'adulte environ 350 mg/jour. Ces apports ne sont que rarement atteints, en particulier chez la femme. La biodisponibilité du magnésium est influencée par de nombreux composants de l'alimentation, tels que les fibres ou le calcium. Le risque de déficit magnésique est élevé avec l'âge,

particulièrement chez la femme après 50 ans. Des apports inférieurs à 350 mg par jour s'accompagnent assez fréquemment de bilans négatifs alors qu'un apport de 380 mg/j permet de maintenir l'équilibre du bilan. Compte tenu de l'ensemble de ces données, la valeur retenue pour le besoin moyen est de 350 mg/j.

Les apports alimentaires récemment évalués chez plus de 5000 sujets participants à la cohorte SU.VI.MAX ont montré que 18 % des hommes et 23 % des femmes de cette cohorte ont des apports inférieurs aux 2/3 des apports nutritionnels conseillés et constituent donc des groupes à risque important de déficit magnésique.

Les extraits de thé vert

Quelles sont les nouvelles données dont nous disposons qui suggèrent un rôle important des extraits de thé vert en prévention nutritionnelle et dans quels domaines ?

Les propriétés bénéfiques du thé et des extraits de thé vert sur la santé sont largement documentées (Higdon et Frei, 2003), (McKay et Blumberg, 2002). Les résultats des études épidémiologiques (Riewald et Wiseman, 2003), comme des nombreux essais d'expérimentation animale (Frei et Higdon, 2003) s'accordent à attribuer ces bénéfices aux propriétés antioxydantes des polyphénols du thé, en particulier à l'EGCG, epigallocatechinegallate (Saffari 2004), (Toschi, 2000).

Le thé vert a été spécialement étudié pour ses propriétés antioxydantes en relation avec sa richesse en polyphénols. Les polyphénols du thé vert sont de puissants inhibiteurs de la lipogénase et de la cyclooxygénase. Ils se comportent aussi comme des épargneurs de vitamine C.

De nombreux travaux in vitro ont montré l'efficacité des polyphénols pour neutraliser la plupart des espèces réactives de l'oxygène ou bien pour diminuer l'oxydation des LDL et la cytotoxicité des lipoprotéines oxydées, ou encore pour préserver le contenu en alpha-tocophérol des LDL.

Les extraits de thé vert jouent également un rôle essentiel dans la prévention de nombreuses pathologies :

- Les maladies cardiovasculaires :

En 2000, une revue générale très largement référencée fait le point sur le rôle potentiel des antioxydants, dont les polyphénols du thé, dans la prévention des maladies cardiovasculaires (Giugliano 2000). L'effet protecteur du thé vert dans la prévention primaire des maladies ischémiques cardiaques qui restait controversé a été confirmé par une étude hollandaise de grande envergure. (Geleijnse, 2002)

Le risque thrombogène est diminué, avec amélioration de la fonction plaquettaire, diminution de la production des thromboxanes proagregants (Wofram, 2002). Cet effet est particulièrement significatif chez les femmes. Or, cette population, compte tenu des effets combinés de la contraception et du tabac, est souvent à risque thrombogène.

Chez des sujets modérément hypercholestérolémiques, il est intéressant de relever un effet de réduction du cholestérol

total de 6% et du LDL cholestérol de 11% en 3 semaines de consommation journalière de 5 tasses de thé, ce qui correspond à un apport en EGCG proche de celui proposé dans la formule (Davies, 2003).

Les composants du thé sont impliqués dans la protection de la cellule endothéliale. Le dysfonctionnement de la cellule endothéliale est au cœur de la genèse des maladies cardiovasculaires. Une étude clinique, réalisée chez des patients atteints de MCV, a démontré que l'apport à court terme (heures qui suivent l'ingestion) comme à long terme de thé entraînait une restauration du fonctionnement de la cellule endothéliale avec réversibilité des dysfonctionnements vasomoteurs (Dufy, 2001).

Chez les fumeurs : Les fumeurs sont à haut risque d'incidence de maladies cardiovasculaires. Plusieurs études récentes démontrent l'intérêt de consommer des composants du thé pour cette partie de la population : effet protecteur contre les dommages carcinogènes à l'ADN chez des grands fumeurs, (Hakim, 2003, 2004) , amélioration significative des marqueurs de stress oxydant (Klaunig, 1999), expérience très concluante chez l'animal soumis au tabagisme et protégé des effets délétères sur la cellule (Misra 2003), ces résultats récents soulignent tous l'impact bénéfique de l'apport en thé ou extraits de thé pour le fumeur.

- Les fonctions cognitives et le risque de démence sénile :

L'apport en flavonoïdes antioxydants, dont le thé est riche, est inversement relié à l'incidence des démences (Commenges, 2000). Chez l'animal, ce qui permet une approche expérimentale au niveau des tissus, l'EGCG est un protecteur des cellules cérébrales (Choi, 2004). La supplémentation par les polyphénols du thé s'avère avoir un impact positif sur les fonctions cognitives et les polyphénols apparaissent comme des agents neuroprotecteurs contre la progression des désordres neurodégénératifs comme la maladie d'Alzheimer ou celle de Parkinson (Weinreb, 2004). Le mécanisme de l'effet protecteur sur le cerveau est maintenant connu (Ishige, 2001). Outre la protection antioxydante, la protection de la cellule contre l'accumulation du glutamate qui provoque la mort neuronale est également évoquée.

- le syndrome métabolique et le risque de diabète :

En ce qui concerne la prévention du diabète et de l'intolérance au glucose, les résultats sont encore rares et pourtant très prometteurs. Démontré récemment (Anderson, 2002), l'effet potentialisateur de l'insuline des extraits de thé, passerait également par le pouvoir antioxydant des polyphénols du thé (Lean, 1999). Une revue est consacrée à cette hypothèse par Kuttan en 2002.

- la protection hépatique contre l'alcool

L'apport régulier de polyphénols du thé est un facteur de protection hépatique, en particulier contre les dommages induits par l'alcool (Arteel, 2003) (Luczaj, 2004) (Guyton, 2002).

- les cataractes :

La prévention des pathologies oxydatives de l'œil s'appuie essentiellement sur les apports en caroténoïdes mais le rôle complémentaire des extraits de thé dans cette prévention a été

également démontré chez l'homme (Thiagarajan, 2001) et confirmé chez l'animal (Gupta, 2002).

Dans le domaine de la prévention du risque cardiovasculaire, le thé et ses composants apparaissent, à la lumière des travaux les plus récents, jouer un rôle clef. Les sujets hypercholestérolémiques, à risque thrombogène ou oxydatif élevé (fumeurs) sont directement concernés par l'optimisation des apports en polyphénols du thé.

De plus, le rôle antioxydant des extraits de thé vert est complémentaire de celui des autres micronutriments antioxydants. Récemment démontré chez l'homme, cet effet bénéfique doit être pris en compte, avec d'autres facteurs nutritionnels dans

- la prévention du risque cardiovasculaire et thrombogène en particulier chez le fumeur
- la prévention du déclin cognitif
- la prévention du risque de diabète en particulier chez l'obèse
- la prévention des pathologies oxydatives de l'œil en particulier chez le sujet âgé.

Les apports conseillés : De nombreuses incertitudes demeurent quant à l'apport optimal en polyphénols. La prise de thé, d'oignons ou de pommes, correspondant à des apports en polyphénols compris entre 20 et 100 mg/j, est inversement corrélée à la mortalité coronarienne dans la Zutphen Elderly Study. Dans la Seven Countries Study, des consommations moyennes en flavonoïdes de 20mg/j correspondant à environ 100mg de polyphenols (thé vert au Japon, vin rouge en Italie) sont inversement corrélées au taux de mortalité par maladies cardiaques après 25 ans de suivi (Hertzog, 1995).

En l'absence d'apports recommandés, on peut considérer le rôle protecteur assuré par une consommation correspondant à un apport de 20 mg/j de flavonoïdes soit environ 100 mg de polyphénols. La dose choisie d'extrait de thé vert (200 mg) correspond à un apport de 100 mg par unité de consommation de polyphénols, ce qui représente un apport optimal de dimension nutritionnelle.

Les Caroténoïdes

■ **Le Bétacarotène :**

Présent dans la formule antioxydante dès sa mise sur le marché, le Bétacarotène est le plus connu, le plus ancien et le plus souvent utilisé parmi les caroténoïdes. Ses apports doivent rester à doses nutritionnelles (2 à 6 mg/j) (Paolini, 2003) et il est alors un puissant antioxydant photoprotecteur et capteur de radicaux libres. Le Bétacarotène seul ne suffit pourtant pas à assurer une protection antioxydante optimale chez le sujet sain.

Il doit donc, pour une efficacité optimale, être associé à d'autres micronutriments antioxydants (Elmafda, 2004).

Dans le domaine des maladies cardiovasculaires, la supplémentation en Bétacarotène administrée dans des études de très large envergure a donné des résultats très décevants (Clarke, 2003) qui soulignent la limite de l'impact antioxydant individuel et la nécessité de doses combinées associant plusieurs caroténoïdes différents.

Les apports conseillés : Les apports recommandés sont estimés en France entre 2 et 6 mg/ jour. L'effet néfaste de doses supérieures à 15 mg/j ont été décrits et largement commentés (étude CARET et ATBC). Dans l'étude SUVIMAX, la formule antioxydante contenait 6 mg/j de bêta-carotène et l'effet protecteur de la combinaison antioxydante a été démontrée dans le groupe d'hommes supplémentés dont l'incidence des cancers et la mortalité ont été réduits de plus de 30% (Hercberg et le groupe SUVIMAX, Arch Int Med, November 2004, sous presse).

■ **Le Lycopène :**

Il ressort de nombreuses études épidémiologiques que les apports en lycopène contribueraient à réduire le risque de cancer de la prostate (Kucuk, 2002) (Chen 2001). Plusieurs mécanismes liés au taux circulant de lycopène coopèrent pour réduire la prolifération des cellules épithéliales de la prostate ainsi que les dommages à l'ADN (Wertz, 2004) (Heber, 2002). Ceci explique son impact en prévention de l'hyperplasie bénigne de la prostate et son rôle possible dans la prévention du cancer de cet organe.

Le lycopène est également étudié dans le cadre de la prévention des maladies cardiovasculaires. Il existe une relation inverse entre le taux de lycopène plasmatique et la mortalité par maladie cardiovasculaire. Ses apports à doses nutritionnelles et, en conséquences, son statut plasmatique sont un facteur de protection significatif de l'infarctus du myocarde alors que le Bétacarotène, dans la même étude, associant 10 pays européens, ne l'est pas (Rao, 2000) (Rao, 2002).

Le lycopène atténue le stress oxydant (augmentation du glutathion et baisse des MDA) et retarde la progression de cataractes expérimentales, ce qui suggère fortement un rôle prophylactique des apports dans la lutte contre la progression de la maladie (Gupta, 2003).

Les apports conseillés : Nous ne disposons pas d'apports recommandés mais les études épidémiologiques réalisées chez de grands consommateurs de fruits et légumes suggèrent un effet préventif protecteur d'apports nutritionnels compris entre 4 et 10mg/j.

■ **La Lutéine :**

C'est le caroténoïde le plus largement distribué dans les fruits et légumes et pourtant le moins connu et le moins présent dans les compléments alimentaires. Sa concentration dans l'organisme est directement corrélée à ses apports. La lutéine est présente avec la zéaxanthine dans les pigments maculaires.

Intérêt de l'association de trois caroténoïdes antioxydants et complémentaires : Le lycopène, la lutéine et le Bétacarotène

Par Anne-Marie Roussel

Les caroténoïdes représentent un élément d'importance dans les défenses antioxydantes d'origine alimentaire. Substances naturelles et pigments de couleur présents dans de nombreux fruits et légumes, dont le plus connu est le bêta-carotène, précurseur de la vitamine A. La lutéine et le lycopène ne sont pas, eux, des précurseurs de la vitamine A. Ils diffèrent par leurs formules (la lutéine porte des substituants oxygénés, alors que les carotènes et le lycopène ne contiennent pas d'oxygène). Ce sont de puissants neutralisateurs des dérivés actifs de l'oxygène. Tout comme la vitamine E, ce sont des antioxydants présents dans les compartiments lipidiques.

Le rôle des caroténoïdes dans la prévention des pathologies de l'homme a fait l'objet d'une revue récente, qui souligne leur implication dans le piégeage des deux espèces radicalaires impliquées dans l'oxydation des lipides, à savoir l'oxygène singulet et les radicaux peroxy (Tapiero, 2004).

Les caroténoïdes sont impliqués dans la prévention nutritionnelle des deux pathologies qui sont les causes majeures de mortalité, les cancers et les maladies cardio-vasculaires (Agarwall, 2000). De plus, la lutéine est un constituant du pigment maculaire et, à ce titre, l'importance de ses apports dans la prévention de la DMLA fait l'objet de nombreux travaux (Davies, 2004).

Le rôle protecteur antioxydant de la combinaison de caroténoïdes a été démontré sur les dommages à l'ADN (Astley, 2004). La supplémentation nutritionnelle par des produits dérivés de la tomate et comportant des doses comparables à celles présentes dans le complément augmente le pouvoir antioxydant total du plasma chez des sujets sains en relation avec l'augmentation de leur statut plasmatique en carotène, lycopène et lutéine. Aucune interaction délétère avec les autres micronutriments circulants n'est observée dans cette étude (Tyssandier, 2004).

De même, à doses comparables à celles présentes dans le complément, l'administration d'un mélange de lycopène, lutéine et carotène, entraîne une augmentation des taux plasmatiques des trois caroténoïdes et réduit en trois semaines le stress oxydant induit par la consommation d'huile de poisson (Kiokias, 2003). Enfin, les caroténoïdes sont des immunomodulateurs et l'optimisation de leurs apports améliore les fonctions immunitaires (Hughes, 2001).

Le fumeur devrait particulièrement bénéficier de la présence des trois caroténoïdes associés. En effet, la fumée de cigarette oxyde les caroténoïdes et nous savons depuis peu que la dégradation des carotènes est plus rapide que celle des lycopènes suivie de celle de la lutéine (Hurst, 2004). Cette observation renforce l'intérêt de la combinaison de ces trois caroténoïdes pour une population dont les apports sont bas et les besoins augmentent par un stress oxydant accru (Polidori, 2003), (Dietrich 2003), (Alberg, 2002).

La formule propose une association originale de trois caroténoïdes à dose nutritionnelle de 5mg/j.

Cette association permet :

- une complémentarité des mécanismes de défense antioxydante,
- une protection plus efficace car constituée de plusieurs lignes de défense dont la vitesse de dégradation est différente,
- une action préventive spécifique sur des tissus cible différents (peau, prostate, œil).

Elle apparaît, d'après plusieurs études épidémiologiques, comme un facteur de protection de la rétine qui, à doses nutritionnelles aurait un impact bénéfique sur la vision (Semba, 2003).

La prévention d'autres pathologies comme les maladies cardiovasculaires semble également être associée à la supplémentation nutritionnelle en lutéine (Granado, 2003).

Les apports conseillés : Nous ne disposons pas d'apports recommandés mais les études épidémiologiques réalisées chez de grands consommateurs de fruits et légumes suggèrent un effet préventif protecteur d'apports nutritionnels compris entre 4 et 10 mg/j.

Afin de prévenir tout risque de compétition d'absorption ou d'interactions entre les différents caroténoïdes, des doses nutritionnelles et égales (5mg) des trois antioxydants sont apportées par la formule. A ces doses, l'administration d'un mélange de lycopène, lutéine et carotène, entraîne une augmentation des taux plasmatiques des trois caroténoïdes et réduit en trois semaines le stress oxydant induit par la consommation d'huile de poisson (Kiokias, 2003) et aucune interaction délétère avec les autres micronutriments circulants n'a été observée (Tyssandier, 2004).

Les autres micronutriments dont l'action est complémentaire des micronutriments antioxydants : Les vitamines du groupe B

Le groupe des vitamines B joue un rôle complémentaire non négligeable dans l'efficacité des antioxydants. Cette complémentarité d'action est due aux fonctions biologiques de cofacteurs enzymatiques dans le cycle du glutathion, dans le métabolisme de l'homocystéine et dans les réactions d'oxydoréductions cellulaires.

La vitamine B2

Les coenzymes flaviniques ont un rôle important dans la chaîne respiratoire et la production d'énergie. FMN et FAD sont des coenzymes d'oxydoréduction, transporteurs d'électrons. Dans le globule rouge, la glutathion peroxydase neutralise le peroxyde d'hydrogène et le glutathion oxydé est réduit par la glutathion réductase FAD dépendante. Le FAD par son aptitude à réoxyder le NADPH2 stimule l'activité de la glutathion réductase érythrocytaire. C'est donc comme cofacteur nécessaire au cycle du glutathion et à l'activité glutathion

réductase que la vitamine B2 mérite de figurer dans une formule antioxydante.

La vitamine B2 intervient également dans deux fonctions biologiques essentielles :

- **Le transport d'électrons dans la chaîne respiratoire** : le transport d'électrons dans la chaîne respiratoire jusqu'à l'oxygène se fait par une succession de réactions d'oxydoréduction avec formation d'eau mettant en jeu dans la membrane interne de la cellule les constituants de la chaîne respiratoire : flavoprotéine, ubiquinone, cytochrome et protéine Fe/S nécessaires au transport des électrons. Le coenzyme Q reçoit les électrons de diverses enzymes flavoprotéiques : NADH2deshydrogénases, succinodeshydrogénases, acylCoA deshydrogénases. La riboflavine joue un rôle majeur et contrôle l'utilisation énergétique de tous les substrats d'origine glucidique et protidiques qui s'intègrent dans le cycle citrique grâce à la NADH2 déshydrogénase.

- **Le métabolisme du globule rouge** : Dans le globule rouge, la glutathion peroxydase neutralise le peroxyde d'hydrogène et le glutathion oxydé est réduit par la glutathion réductase FAD dépendante. Le FAD par son aptitude à réoxyder le NADPH2 stimule l'activité de la glutathion réductase érythrocytaire.

Apports conseillés : 1,8 à 1,5mg/j. Bien que l'alimentation de l'adulte apporte aisément une quantité de vitamine B2 pour répondre aux besoins quotidiens, les résultats de l'enquête du Val de Marne, confirmés par les résultats préliminaires de l'étude SUVIMAX, montrent que 8 à 31 % des adultes ont un statut en vitamine B2 déficient, soit 14 à 31 % des femmes et 8 à 22 % des hommes. Chez le sportif, l'exercice physique intense majore les besoins. Les risques de carences sont essentiellement reliés à une carence d'apport, une carence d'absorption, ou une carence d'utilisation. Les déficits en vitamine B2 sont le plus souvent associés à des polycarences en vitamines du groupe B.

Malgré les importantes fonctions biologiques de la vitamine B2, peu d'essais de supplémentation sont décrits. En association avec la vitamine C, la vitamine B6 et la vitamine E, un effet bénéfique sur la fonction immune a été décrit (Grimble RF ; Effect of antioxidant vitamins on immune functions with clinical applications ; Int J Vitam Nutr Res 1997 ; 67(5) : 312-320).

La vitamine B6

La vitamine B6 est constituée par un ensemble de molécules, toutes dérivées de la 3 hydroxy 2 methylpyridine, ayant l'activité biologique de la pyridoxine.

L'association de vitamines B6, B12, B9 a un effet bénéfique en abaissant le taux d'homocystéine (Clark R et Armilage ; J

Vitamin supplements and cardiovascular risk : review of the randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplements ; Semin Thromb Hemost 2000 ; 26(3) : 341-348).

Apports conseillés : 2,2 mg/j.

Vitamine B9 - Acide Folique

L'acide tétrahydrofolique est le substrat commun à tous les co-enzymes foliques qui participent au transfert de groupements monocarbonés qui proviennent de la sérine et de l'histidine et qui servent à la synthèse de la méthionine, des purines et des acides nucléiques. Un déficit en acide folique est associé à une élévation de l'homocystéine sérique.

L'homocystéine semble être un nouveau facteur de risque, indépendant et quantitatif de l'athérosclérose et d'accident vasculaire cérébral. L'homocystéine pourrait également être associée au déclin des fonctions cognitives et des troubles de la mémoire chez les sujets âgés. L'homocystéine induirait la peroxydation lipidique et l'oxydation des lipoprotéines de basse densité et des lipides membranaires. La régulation du taux d'homocystéine circulant participe, de ce fait, à un maintien de la balance antioxydante.

Le métabolisme de l'homocystéine est dépendant du statut en vitamine B9.

67 % des sujets présentant une homocystéinémie supérieure à la normale ont une carence ou des concentrations à la limite inférieure à la normale en folates. La prévalence d'une hyperhomocystéinémie de 42% chez les patients atteints de maladie vasculaire cérébrale, de 28% chez les personnes atteintes de maladies vasculaires périphériques et de 30% chez les personnes souffrant de maladie cardiovasculaire souligne l'intérêt d'une supplémentation visant à limiter le taux d'homocystéine circulant.

Les apports conseillés : Ils varient de 200 à 400µg/j et une part importante de la population n'atteint pas ces apports.

La vitamine 12 : Cobalamine

La vitamine B12 existe dans l'organisme sous différentes formes que l'on désigne sous le nom de cobalamines et qui, en raison de leur activité de coenzymes, jouent un rôle important dans de nombreuses réactions métaboliques.

Les enzymes à coenzymes B12 sont impliquées dans deux types de réaction : les réactions de transméthylation (le coenzyme est la méthyl-cobalamine) et d'isomérisation (le coenzyme est l'adénylcobalamine).

De par ses rôles biochimiques, la carence en vitamine B12 conduit à un déficit en méthionine disponible ayant diverses conséquences cliniques et métaboliques et, parmi celle ci, une déplétion marquée des réserves en folates. La méthyl-cobalamine est le coenzyme de la méthionine synthétase indispensable à la conversion de l'homocystéine en méthionine.

C'est une réaction très importante, car elle est couplée avec la transformation de l'acide N5méthyl-tétra-hydrofolique (N5 méthyl FH4) en acide tétra-hydrofolique (FH4) qui est la plaque tournante du métabolisme des folates (cf. vitamine B9). Lorsqu'il y a carence en vitamine B12, il y a non seulement réduction de la synthèse de la méthionine, mais aussi accumulation de N5-méthyl FH4 dont les taux plasmatiques sont généralement élevés. Les métabolismes des vitamines B12 et B9 se trouvent donc étroitement imbriqués.

Compte tenu du rôle essentiel des folates dans la prévention du stress oxydant via leur action de régulation de l'homocystéinémie, l'association vitamine B12/B9 apparaît comme une nécessité.

De plus, la vitamine B12 permettrait le maintien sous forme réduite GSH du glutathion érythrocytaire et des groupements sulfhydryles nécessaires à l'activation de nombreux enzymes. Elle pourrait donc intervenir avec d'autres vitamines du groupe B comme la vitamine B2 dans la régénération des groupements SH après leur oxydation, notamment par des radicaux libres en groupements S-S.

Apports conseillés : Il est de 1 µg/j. La vitamine B12 est rarement étudiée dans les enquêtes épidémiologiques et l'on manque de données concernant le niveau d'apports alimentaires et le statut biologique de cette vitamine. Le subdéficit est associé

à un taux élevé de l'homocystéine. L'accumulation d'homocystéine est associée à une augmentation du risque cardio-vasculaire, dont l'incidence croît avec l'âge.

De nombreuses études d'intervention indiquent la valeur d'une supplémentation par voie orale de vitamine B12, particulièrement en prévenant les désordres du métabolisme de l'homocystéine (Loew D et Al. Studies on vit B12 status in the elderly, prophylactic and therapeutic consequences, *Int J Vitam Nutr Res* 1999 ; 69(3) : 228-233).

Les essais de supplémentation en vitamine B12 sont nombreux et visent à restaurer un statut altéré par l'âge ou certains troubles (neurologiques, croissance, immunité, anémies, maladies cardio-vasculaires). Pour prévenir ou améliorer les neuropathies, l'association folates et vitamine B12 est souvent décrite, en relation avec le maintien de la synthèse des acides nucléiques d'une part, et des réactions de méthylation d'autre part .

De nombreuses études d'intervention indiquent la valeur d'une supplémentation par voie orale de vitamine B12, particulièrement en prévenant les désordres du métabolisme de l'homocystéine.

Références bibliographiques :

- Agarwal S, Rao AV. (2000) Carotenoids and chronic diseases. *Drug Metab Drug Interact.* 17(1-4):189-210
- Alberg A. (2002) The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients. *Toxicology*, 15;180(2):121-37
- Ambroise M. (2001) Apports nutritionnels conseillé pour la population française, 3^{ème} édition ; Ed. TECH & DOC (148-149)
- Anderson, R.A; Polansky, M.M. Tea enhances insulin activity. 2002, *J. Agric. Food Chem.* , 50, 7182-7186.
- Arteel GE, Uesugi T, Bevan LN, Gabele E, Wheeler MD, McKim SE, Thurman RG. (2002) Green tea extract protects against early alcohol induced liver injury in rats; *Biol chem* 383(3-4):663-70
- Astley SB, Hughes DA, Wright T, Elliott RM, Southon S. (2004) DNA damages and susceptibility to oxidative damage in lymphocytes: effects of carotenoids in vitro and in vivo. *Br J Nutr*, 91(1):53-61
- Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, Ferlisi A, Cani C, et al. (2003) Role of magnesium in insulin action, diabetes, and cardio-metabolic syndrome X. *Mol Aspects Med.* 24(1-3):39-52
- Cernak I, Savic V, Kotur J, Prokic V, Kuljic B, Grbovic D, Veljovic M. (2000) Alterations in magnesium and oxidative status during chronic emotional stress. *Magnes Res.* 13(1):29-36.
- Chakraborti S, Chachraborty T, Mandal M, Mandal A, Das S, Ghosh S. (2002) Protective role of magnesium in cardiovascular diseases: a review. *Mol Cell Biochem* 238(1-2):163-79
- Chen L, Duncan C, Sharifi R, Ghosh L, Bowen PE. (2001) Oxidative DNA damage in prostate cancer patients consuming tomato sauce-based entrees as a whole food intervention. *J Natl Cancer Invest* 19;93(24):1872-9
- Choi YB, Kim YI, Lee KS, Kim BS, Kim DJ. (2004) Protective effect of epigallocatechingallate on brain damage after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Res* 3;1019(1-2):47-54
- Clarke R, Armitage J. (2002) Antioxidant vitamins and risk of cardiovascular disease. Review of large-scale randomised trials. *Cardiovasc Drugs Ther*, 16(5):1411-5
- Commenges D, Scotet V, Renaud S, Jacqmin-Gadda H, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. (2000) Intake of flavonoids and risk of dementia. *Eur J Epidemiol* 16(4):357-63
- Davies MJ, Judd JT, Baer DJ, Clevidence BA, Paul DR, Edwards AJ, Wiseman SA, Muesing RA, Chen SC. (2003) Black tea consumption reduces total and LDL cholesterol in mildly hypercholesterolemic adults. *J Nutr* 133(10):3298S-3302S
- Srieveld A, Wiseman S. Antioxidant effects of tea: evidence from clinical trials. *J Nutr* 133(10):3285S-3292S
- Davies NP, Morland AB. (2004) Macular pigments: their characteristics and putative role. *Prog Retin Eye Res.* 23(5):533-59
- Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, Packer L. (2003). Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma tocopherol in vivo adjustment for dietary antioxidant intakes. *Am J clin Nutr.* 77(1):160-6
- Djurhuus MS, Klitgaard NA, Pedersen KK, Blaabjerg O, Altura BT, Henriksen JE (2001) Magnesium reduces insulin-stimulated glucose uptake and serum lipid concentrations in type 1 diabetes. *Metabolism.* 50(12):1409-17
- Duffy SJ, Keaney JF, Holbrook M, Gokce N, Swerdloff PL, Frei B, Vita JA. (2001) Short and long term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 10;104(2):151-6
- Elmafda I, Rust P, Majchrzak D, Wagner KH, Genser D, Lettner R, Pinter M. (2004) Effects of beta-carotene supplementation on free radical mechanism in healthy adult subject. *Int J Vitam Nutr Res*, 74(2):147-52.
- Fox C, Ramsoomair D, Carter C. (2001) Magnesium: its proven and potential clinical significance. *South Med J.* 94(12):1195-201

Frei B, Higdon JV (2003) Antioxidant activity of tea polyphenols in vivo: evidence from animals studies. *J Nutr* 133(10):3275S-3284S

Giugliano D.(2000) Dietary antioxidants for cardiovascular prevention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 10(1):38-44

Granado F, Olmedilla B, Blanco I. (2003). Nutritional and clinical relevance of lutein in human health. *90(3):476-502*

Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. (2002) Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. *Acta Diabetol.* 39(4):209-13

Guerrero-Romero F, Tamez-Perez HE, Gonzales-Gonzales G, Salinas-Martinez AM, et al. (2004) Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity in non diabetic subjects with insulin resistance. A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diabetes Metab.,* 30(3):253-8

Gums JG. (2004) Magnesium in cardiovascular and other disorders. *Am J Health Syst Pharm.* 1;61(15):1569-76

Gupta SK, Halder N, Srivastava S, Trivedi D, Joshi S, Varma SD. (2002) Green tea protects against selenite-induced oxidative stress in experimental cataractogenesis. *Ophthalmic Res* 34(4):258-63

Gupta SK, Trivedi D, Srivastava S, Joshi S, Halder N, Verma SD.(2003) Lycopene attenuates oxidative stress induced experimental cataract development: an in vitro and in vivo study. *Nutrition*, 19(9):794-9

Guyton KZ, Kensler TW.(2002) Prevention of liver cancer. *Curr Oncol Rep* 4(6):464-70

Hakim IA, Harris RB, Brown S, Chow HH, Wiseman S, Agarwal S, Talbot W. (2003) Effect of increased tea consumption on oxidative DNA damage among smokers: a randomized controlled study. *J Nutr.* 133(10):3303S-3309S

Hakim IA, Harris RB, Chow HH, Dean M, Brown S, Ali IU. (2004) Effect of a 4 month tea intervention on oxidative DNA damage among heavy smokers: role of glutathione-S-transferase genotypes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 13(2):242-9

Hans CP, Chaudhary DP, Bansal DD. (2002) Magnesium deficiency increases oxidative stress in rats. *Indaian J Exp Biol;* 40(11):1275-9

Hans CP, Chaudhary DP, Bansal DD.(2003) Effects of magnésium supplémentation on oxidative stress in alloxanic diabetic rats. *Magnes Res,* 16(1):13-29

Hara Y, Green Tea, health benefits and applications, New York Dekker, 2001,

Heber D, Lu QY.(2002) Overview of mechanisms of action of lycopene, *Exp Biol Med,* 227(10):920-3

Higdon JV, Frei B.(2003) Tea catechins and polyphenols :health effects metabolism, and antioxidant functions. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 43(1):89-143

Hughes DA. (2001) Dietary carotenoids and human immune function. *Nutrition*, 17(10):823-7.

Hurst JS, Contreras JE, Siems WG, Van Kuijk FJ.(2004) Oxidation of carotenoids by heat and tobacco smoke. *Biofactors,* 20(1):23-35

Ishige K, Schubert D, Sagara Y. (2001) Flavonoids protect neuronal cells from oxidative stress by three distinct mechanisms. *Free Radic Biol Med* 15; 30(4):433-46

Kiokias s, Gordon MH.(2003) Dietary supplementation with a natural carotenoid mixture decreases oxidative stress. *Eur J Clin Nutr,* 57(9):1135-40

Klaunig JE, Xu Y, Han C, Kamendulis LM, Chen J, Heiser C, Gordon MS, Mohler ER (1999) The effect of tea consumption on oxidative stress in smokers and non smokers. *Proc Soc Exp Biol Med* 220(4):249-54

Kucuk O, Sarkar FH, Djuric Z, Sakr w, Pollak MN, Khachik F, Banerjee M, Bertram JS, Wood DP(2002) Effects of lycopene supplémentation in patients with localized prostate cancer; *exp Biol Med,* 227(10):881-5

Lal J, Vasudec K, Kela AK, Jain SK. (2003) Effect of oral magnesium supplementation on the lipid profile and blood glucose of patients with type é diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India.* 51:37-42

Lean, M. E., Noroozi, M., Kelly, I., Burns, J., Talwar, D., Sattar, N., and Crozier, A., Dietary flavonols protect diabetic human lymphocytes against oxidative damage to DNA, 1999, *Diabetes,;* 48:176-181

Leenen, R., Roodenburg, A. J., Tijburg, L. B., and Wiseman, S. A., A single dose of tea with or without milk increases plasma antioxidant activity in humans, 2000; *Eur J Clin Nutr,* 54:87-92)

Luczaj W, Waskiewicz E, Skrzydlewska E, Roszkowska-Jakimiec W.(2004) Green tea pprotects against age dependent ethanol-induced oxidative stress. *J Toxicol Environ Health A.* 9;67(7):595-606

Manuel y Keenoy B, Moorkens G, Vertommen J, Noe M, Neve J, De Leeuw I. (2000) Magnesium status and parameters of the oxidant antioxidant balance in patients with chronic fatigue: effects of supplementation with magnesium. *J Am Coll Nutr.* 19(3):374-82

Matsumoto, N., Ishigaki, F., Ishigaki, A., Iwashina, H., and Hara, Y., Reduction of blood glucose levels by tea catechin, 1993, *Biosci., Biotechnol. Biochem.,* 57:525

Mc Kay DL, Blumberg JB.(2002) The role of tea in human health: an update *J Am Coll Nutr.* 21(1):1-13

MCS,KS,Kuttan R.(2002) Anti diabetic activity of green tea polyphenols and their role in reducing oxidative stress in experimental diabetes *J Ethopharmacol.* 83(1-2):109-116

Misra A, Chattopadhyay R, Banerjee S, Chattopadhyay DJ, Chatterjee IB.(2003) Black tea prevents cigarette smoke-induced oxidative damage of proteins in guinea pigs. *J Nutr* 133(8):3622S-3628S

Paolini M, Abdel-Rahman SZ, Sapone A, Pedulli GF, Perocco P, Cantelli-Forti G, Legator MS.(2003) Beta carotene: a cancer chemopreventive agent or a co-carcinogen?? *Mata res* 543(3):195-200

Polidori MC, Cherubini A, Stahl W, Senin U, Sies H, MecocciP.(2002) Plasma carotenoid and MDA levels in ischemic stroke patients: relationship to early outcome.*Free Radic Res.* 36(3):265-8

Rao AV.(2002) Lycopene, tomatoes and the prevention of coronary heart disease. *Exp Biol Med,* 227(10):908-913

Rao RV, Argawal S.(2000) Role of antioxidant lycopene in cancer and heart disease. *J Am Coll Nutr.* 19(5):563-9

Saffari Y, Sadrzadeh SM. (2004) Green tea metabolite EGCG protects membrane against oxidative damage in vitro. *Life Science;*6;74(12):1513-8

Semba RD, Dagnelie G.(2003) Are lutein and zeaxanthine conditionally essential nutrients for eye health? *Med Hypotheses,* 61(4):465-72

Shechter M. (2003) Does magnesium have a role in the treatment of patients with coronary diseases? *Am J Cardiovasc Drugs,* 3(4):231-9

Shiga T, Wajima Z, Inoue T, OgawaR. (2004) Magnesium prophylaxis for arrhythmias after cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials; *Am J Med.* 1;117(5):325-33

Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. (2004) The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. *Biomed Pharmacother,* 58(2):100-10

Thiagarajan G, Chandani S, Sundari CS, Rao SH, Kulkarni AV, Balasubramanian D. (2001) Antioxidant properties of green and black tea and their potential ability to retard the progression of eye lens cataract. *Exp Eye Res* 73(3):393-401

Toshi TG, Bordonni A, Hrelia S, Bendini A, Lercker G, Biagi PL.(2000) The protective role of different green tea extracts after oxidative damage is related to their catechin composition. *J Agric Food Chem.* 48(9):3973-8

Tyssandier V, Feillet-Coudray C, Caris-Veyrat C, Guillard JC, Coudray C, Reich M, et al. (2004) Effect of tomato product consumption on the plasma status of antioxidant microconstituants and on the plasma total antioxidant capacity in healthy subjects *J Am Coll Nutr,* 23(2):148-58

Weinreb O, Mandel S, Amit T, Youdim MB: (2004) Neurological mechanisms of green tea polyphenols in Alzheimer and Parkinson diseases. *J Nutr Biochem.* 15(9):506-16

Wertz K, Siler U, Goralczyk R.(2004) Lycopene: mode of action to promote prostate health. *Arch Biochem Biophys.* 1;430(1):127-34

Wolfram RM, Oguogho A, Efthimiou Y, Budinsky AC, Sinzinger H. (2002) Effect of black tea on iso prostaglandins and platelet aggregation in healthy volunteers. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 66(5-6):529-33

Physiomance Antiox-Plus

QUAND CONSEILLER PHYSIOMANCE ANTIOX-PLUS ?

• **Chez les personnes soumises à de fortes expositions à risque :**

- Exposition régulière au soleil
- Tabac
- Prises de médicaments au long court (pilule, AINS, statines)

• **Chez les populations à risques :**

- Sujets après 50 ans
- Pratique régulière d'un sport

• **En accompagnement de certains états pathologiques :**

- Pathologies inflammatoires et immunoallergiques
- Toutes les pathologies qui entraînent des diminutions des défenses immunitaires
- DMLA, cataracte
- Diabète de type 1 et 2
- Obésité

Analyse nutritionnelle et ingrédients

Valeur énergétique	pour 100 g	par comprimé	% AJR/comp.
	375,10 kcal 1567,92 kJ	3,75 kcal 15,67 kJ	
Protides	14,50 g	140,00 mg	
Lipides	3,90 g	40,00 mg	
Glucides	70,50 g	700,00 mg	
Extrait sec de thé vert	19,41 g	200,00 mg	
dont polyphénols	9,70 g	100,00 mg	
Magnésium	9,70 g	100,00 mg	33,00 %
Zinc	970,87 mg	10,00 mg	67,00 %
Sélénium	7,28 mg	75,00 µg	
Manganèse	97,09 mg	1,00 mg	
Vitamine C	11,65 g	120,00 mg	200,00 %
Bêta-carotène	466,02 mg	4,80 mg	100,00 %
Vitamine E	970,87 mg	10,00 mg	100,00 %
Vitamine B6	48,54 mg	0,50 mg	25,00 %
Vitamine B2	48,54 mg	0,50 mg	31,00 %
vitamine B9	19,42 mg	200,00 µg	100,00 %
vitamine B12	0,09 mg	1,00 µg	100,00 %
Lycopène	485,44 mg	5,00 mg	
Lutéine	485,44 mg	5,00 mg	

