

# INTERET DES COMPLEXES ANTIOXYDANTS

Dr Jean-Paul CURTAY  
Dr Jean-Marc ROBIN

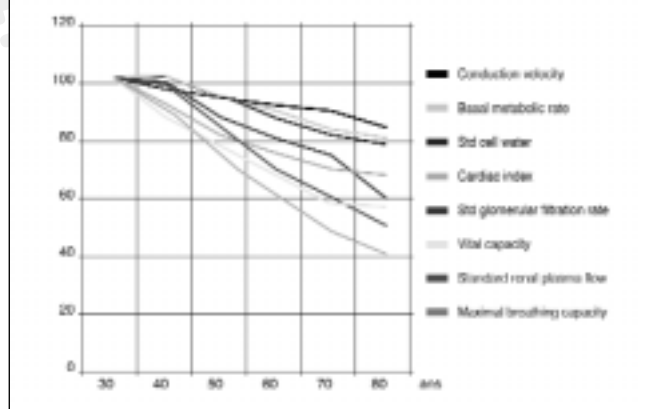
La vie en aérobose se traduit au niveau cellulaire par l'existence d'une chaîne respiratoire mitochondriale nécessaire au stockage de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP). La chaîne respiratoire est une succession de phénomènes d'oxydoréduction au cours desquels il existe des transferts d'électrons. Ces électrons peuvent réagir avec une molécule avoisinante pour aboutir à la formation d'un radical libre. Un radical libre est une espèce chimique contenant un ou plusieurs électrons non appariés sur l'orbite électronique la plus externe. Les radicaux libres sont produits au cours de nombreuses réactions engagées dans les mécanismes physiologiques, (respiration mitochondriale), dans les mécanismes pathologiques (inflammation, infection, toute pathologie dégénérative et vieillissement accéléré) et au cours de la pollution (par les métaux lourds, les xénobiotiques, ozone, les rayonnements ionisants...). L'athérosclérose est un bon modèle de pathologie liée au stress oxydant car c'est à la fois une maladie dégénérative, inflammatoire, et infectieuse. Dans toutes les cellules aérobes, les radicaux libres sont essentiellement des radicaux oxygénés. Leur hyperréactivité les

engage dans des réactions de dénaturation des constituants cellulaires de type peroxydation, avec les glucides, les lipides, les protéines et l'ADN, formant des produits très instables. Ceux-ci donnent lieu à des réactions en chaîne générant de nouveaux radicaux libres. Ce processus de peroxydation s'auto-entretient de lui-même et il faut attendre l'obtention de produits stables par réaction entre deux radicaux ou l'intervention de substances protectrices dites "piégeurs de radicaux libres" pour l'arrêter (1,2).

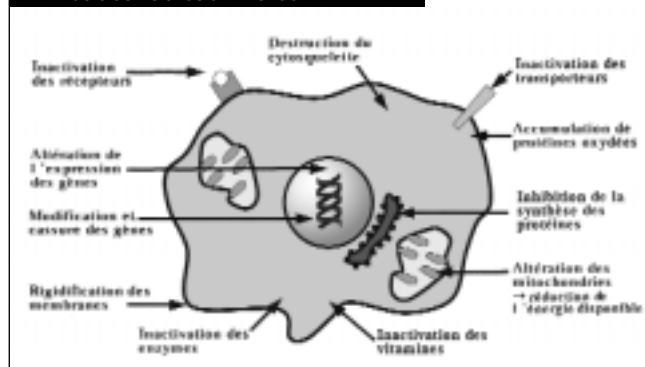
La protection contre les effets délétères induits par les radicaux oxygénés s'effectue à l'aide de trois types d'agents différents : les protéines non enzymatiques (albumine, haptoglobine et transferrine) jouent un rôle antioxydant par chélation des ions (3). Les enzymes tels que les superoxyde-dismutases et les glutathion-peroxydases transforment des radicaux très prooxydants en substances inoffensives. En troisième, les antioxydants d'origine nutritionnelle, les caroténoïdes, les tocophérols (vitamine E) et l'acide ascorbique (vitamine C) sont des antioxydants essentiels pour l'homme dont les apports peuvent prévenir et même aider au traitement des maladies liées au stress oxydant. Il existe de nombreux autres antioxydants. Parmi ces substances, certaines sont regroupées dans le grand groupe des polyphénols, composé principalement de trois familles : les flavonoïdes, les anthocyanes et les tanins. Bien que non essentielles, ces substances jouent pourtant un rôle majeur dans la lutte contre le stress oxydant. Les apports alimentaires en antioxydants se révèlent aujourd'hui bien insuffisants par rapport aux besoins. D'une part, les teneurs en antioxydants des aliments se sont affaiblies avec l'agriculture intensive, tandis que la pollution des aliments n'a fait que s'accroître, et, d'autre part, la vie citadine source de stress, de pollution, de repas déséquilibrés et de tabagisme passif, est à l'origine d'une surutilisation en antioxydants. La supplémentation en antioxydants n'est plus un luxe, mais elle est devenue une nécessité, dès le plus jeune âge, nous préservant ainsi d'un vieillissement prématuré et nous prévenant de l'apparition de nombreuses maladies.

Les caroténoïdes sont des pigments liposolubles de couleur jaune, orangée à rouge. Malgré l'identification de plus de 600 caroténoïdes spécifiques, seul un nombre limité d'entre eux sont présents en quantité sensible dans le sang et les tissus humains (4,5). Les principaux caroténoïdes sont le 9-cis et tout-trans- $\beta$ -carotène (provitamine A), le lycopène et la lutéine. Malgré la similarité de leur structure, ils exercent différentes fonctions biologiques, dont certains préviennent ou contrôlent efficacement la génération de radicaux libres. Il existe une corrélation entre l'augmentation des taux de caroténoïdes transportés par les lipoprotéines et la diminution du risque de cardiopathie coronarienne. Aux États-Unis, après quatre années de suivi auprès de 39910 hommes, ceux dont la consommation de  $\beta$ -carotène se situait dans le quintile supérieur présentaient un risque inférieur de 25 % d'avoir une cardiopathie coronarienne (6). Les suppléments en  $\beta$ -carotène, lycopène et tocophérol diminuent l'oxydation des LDL par rapport au placebo. De même, il a été montré une association inverse entre les taux de l'ensemble des caroténoïdes

## • Déclins fonctionnels liés à l'âge



## • Effet des radicaux libres



et le risque de différents types de cancers : cancer du poumon (7), cancers propres à la femme (sein (8), col de l'utérus) et cancers de l'appareil digestif (pharynx, larynx, œsophage, estomac, colon rectum). La supplémentation en  $\beta$ -carotène (9) a stimulé certains indices de la fonction immunitaire (10) chez des hommes âgés (11) et des hommes non-fumeurs en bonne santé (12). Aussi, le  $\beta$ -carotène est essentiel au bon fonctionnement de la communication cellulaire, de la différenciation cellulaire et de la reproduction. Le lycopène, le pigment rouge extrait de la tomate, piège les radicaux libres avec une efficacité supérieure d'au moins 70 % à celle du  $\beta$ -carotène (13). Le lycopène présente un grand intérêt du fait de ses propriétés antimutagènes. Une étude d'une durée de 7 ans portant sur 48000 volontaires a apporté la preuve que la consommation de lycopène réduit le risque d'apparition du cancer de la prostate. La lutéine (extraite du kiwi par exemple), l'un des deux caroténoïdes (avec la zéaxanthine) est concentré dans la région maculaire de la rétine. Sa propriété antioxydante s'exerce au travers d'une fonction de filtre de lumière de la lumière bleue et de capteur de l'oxygène singulet (espèce la plus réactive de l'oxygène pouvant initier une cascade de réaction) dans les tissus rétiens, prévenant ainsi la dégénérescence première cause de cécité chez la personne âgée (14,15). Il a été montré qu'une supplémentation à long terme de lutéine chez des patients atteints d'une faiblesse pigmentaire peut induire une augmentation significative de cette pigmentation et réduire ainsi la dégénérescence maculaire (16). Par ailleurs, les caroténoïdes peuvent, dans la mesure où ils interfèrent avec les processus de photo-oxydation, présenter un intérêt en cas de photosensibilisation ou de photodermatose (urticaire solaire, lucite, photosensibilité médicamenteuse). Un mélange de caroténoïdes naturels est plus efficace et agit en synergie en fonction de leurs propres caractéristiques de solubilité et de leurs activités antioxydantes spécifiques.

■ La vitamine E désigne un groupe de nombreux composants présents dans la nature : les  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - et  $\delta$ -tocophérols et tocotriénols. Les rôles fondamentaux des tocophérols sont la protection antioxydante de la surface des lipoprotéines et des membranes cellulaires. Les tocophérols les plus retrouvés au niveau du plasma sont l' $\alpha$  et le  $\gamma$ -tocophérol. Le  $\gamma$ -tocophérol est capable de piéger les peroxy-nitrites, particulièrement dangereux pour les neurones, ce que ne peut effectuer l' $\alpha$ -tocophérol. La vitamine E est un protecteur cardiovasculaire. L'étude MONICA de l'OMS a montré une corrélation inverse très significative entre la mortalité coronarienne et les concentrations plasmatiques d' $\alpha$ -tocophérol normalisée pour un taux de cholestérol. L'ensemble des données épidémiologiques est largement en faveur du rôle protecteur, vis-à-vis du risque de cardiopathie ischémique, de la vitamine E, surtout lorsque la concentration plasmatique est basse dans la population, du  $\beta$ -carotène et de la vitamine C, avec une potentialisation de leur effet. Une étude ayant évalué la supplémentation des sujets montre une moindre progression des lésions coronariennes chez les patients se supplémentant en vitamine E à des doses supérieures à

100 UI par jour. Des études épidémiologiques ont ainsi montré que des patients atteints de maladies coronariennes présentaient des niveaux plus bas de  $\gamma$ -tocophérol et un rapport  $\alpha/\gamma$  plus élevé que les individus sains (17). Une consommation accrue de vitamine E permet d'augmenter la réponse immunitaire. Elle inhibe l'agrégation plaquettaire et a un effet anti-inflammatoire. C'est un stabilisateur des membranes à la fois protecteur musculaire et érythrocytaire. Une étude effectuée sur 400 adultes (18) dont la moitié est atteinte de cataracte met en évidence que le statut équilibré en vitamine E ( $\alpha$  et  $\gamma$ -tocophérol) ralentit l'évolution de cette maladie. Enfin, des jeunes patients épileptiques présentent des taux plus faibles d' $\alpha$ -tocophérol que les adultes sains. De nombreuses études expérimentales (19) montrent une meilleure efficacité et surtout une meilleure biodisponibilité de la vitamine E d'origine naturelle par rapport à celle d'origine synthétique. Enfin, une étude chez des volontaires en bonne santé a montré qu'une supplémentation de 100 mg/jour d' $\alpha$ -tocophérol seul pendant deux mois associée à une supplémentation de 15 mg/jour de lutéine pendant quatre mois a entraîné une augmentation de 120 % d' $\alpha$ -tocophérol sérique simultanément à une baisse de 60 % du  $\gamma$ -tocophérol (20). La vitamine E doit donc être apportée sous les deux formes  $\alpha$  et  $\gamma$  en quantités équivalentes, pour assurer la protection de l'oxydation des lipoprotéines (21) (LDL-cholestérol) et des acides gras insaturés des membranes lipidiques.

■ Le sélénium est un oligo-élément indispensable à l'enzyme antioxydante appelée la glutathion-péroxydase. La teneur en sélénium du sol agricole d'Europe occidentale est de plus en plus faible en raison des cultures intensives et des pluies acides. L'alimentation en est donc faiblement pourvue. Cette déficience peut donc être compensée par une supplémentation. En plus de son activité antioxydante, le sélénium est nécessaire au fonctionnement du système immunitaire et thyroïdien. Le risque de cardiopathie ischémique est plus grand chez les sujets ayant le taux le plus bas de sélénium. Le risque de mortalité coronarienne est réduit chez les sujets qui ont la plus forte consommation de sélénium par comparaison avec ceux qui ont les plus faibles apports (22).

■ La vitamine C ou acide ascorbique est l'antioxydant hydrosoluble majeur. Il permet la régénération de la vitamine E et du glutathion nécessaire à la glutathion-péroxydase. Enfin, quand il a joué son rôle il est éliminé par le rein. Mais l'acide ascorbique joue bien d'autres rôles que celui d'antioxydant. Sur le plan biochimique, il est nécessaire aux réactions d'hydroxylation au cours de la synthèse du collagène, des catécholamines, du cortisol, de la carnitine et des acides biliaires. Il réduit les réactions allergiques notamment en favorisant la dégradation et l'élimination de l'histamine. Il possède un effet anti-inflammatoire et stimule l'immunité. C'est un protecteur cardiovasculaire qui participe à la fibrinolyse, inhibe l'agrégation plaquettaire, améliore la vasodilatation et favorise un taux bas de cholestérol. Il possède un effet antalgique sur les douleurs musculaires et permet de réduire la consommation

d'oxygène pour un même effort. Il facilite l'absorption du fer non héminique et mobilise le fer d'un compartiment à l'autre. Il inhibe la transformation des nitrites en nitrosamines cancérigènes. Il limite l'absorption des métaux lourds excepté l'aluminium et favorise leur élimination. Enfin, il participe à la dégradation de nombreux xénobiotiques. Une carence en vitamine C donne les signes du scorbut (maladie de Barlow chez l'enfant). Un apport important et régulier de vitamine C contribue à prévenir l'apparition de pathologies dégénératives oculaires (cataracte et dégénérescence maculaire) en association avec certains caroténoïdes, la survenue de cancers des voies digestives (oropharynx, estomac, côlon, rectum), des poumons et du col utérin. Il contribue à réduire avec les autres antioxydants le risque de coronaropathies.

■ Les polyphénols ont aussi des propriétés antioxydantes. Plusieurs études ont permis de définir des propriétés importantes de ces composés, en particulier en ce qui concerne les flavonoïdes (23). Les flavonoïdes, sont contenus dans les fruits et les légumes, dans le vin et le thé. Leur caractère antioxydant contribue à la prévention de pathologies telles que les maladies cardiovasculaires (24,25) et les cancers (26). Les flavonoïdes sont des piègeurs efficaces des radicaux libres les plus prooxydants, particulièrement impliqués dans la peroxydation lipidique. De plus, ils ont une activité chélatrice des métaux tels que cuivre et fer, qui, à l'état libre, peuvent être à l'origine de la production de radicaux libres par les réactions de Fenton et d'Haber-Weiss (27). Les flavonoïdes sont des substances liposolubles et hydrosolubles. Ce sont surtout des protecteurs vasculaires améliorant la résistance et la perméabilité des vaisseaux aussi bien artériels que veineux. Ils augmentent aussi la résistance des vaisseaux en protégeant le tissu conjonctif périvasculaire des dégradations enzymatiques. Ils favorisent les échanges liquidien transcapillaires et la diffusion des protéines plasmatiques. Ils protègent les LDL vis-à-vis de l'oxydation (28). Ils inhibent l'adhésion et l'agrégation plaquettaires (29). Il existe une relation inverse entre la mortalité coronarienne et les apports alimentaires en flavonoïdes (y compris après ajustement pour différents facteurs dont les vitamines C, E et  $\beta$ -carotène). De plus, il existe une synergie étroite entre vitamine C et flavonoïdes (30,31) qui se traduit par une épargne et une potentialisation des effets de la vitamine C. L'impact des flavonoïdes sur les parois vasculaires, ainsi que leurs propriétés anti-inflammatoires (32), sont à l'origine de l'utilisation en thérapeutique, comme vasculoprotecteurs et veinotoniques. Par ailleurs, des études réalisées in vitro et in vivo (33) suggèrent que les flavonoïdes agissent à tous les stades de la cancérogenèse (initiation, promotion et progression). Ils inhibent la croissance de lignées cellulaires cancéreuses, en interférant avec les mécanismes de transduction des signaux mitogènes. De nombreuses enquêtes épidémiologiques attribuent, un effet préventif très important à la consommation de fruits et légumes, riches en ces composés pour divers cancers (poumon 34, prostate 35...).

■ La seconde famille des polyphénols, représentée par

les anthocyanes, se trouve en quantité importante dans certains fruits, en particulier dans les baies de fruits rouges (myrtilles, cassis...), ainsi que dans les raisins rouges, les fraises et les framboises. Ces anthocyanes se retrouvent, par exemple, dans les vins rouges (sous forme plus ou moins modifiée par la fermentation et la conservation (36) connus pour leur action protectrice contre les maladies cardiovasculaires (37). Les extraits de la myrtille, eux, agissent dans la protection des maladies oculaires liée à une activité vasculoprotectrice et anti-œdémateuse ; une autre indication retenue pour la baie de myrtille est le traitement adjuvant de la composante douloureuse des colites spasmodiques. Quant aux extraits (pépins) de raisin, un des antioxydants naturels les plus puissants, ils inhibent la formation anormale de thrombus, stimulent la production de collagène et protègent de certains cancers.

■ L'action des polyphénols ne sera totalement efficace qu'en présence de tanins, avec, entre autre, la famille des catéchines dont le principal représentant est l'épigallocatechingallate (EGCG), le principal ingrédient du thé vert. Celui-ci contient les plus puissants antioxydants polyphénoliques (38) avec une activité antiradicalaire aussi puissante que celle de la vitamine E (39). Ce dernier inhibe la formation d'un produit stable le 8-hydroxy-désoxyguanosine (8-OHdG), un marqueur des dommages oxydatifs de l'ADN (40). Les buveurs réguliers de thé vert réduisent leur risque de cancer de l'œsophage de 60 %. Même les fumeurs japonais qui boivent du thé vert réduisent leur risque de cancer du poumon de 45 %, ce qui expliquerait que le Japon présente à la fois le plus fort pourcentage de fumeurs du monde développé et le plus faible taux de cancers du poumon. Les polyphénols du thé vert sont particulièrement remarquables parce qu'ils protègent des cancers (41,42) à tous les stades. Ils inhibent la croissance de lignées cellulaires cancéreuses. D'après une étude japonaise (43), le thé vert, lorsqu'il est consommé en quantité suffisante (au moins 10 tasses par jour) diminue radicalement la progression des cancers déjà initiés : les patients atteints de cancer du poumon et gros buveurs de thé vert vivent en moyenne 3 ans de plus pour les hommes et 8 ans et demi de plus pour les femmes, que les patients qui en boivent moins de 3 tasses par jour ! L'action de l'EGCG s'expliquerait par une inhibition de la libération de Tumor Necrosis Factor (TNF) et une réduction de l'activité de l'ornithine décarboxylase (biomarqueur des cancers de l'estomac et du côlon).

■ En association, les substances antioxydantes (les caroténoïdes comme le  $\beta$ -carotène, le lycopène et la lutéine, l'acide ascorbique, les tocophérols sous ses formes  $\alpha$  et  $\gamma$ , les flavonoïdes, les extraits de thé vert, de baie de myrtille et de raisins) présentent des effets synergiques efficaces pour lutter contre le stress oxydant et ses effets délétères nous protégeant du vieillissement accéléré des nombreuses pathologies dégénératives lié à l'âge et de la composante oxydative des pathologies aiguës : infectieuses, traumatiques, inflammatoires et allergiques.

- 1- **Chaudière J.** Some chemical and biochemical constraints of oxidative stress in living cell. In C A Rice-Evans and R H Burdurdon. *Free Radical Damage and its Control*. Elsevier Science B V. USA. 25-65, 1994.
- 2- **Kehrer JP, SMITH CV.** Free Radicals in Biology: Sources, Reactivities, and Roles in the Etiology of Human Diseases. In "Natural Antioxydants in Human Health and Disease". FREI B. Academic Press. Boston (Massachussets). 25-62, 1994.
- 3- **Brmbak, Sies H.** Nonenzymatic Antioxydant Defense Systems. In "Natural Antioxydants in Human Health and Disease". FREI B. Academic Press. Boston (Massachussets). 107-128, 1994.
- 4- **Beecher, G.R. and Khachik, F.** Qualitative Relationship of Dietary and Plasma Carotenoids in Human Beings. Beyond Deficiency: New Views on the Function and Health Effects of Vitamins, New York Academy of Sciences, February 9-12, 1992;P-3
- 5- **Beecher, G.R. and Khachik, F.** Qualitative Relationship of Dietary and Plasma Carotenoids in Human Beings. Beyond Deficiency: New Views on the Function and Health Effects of Vitamins, New York Academy of Sciences, February 9-12, 1992;P-3
- 6- **Gaziano JM. and Hennekens CH.** Antioxydant vitamins in the prevention of coronary artery disease. *Cont.Int.Med.*, 1995, 7: 9-14
- 7- **Talwar, Dinesh, et al.** Effect of Inflammation on Measures of Antioxydant Status in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. \*, *American Journal of Clinical Nutrition*, 1997;66:1283-1285
- 8- **Rock, Cheryl, L., et al.** Carotenoids, Vitamin A, and Estrogen Receptor Status in Breast Cancer. *Nutrition and Cancer*, 1996;25(3):281-296
- 9- **Woodall, Alan, A., et al.** Caution With beta-carotene Supplements. *The Lancet*, April 6, 1996;347:967- 968
- 10- "Carotenoids and Immune Function" *Nutrition Week*, March 28, 1997;27(12):7/Proceeding of the UJNR Protein Resources Panel, 25th Annual Meeting, 1996
- 11- **Santos MS., Meydani SN., Leka L., Wu D., Fotouhi N., Meydani M., Hennekens CH. And Gaziano JM.** Natural killer cell activity in elderly men is enhanced by beta-carotene supplementation. *Am.J.Clin.Nutr.*, 1996, 64 : 772-777
- 12- **Hughes DA., Wright AJ., Finglas PM., Peerless AC., Bailey AL., Astley SB., Pinder AC. And Southon S.** The effect of beta-carotene supplementation on the immune function of blood monocytes from healthy male nonsmokers. *J.Lab.Clin.Med.*, 1997, 129 : 309-317
- 13- "Antioxydants and Lycopene" *Nutrition Week*, March 21, 1997;27(11):7
- 14- **Landrum JT, et al.** A One Year Study of the Macular Pigment: The Effect of 140 Days of a Lutein Supplement. *Exp Eye Res*, 1997; 65:57-62
- 15- **Blumberg, Jeffrey, Ph.D.** Nutritional Needs of Seniors. *Journal of the American College of Nutrition*, 1997;16(6):517-523.
- 16- **Landrum, John T., et al.** The Macular Pigment: A Possible Role in Protection From Age- Related Macular Degeneration. *Advances in Pharmacology*, 1997;38:537-555
- 17- **Ohrvall, M., et al.** Tocopherols and Heart Disease Nutrition Report, March, 1996;20/"Gamma, But Not Alpha, Tocopherol Levels in Serum are Reduced in Coronary Heart Disease Patients. *Journal of Internal Medicine*, 1996;239:111-117
- 18- **Lyle BJ, et al.** Serum Carotenoids and Tocopherols and Incidence of Age-Related Nuclear Cataract. *Am J Clin Nutr*, 1999;69:272-277.
- 19- **Chopra RK and Bhagavan HN.** Relative Bioavailabilities of Natural and Synthetic Vitamin E Formulations Containing Mixed Tocopherols in Human Subjects. *Internat J Vit Nutr Res*, 1999;69(2):92-95.
- 20- **Olmedilla, B., et al.** Supplementation With Lutein (4 Months) and alpha-tocopherol (2 months), in Separate or Combined Oral Doses, in Control Men" \* *Cancer Letters*, 1997;114:179-181
- 21- **Esterbauer, Hermann, et al.** Role of Vitamin E in Preventing the Oxidation of Low-Density Lipoprotein. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1991;53:314S-321S
- 22- **LECERF JM.** Nutrition, anti-oxydants et athérosclérose. *Rev Franç Endocrinol Clin*; 38 (2): 119-141, 1997.
- 23- **Remesy C., Manach C., Demigne C., Texier O. et Regeat F.** Intérêt nutritionnel des flavonoïdes. *Med et Nut.*1996 ; 32 (1) : 17-27
- 24- **Cooke JP.** Nutraceuticals for Cardiovascular Health. *Am J Cardiol*, November 19, 1998;82(10A):43S-46S.
- 25- "Coronary Heart Disease and Flavonoids" *Nutrition Week*, June 4, 1999;29(21):7/*Am J Epidemiol*, May 15, 1999;149(10):943-949.
- 26- **Hertog, M G.L., et al.** Intake of Potentially Anticarcinogenic Flavonoids and Their Determinants in Adults in The Netherlands. *Nutrition and Cancer*, 1993;20(1):21-29
- 27- **Puppo, A.** Effect of Flavonoids on Hydroxyl Radical Formation by Fenton-Type Reactions; Influence of the Iron Chelator. *Phytochemistry*, 1992;31(1):85-88
- 28- **Leake, D S.** Effects of Flavonoids on the Oxidation of Low-Density Lipoproteins. *Flavonoids in Health and Disease*, 1998;Chapter 10:253- 276
- 29- **Halpern MJ, et al.** Red-Wine Polyphenols and Inhibition of Platelet Aggregation: Possible Mechanisms, and Potential Use in Health Promotion and Disease Prevention. *J Int Med Res*, 1998;26:171-180
- 30- **Otero, P et al.** Antioxydant and Prooxydant Effects of Ascorbic Acid, Dehydroascorbic Acid and Flavonoids on LDL Submitted to Different Degrees of Oxidation. *Free Radical Research*, 1997;27:619-626
- 31- **Noroozi, Mostafa, et al.** Effects of Flavonoids and Vitamin C on Oxidative DNA Damage to Human Lymphocytes. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1998;67:1210-1218
- 32- **Read, Margaret, A., M.D.** Flavonoids: Naturally Occurring Antiinflammatory Agents. *American Journal of Pathology*, August, 1995;147(2):235-237
- 33- **Stavric, B. and Matula, T.I.** Flavonoids in Foods: Their Significance For Nutrition and Health Lipid Soluble Antioxydants: *Biochemistry and Clinical Applications*, 1992:274-294
- 34- **Knekt, Paul, et al.** Dietary Flavonoids and the Risk of Lung Cancer and Other Malignant Neoplasms. *American Journal of Epidemiology*, 1997;146(3):223-230
- 35- **Denis L, et al.** Diet and Its Preventive Role in Prostatic Disease. *Eur Urol*, 1999;35:377-387.
- 36- **Lapidot T, et al.** pH- Dependent Forms of Red Wine Anthocyanins as Antioxydants. *J Agric Food Chem*, 1999; 47(1):67-70
- 37- **Cheng TO.** Antioxydants in Wine and Tea *J Royal Soc Med*, March, 1999;92:157
- 38- **Chen, Z. Y. and Chan P. T.** Antioxydative Activity of Green Tea Catechins in Canola Oil. *Chemistry and Physics of Lipids*, 1996;82:163-172
- 39- **Fourneau, C., et al.** Radical Scavenging Evaluation of Green Tea Extracts. *Phytotherapy Research*, 1996;10:529-530
- 40- **Xu Y., Ho CT., Amin SG. Han C. and Chung FL.** Inhibition of tobacco-specific nitrosamine-induced lung tumorigenesis in A/J mice by green tea and its major polyphenol as antioxydants. *Cancer Res.*, 1992 : 52: 3875
- 41- **Mathe G.** Red Wine, Green Tea and Vitamins: Do Their Antioxydants Play a Role in Immunologic Protection Against Cancer or Even AIDS? *Biomed Pharmacother*, 1999;53:165-167
- 42- "Dietary Phytochemical Research Demonstrates Potential for Major Role in Cancer Prevention" *Primary Care & Cancer*, 1996;16(7):6-7
- 43- **Fujiki H, et al.** Cancer Inhibition by Green Tea. *Mutation Research*, 1998;402:307-310.
- 44- **Fujiki H, et al.** Japanese Green Tea as a Cancer Preventive in Humans. *Nutrition Reviews*, November, 1996;54(11):S67- S70