

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

Faculté des Science de la Nature et de
La Vie

Département : Biologie Moléculaire et
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم : البيولوجيا الجزيئية والخلوية

Mémoire de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Sciences Toxicologies

Thème

Supplémentation en antioxydants et risques de cancer

Membre de Jury :

Présidente : Dr Zouaghi MF

Examinatrice : Dr Lekroune Z

Encadreure : Dr Benhammada N

Présenté par :

Boutine yassmina

Boukedjane wafa

Année universitaire 2020-2021

Remerciements

*Avant tout, nous remercions ‘Allah’ le tout puissant de nous avoir donné la santé, la force, le courage, la patience, la persistance et nous a permis d’exploiter les moyens disponibles à fin d’accomplir ce modeste travail. Merci de nous avoir
Éclairé le chemin de la réussite.*

*Nous adressons nos plus sincères remerciements à notre encadreur **Dr***

***BENHAMADA N** qui a dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique,
Sa patience, ses conseils, sa grande disponibilité tout au long de la réalisation de
Ce mémoire, ainsi pour le temps qu’elle a bien voulu consacrer et sans lui ce
Mémoire n’aurait jamais vu le jour.*

Nous exprimons nos profonds remerciements aux membres de jury qui vont juger

Notre recherche :

***Dr ZOUAGHI F** à l’université de Jijel qui nous fait l’honneur de présider ce jury.*

***Dr LAKRONE** docteur à l’université de Jijel qui a bien voulu examiner ce travail.*

Nous souhaiterons également remercier nos professeurs de la faculté des sciences de la nature et de la vie pendant les cinq années de notre parcours.

Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail en signe de respect, de reconnaissance et de
Gratitude*

*A **dieu** de tout puissant de m'avoir donné le courage, la santé, et m'a
Accordé son soutien durant les périodes les plus difficiles.*

*A **mes très chers parents**, que j'admire beaucoup, qui m'ont toujours
Aidés dans ma vie et qui n'ont cessés de m'encourager et de me soutenir
Tout au long de mes études, que dieu les garde en bonne santé.*

*A **mes frères et mes sœurs** pour leur tendresse et leur permanente
Présence à mes côtés, pour leur soutien et encouragement.*

*A **mes amis et ma grande famille** qui ont crus en moi et qui ont toujours
Encouragés, et avec qui j'ai passé des années inoubliables.*

Yassmina

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à :

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE

Merci d'être toujours derrière moi et de me soutenir

Tout au long de ces années.

A MON TRÈS CHER PÈRE

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

Mes frères et sœurs

Qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

Mes professeurs de l'université Mohamed seddik benyahhia.

Wafa

Sommaire

Remerciement**Dédicace**

Sommaire	I
Liste des figures	IV
Liste des tableaux	V
Liste des abréviations	VI
INTRODUCTION	1

Chapitre I. Stress oxydant

I. Définitions	2
II. Espèces réactives de l'oxygène	3
II.1. Classification	3
II.2. Rôle des ERO	4
III. Mécanismes de formation des espèces réactives d'oxygène.....	5
III.1. L'ion super oxyde.....	5
III.2. Le radical libre hydroxyle	5
III.3. L'oxygène singulet.....	6
III.4. Le peroxyde d'hydrogène.....	6
IV.Sources des espèces réactives de l'oxygène.....	6
IV.1. Sources endogènes	7
IV.1.1. Sources cellulaires enzymatiques.....	7
IV.1.2. Sources cellulaires non enzymatiques	8
IV.2. Sources exogènes	9
IV.2.1. Les radiations (ionisantes, ultraviolets, micro-ondes).....	9
IV.2.2. Les médicaments.....	9
IV.2.3. Les polluants	9
V. Dualité des ERO	9
V.1.ERO et mort cellulaire.....	9
V.2.ERO et prolifération cellulaire	10
VI. Principales cibles des ERO dans la cellule	11
VI.1. Les protéines	11
VI.2. L'ADN	11
VI.3.Les Lipides	12
VI.4. Les lipoprotéines	13

VII. Pathologies liées au stress oxydant	14
VII.1. Le vieillissement cellulaire	14
VII.2. Le diabète	14
VII.3. Les maladies neurologiques	14
VII.3.1. La maladie d'Alzheimer	15
VII.3.2. La maladie de Parkinson.....	15
VII.4. Les maladies cardiovasculaires.....	15
VII.5. Les maladies oculaires	15
VII.5.1. La cataracte	15
VII.6. Les maladies inflammatoires	16
VII.6.1. L'arthrose.....	16
VII.6.2. L'athérosclérose.....	16

Chapitre II. Système antioxydant

I. Généralités.....	17
I.1. Définition des antioxydants	17
I.2. Classification des antioxydants et leur mode d'action.....	17
I.2.1. Les antioxydants primaires	17
I.2.2. Les antioxydants secondaires	17
I.3. Différentes localisations cellulaires des antioxydants	18
II. Systèmes de défense des antioxydants	20
II.1. Système antioxydant enzymatique	20
II.1.1. La Superoxyde dismutase(SOD)	21
II.1.2. La Catalase (CAT).....	21
II.1.3. La Glutathion peroxydase (GPx).....	21
II.1.4. La glutathion réductase (GR).....	21
II.2. Système antioxydant non enzymatique	22
II.2.1. Antioxydants non enzymatiques endogènes.....	22
II.2.1.1. Le Glutathion (GSH)	22
II.2.1.2. L'acide urique.....	23
II.2.1.3. La bilirubine	23
II.2.2. Antioxydants non enzymatiques exogènes.....	23
II.2.2.1. Les Vitamines	23
II.2.2.2. Les Oligoéléments	24

II.2.2.3. Les Polyphénols 24

Chapitre III. Antioxydant et cancer

I. Intérêt de la supplémentation en antioxydants 26
II. Les effets néfastes de l'utilisation des antioxydants 26
III. Antioxydants et inflammation 27
V. La supplémentation en antioxydant et risque du cancer 29
V.1. Antioxydants et cancer du poumon 29
V.2. Antioxydants et cancer de la peau 31
V.3. Antioxydants et cancer de la prostate 32
V.4. Antioxydants et cancer de l'estomac 32
Conclusion 34
Références bibliographiques 35

Résumé

Liste des figures

Figure 01. La balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants	2
Figure 02. L'O ₂ à l'origine des radicaux libre.....	3
Figure 03. Les quatre étapes de la réduction de l'oxygène et la formation des intermédiaires partiellement réduits	5
Figure 04. Fuite d'électrons source des ERO au sein de la chaîne de transport d'électrons.....	8
Figure 05. Action délétère des ERO sur les cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales	11
Figure 06. La réaction de la base guanine avec le radical hydroxyle.....	12
Figure 07. Mode réactionnel de la peroxydation lipidique.....	13
Figure 08. Sites d'action des nutriments antioxydants (en rouge) et des enzymes antioxydant (en noir)	19
Figure 09. Régulation de la production d'espèces réactives de l'oxygène par les systèmes de défenses antioxydants.....	20
Figure 10. Cycle d'élimination de H ₂ O ₂ par le GSH.....	22
Figure 11. Un modèle complet pour le stress oxydant, les antioxydants, inflammation et carcinogénèse : équilibre oxydant-antioxydant, la protection contre le cancer et l'équilibre de la carcinogénèse sont décrits comme points d'équilibre déterminants entre les états de santé et de maladie dans cette maquette.....	28
Figure 12. Déséquilibre de l'homéostasie rédox des cellules cancéreuses.	29

Liste des tableaux

Tableau 01. Principales ERO radicalaires et non-radicalaires 4
Tableau02. Principaux modes d'action de quelques antioxydants..... 18

Liste des abréviations :

Liste des abréviations :

- ADN** : Acide désoxyribonucléique
ATP : Adénosine triphosphate
AGPI : Acide gras polyinsaturé
CAT : La Catalase
CBPC : Cancer bronchique à petit cellules
CBNPC : le cancer bronchique non à petit cellules
CIO⁻ : Hypochlorite
Cu : Cuivre
Cu²⁺ : L'ion de cuivre
Cyt c : Cytochrome c
ERO : espèces réactives de l'oxygène
1e⁻ : Seul électron
Fe : Fer
Fe²⁺ : L'ion de ferreux
Fe³⁺ : L'ion ferrique
Zn : zinc
GPx : Glutathion peroxydase
GR : Glutathion réductase
GSSG : Glutathion oxydé
GSH : Le Glutathion
H₂O₂ : Le peroxyde d'hydrogène
H₂O : L'eau
H⁺ : Proton
4-HNE : 4-hydroxynonanal
HO⁻ : hydroxyde
LDL : lipoprotéines de base densité
MA-G : Malo aldéhyde -guanine
MCV : La maladie cardiovasculaire
MDA : Malon dialdéhyde
MPOC : maladie pulmonaire obstructif chronique
NAD⁺ : Nicotinamide adenine dinucleotide
NADH : Nicotinamide adenine dinucleotide disodique
NO• : monoxyde d'azote

NOS : Nitrous oxide systems

NRAS: National rental affordability scheme

O₂: Dioxygène

O₃ : Ozone

¹O₂ : l'oxygène singulet

O₂•⁻ : l'ion super oxyde

OH• : le radical hydroxyle

ONOO⁻ : Peroxynitrite

ONOOH : le nitroperoxyde

PI3K: Phosphonositide 3-kinase

RL: radical libre

ROOH : les peroxydes

ROS : Reactive Oxygen Species (en anglais)

ROO• : un radical peroxyde

-SH : groupement sulfhydryle

SOD : superoxyde dismutase

SU.VLM.AX : supplémentation en Vitamines, Minéraux et Antioxydants

UQ : Ubiquinone

UV : Ultraviolet

Introduction

Le stress oxydant est un type d'agression des constituants de la cellule dû aux espèces réactives oxygénées (EROs) qui vont s'attaquer aux membranes cellulaires, aux protéines et à l'ADN. Le stress oxydant est impliqué dans des pathologies diverses telles que les cancers, l'hypertension et le diabète de type 2. La plupart de ces pathologies apparaissent avec l'âge, car le vieillissement diminue les défenses antioxydants et augmente la production mitochondriale des radicaux (**Favier, 2003**). De ce fait, le stress oxydant sera la cause initiale essentielle de plusieurs maladies : cancer, cataracte, sclérose latérale amyotrophique, syndrome de détresse pulmonaire aigu, œdème pulmonaire (**Favier, 2006**).

D'autre part, le terme antioxydant désigne toute molécule ayant la capacité de diminuer ou d'arrêter l'action d'espèces réactives oxygénées, soit directement en inhibant leur production ou bien en limitant leur propagation en agissant comme des piègeurs de radicaux libres pour donner finalement des composés stables (**Favier, 2003**). Ce sont des molécules capables d'interagir sans danger avec les radicaux libres et mettre fin à la réaction en chaîne avant que les molécules vitales ne soient endommagées (**Pelli et Lyly, 2003**). Cette définition fonctionnelle s'applique à un grand nombre de substances, comprenant des enzymes aux propriétés catalytiques spécifiques, mais aussi aux petites molécules hydro- ou liposolubles. Cette grande variété physico-chimique autorise la présence d'antioxydants dans tous organismes, qu'ils soient intracellulaires, membranaires ou extracellulaires (**Cano et al., 2006**).

Les effets bénéfiques de supplémentation en antioxydants dans la grande majorité des essais cliniques sur le cancer suggèrent que les patients cancéreux et les personnes à risque de développer un cancer devraient éviter l'utilisation de suppléments d'antioxydants (**Chandel, 2014**). Des études antérieures ont observé une augmentation du taux de cancer du poumon chez les fumeurs qui suivaient une supplémentation de longue date avec le β -carotène ainsi que chez les patients avec tuberculose traitée avec des caroténoïdes (**Albanes et al., 1996; Omenn et al., 1996; Holick et al., 2002; Shiels et al., 2011**).

Dans ce contexte, l'objectif de notre travail vise à démontrer la relation entre la supplémentation en antioxydants et risque de survenue de certains cancers.

Notre manuscrit commence par une introduction générale ensuite une synthèse bibliographique regroupant les principales informations sur le stress oxydant, le système antioxydants et les antioxydants et cancers. En fin, il est achevé par une conclusion.

Chapitre I : Stress oxydant

I. Définitions

Le stress oxydant est créé à cause d'un déséquilibre quotidien et constant dans le corps entre les radicaux libres (RL) et les antioxydants (Charrade, 2016) (figure 01). La production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) est utile mais peut être néfaste pour l'organisme lors d'une production excessive et en l'absence de mécanismes de défense. C'est ce que l'on appelle le stress oxydant. Celui-ci peut favoriser la survenue de pathologies (cancers, maladies cardiovasculaires, maladies dégénératives) ainsi qu'un vieillissement prémature (Belaich et boujraf, 2016). Le stress oxydant n'est pas une maladie mais un mécanisme physiopathologique (Mercan et al., 2010).

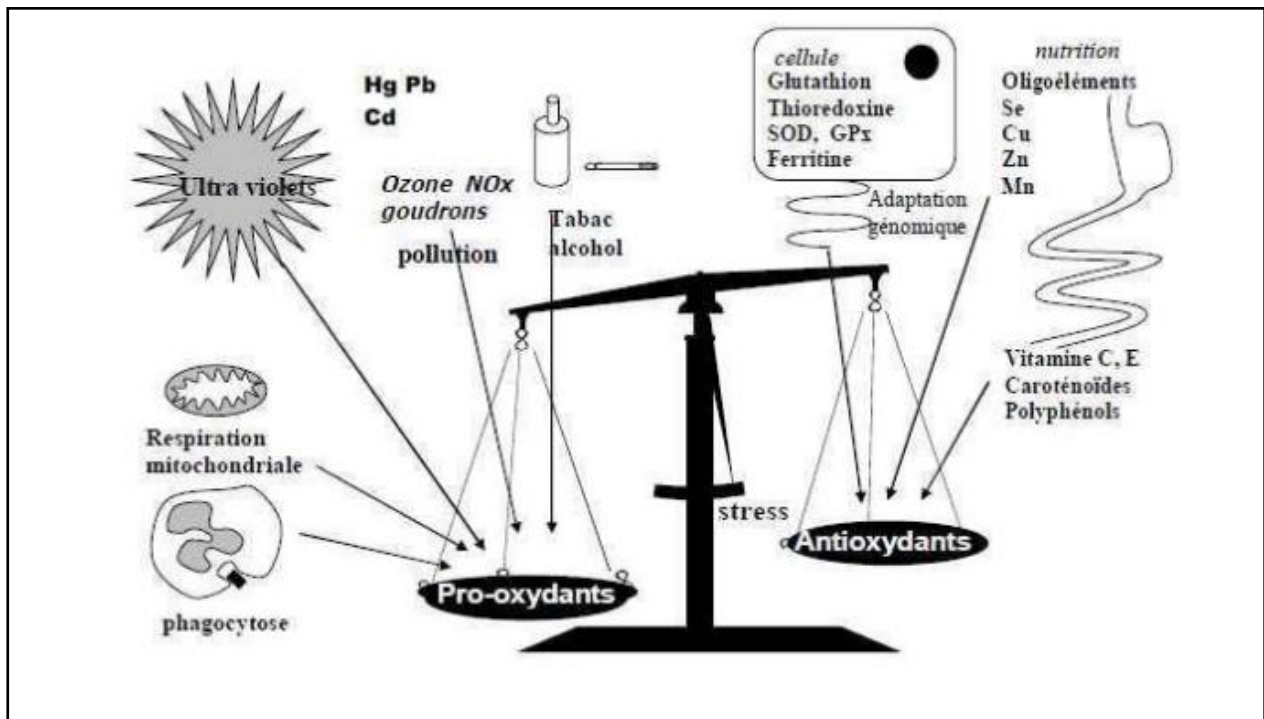


Figure 01. La balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants (Favier, 2006)

Les radicaux libres peuvent également être définis comme tout atome, molécule ou espèce chimique qui contient un ou plusieurs électrons célibataires (électrons non appariés dans leur orbite externe) et peut ainsi réagir pratiquement avec tous les composants cellulaires (figure 02). La présence d'un électron non apparié confère à ces molécules une grande instabilité, c'est-à-dire qu'elles sont extrêmement réactives et que leur durée de vie est courte (Asmus et Bonifacic, 2000).

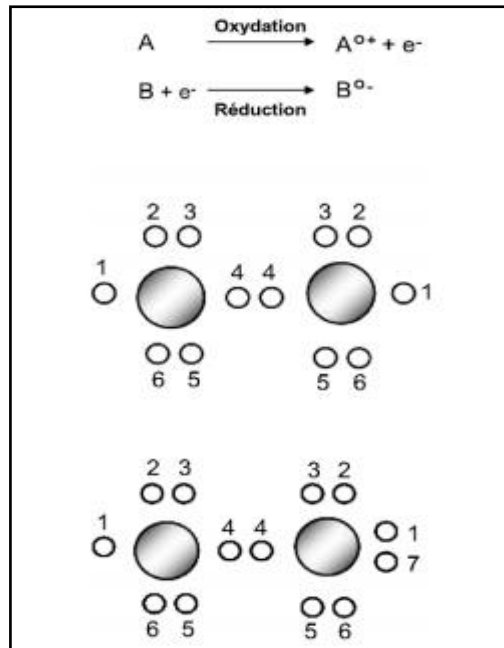


Figure 02. L'O₂ à l'origine des radicaux libre (koechlin et al., 2006)

II. Espèces réactives de l'oxygène

II.1. Classification

Parmi toutes les espèces radicalaires susceptibles de se former dans les cellules, il convient de distinguer trois groupes (Favier, 2003) :

- ✓ Les radicaux libres primaires : ils dérivent directement de l'O₂ par une réaction de réduction tels l'anion superoxyde O₂^{•-} et le radical hydroxyle OH[•], ou de l'azote tel le monoxyde d'azote NO[•]. Ils jouent un rôle particulier en physiologie.
- ✓ Les radicaux libres secondaires : ils sont formés par la réaction des radicaux libres primaires sur des composés biochimiques cellulaires.
- ✓ Les espèces actives de l'oxygène : ce sont des molécules ne possédant pas d'électron non apparié ne sont pas des radicaux libres (comme l'oxygène singulet (1O₂), le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) ou le nitroperoxyde (ONOOH), mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux.

Les radicaux libres primaires et secondaires et les espèces actives de l'oxygène sont regroupées sous le nom d'espèces réactives de l'oxygène (Tableau 01).

Tableau 01. Principales ERO radicalaires et non-radicalaires (Di Meo et al., 2016)

Espèces réactives de l'oxygène (ERO)	
Radicalaire	Non radicalaire
Radical superoxude :O ₂ ^{•-}	Peroxyde d'hydrogène :H ₂ O ₂
Radical hydroxyle :OH [•]	Ion hypochlorite :ClO ⁻
Peroxyde :RO ₂ [•]	Ozone :O ₃
Alkoxyde :RO [•]	Oxygène singulet : ¹ O ₂
Hydroperoxyde :HO ₂ [•]	Peroxynitrite :ONOO ⁻

II.2. Rôle des ERO

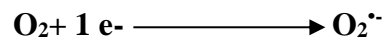
L'oxygène doit sa grande réactivité à sa structure particulière. En effet, il possède deux électrons radicalaires non appariés sur sa couche orbitale externe. Cette molécule est essentielle au bon fonctionnement de l'organisme. La mitochondrie n'assure toutefois cette transformation correctement que pour la plupart proportion d'oxygène. Environ 0,4 à 4% d'électrons s'échappent, réagissent avec l'oxygène dissous dans le cytoplasme et donnent naissance à des ERO. Celles-ci sont soit des radicaux libres comme l'ion superoxyde (O₂^{•-}), ou le radical hydroxyle (OH[•]), soit des molécules comme le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) ou l'oxygène singulet (¹O₂), dans cette chimie particulière, les métaux de transition, comme le Fe²⁺ et le Cu²⁺, agissent comme catalyseurs dans la formation du radical hydroxyle. Le rôle des ERO est très complexe car elles peuvent avoir un rôle physiologique ou un effet toxique en fonction de leur concentration. Dans des conditions normales, elles sont générées en faible quantité et jouent le rôle de seconds messagers, régulant plusieurs processus physiologiques moléculaires, cellulaires et tissulaires. La destruction par apoptose des cellules tumorales, la transduction de signaux cellulaires, la régulation des gènes par un phénomène appelé contrôle redox des gènes, la modulation du métabolisme cellulaire par interaction ligand-récepteur, le développement embryonnaire, la croissance, la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire (Haleng et al., 2007). De nombreuses situations physiopathologiques telles que l'asthme, l'athérosclérose, les maladies rhumatismales, le vieillissement et le cancer retrouvent une surproduction d'ERO (Afonso et al., 2007). L'ADN, les lipides des membranes cellulaires, les protéines enzymatiques ou structurales qui jouent un rôle fondamental pour la survie cellulaire, sont les cibles moléculaires de ces ERO (Favier, 1997).

III. Mécanismes de formation des espèces réactives d'oxygène

III.1. L'ion super oxyde

C'est la forme réduite de l'oxygène moléculaire par la réception d'un électron selon la réaction 1, c'est le premier radical formé lors du transport des électrons au niveau de la chaîne respiratoire (Harman, 2001).

La réaction 1 :



Les radicaux superoxydes ont la capacité de diffuser au niveau de la membrane mitochondriale externe, de la matrice, et de part et d'autre de la membrane interne (Brigelius-Flohé et Kipp, 2009).

L'anion superoxyde $\text{O}_2^{\cdot -}$ joue un rôle très important dans la génération d'autres radicaux libres tels que le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , le radical hydroxyle OH^{\cdot} , et l'oxygène singlet $^1\text{O}_2$ (Stief, 2003) (figure 03).

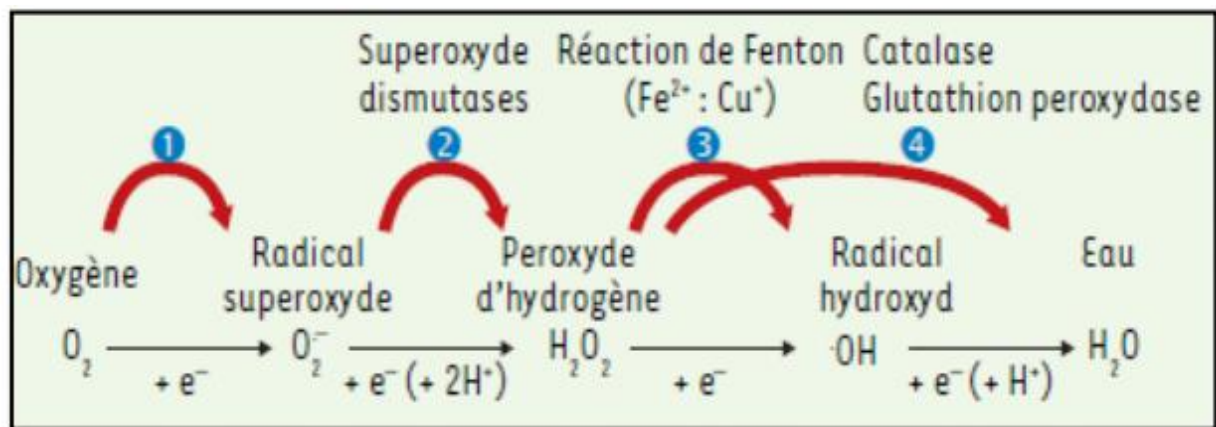
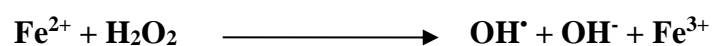


Figure 03. Les quatre étapes de la réduction de l'oxygène et la formation des intermédiaires partiellement réduits (Camille et al., 2011)

III.2. Le radical libre hydroxyle

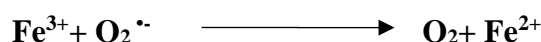
Le radical hydroxyle est formé en majorité par la réaction de Fenton à partir du peroxyde d'hydrogène qui réagit très rapidement avec les cations métalliques, notamment avec les ions ferreux (réaction 2) (Goudable et favier, 1997 ; Houée-Levin et al., 2005).

Selon la réaction 2 : Réaction de Fenton.



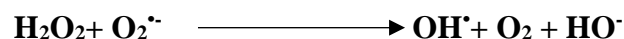
L'anion superoxyde permet d'entretenir cette réaction en régénérant Fe^{3+} sous sa forme active Fe^{2+} : bilan d'Haber-Weiss, Réduction du Fe^{3+} par l'anion superoxyde :

Selon la réaction suivante :



Le radical hydroxyle peut être induit par la réduction de l' H_2O_2 selon la réaction d'Haber-Weiss engendrant alors un ion HO^- inoffensif et un radical hydroxyle OH^\cdot (Comhair et Erzurum, 2002).

Selon la réaction 3 :



III.3. L'oxygène singulet

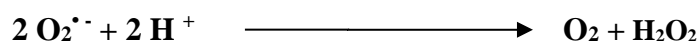
Il correspond à une forme excitée de l'oxygène O_2 : il possède la même structure électronique que l'oxygène mais agencée différemment, à savoir que les électrons de la couche externe initialement non appariés se sont appariés. Il n'est donc pas radicalaire. Son état excité lui confère un potentiel oxydant supérieur à celui de l'oxygène (Halliwell et Gutteridge, 2015).

III.4. Le peroxyde d'hydrogène

Le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 n'est pas une espèce radicalaire, il n'est pas chargé et peut donc diffuser très facilement à travers les membranes. De ce fait son action n'est pas restreinte à son lieu de production mais peut se dérouler dans différents compartiments cellulaires tel que le noyau, ce qui en fait une ERO assez toxique. C'est un oxydant impliqué notamment dans la voie de l'apoptose (Halliwell et Gutteridge, 2015).

Une fois l'anion superoxyde formé, et en présence de deux protons (H^+) qui neutralisent les charges négatives, il en résultera la formation du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2 ou l'eau oxygénée) selon l'équation suivante :

La réaction 4 :



IV. Sources des espèces réactives de l'oxygène

Les espèces réactives de l'oxygène sont donc la conséquence inévitable de la consommation de l'oxygène moléculaire par l'organisme. Leur production est permanente et physiologique. En effet, les ERO de par leur réactivité participent à de nombreuses fonctions : phagocytose, bactéricide, signalisation cellulaire (Barouki et Morel, 2001).

Elles sont classées en deux catégories selon leur origine :

- Les sources endogènes : les radicaux libres sont des produits des réactions de l'organisme.

- Les sources exogènes : les êtres vivants sont exposés quotidiennement à des polluants (fumée de cigarette, rayons ultraviolets, radiations...) susceptibles d'être à l'origine de la production de radicaux libres, une fois dans l'organisme (**Haleng et al., 2007**).

IV.1. Sources endogènes

IV.1.1. Sources cellulaires enzymatiques

Cela concernant la formation de trois espèces radicalaires ($O_2^{\bullet-}$, OH^{\bullet} , H_2O_2) au cours de la chaîne respiratoire mitochondriale (**figure 04**).

Au niveau du Complexe I : la catalyse de l'oxydation du NADH en NAD^+ conduit à la libération de protons, la réduction du coenzyme Q et la libération d'énergie qui permet le transport de protons.

Au niveau du Complexe II : la catalyse de l'oxydation du succinate en fumarate. Les hydrogènes sont transférés au coenzyme Q et permettent la réduction de celui-ci en ubiquinol.

Au niveau du Complexe III : les protons sont apportés par le coenzyme Q à ce complexe enzymatique, ces derniers sont le substrat de l'ubiquinol cytochrome Oxydoréductase. Les électrons sont transportés par le cytochrome C qui se déplace dans l'espace inter membranaire.

Au niveau du Complexe IV : Les électrons apportés par le cytochrome C sont le substrat de ce complexe enzymatique. Les électrons sont transférés à l'oxygène et permettent de réduire ce dernier en H_2O . L'énergie libérée est utilisée par l'enzyme pour transporter des protons.

Au niveau du Complexe V : ATP synthase, protéine complexe qui récupère l'énergie fournie par les autres enzymes (**Koechlin, 2006**).

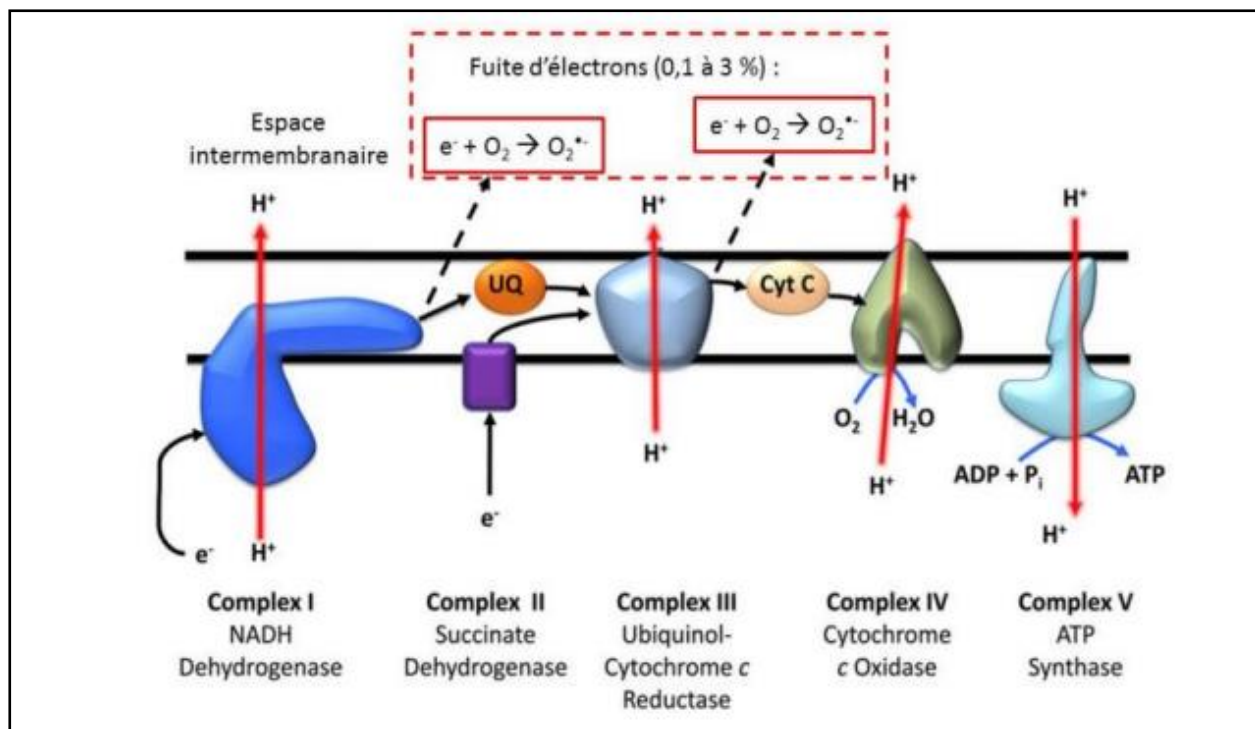


Figure 04. Fuite d'électrons source des ERO au sein de la chaîne de transport d'électrons (UQ : Ubiquinone ; Cyt C : Cytochrome C) (Al Ghouleh et al., 2011)

Les électrons issus du NADH et du succinate, provenant de la β -oxydation des substrats au niveau du cycle de Krebs, sont transférés respectivement au complexe I (complexe NADH-ubiquinone réductase) et au complexe II (complexe succinate dehydrogénase). Les ubiquinones, aussi connus sous le nom de coenzyme Q, acceptent les électrons issus des deux premiers complexes qui sont réduites alors successivement en ubisemiquinone puis ubiquinol. Les électrons sont alors transférés de l'ubiquinol au complexe III (ubiquinol cytochrome C réductase) puis au cytochrome C et enfin au complexe IV (cytochrome C oxydase). L'oxygène moléculaire présent à ce niveau accepte de façon tétravalente et simultanée les électrons, se réduisant en eau (Leeuwenburgh et al., 2001).

IV.1.2. Sources cellulaires non enzymatiques

Les sources cellulaires non enzymatiques de production des ERO sont aussi à considérer, exemples : l'auto-oxydation qui permet la production des O₂^{•-}, H₂O₂, OH⁻ (Giacco et Brownlee, 2010).

IV.2. Sources exogènes

IV.2.1. Les radiations (ionisantes, ultraviolets, micro-ondes)

L'irradiation peut affecter les acides nucléiques par l'intermédiaire de réactions physicochimiques complexes qui ont lieu dans leur environnement proche. Cet effet dit indirect est par exemple consécutif à la radiolyse de l'eau (Basdevant et al., 2006).

IV.2.2. Les médicaments

Certains médicaments, notamment l'adriamycine, la bléomycine et des toxiques comme le paraquat, constituent une source renouvelable de radicaux libres, grâce à des phénomènes de recyclage, c'est-à-dire de régénération des formes oxydées/réduites, appelés cycles futiles (Daoudi, 2018).

IV.2.3. Les polluants (fumée de cigarette)

La fumée de cigarette est associée à une production de radicaux libres oxygénés qui, par leur extrême réactivité, sont susceptibles d'induire des lésions pulmonaires importantes. La présence d'un stress oxydant principalement marqué par une diminution des défenses antioxydants a été clairement mise en évidence chez une personne adepte à la cigarette. Cette observation autorise à penser qu'un apport journalier augmenté en antioxydants et en oligoéléments (d'autant que le fumeur a une alimentation moins saine et plus irrégulière que le non-fumeur) puisse engendrer des effets bénéfiques dans les maladies associées à la fumée de cigarette notamment l'athérosclérose, le cancer du poumon (Mourad, 2012).

V. Dualité des ERO

Les fortes concentrations en ERO sont impliquées de façon prépondérante dans les dommages oxydatifs infligés aux biomolécules, pouvant mener la cellule vers l'apoptose ou la nécrose. Toutefois, pour des concentrations faibles ou modérées, les ERO possèdent un rôle important au sein de la signalisation cellulaire.

Cette dualité est liée aux variations de la concentration des ERO au sein de la cellule. Ainsi les ERO sont capables d'entraîner soit une réponse cellulaire négative (arrêt de croissance ou mort cellulaire), soit une réponse cellulaire positive (prolifération cellulaire) (Trachootham et al., 2009).

V.1. ERO et mort cellulaire

Les effets délétères des ERO apparaissent quand leur concentration cellulaire est élevée. Les antioxydants sont alors submergés et ne peuvent pas compenser le stress oxydatif. Dans de telles situations, la protéine p53 sensible aux dommages causés à l'ADN, est capable de déclencher la mort cellulaire programmée pour éviter la transformation oncogénique. Le gène codant pour la protéine p53 est par ailleurs qualifié de gène suppresseur de tumeurs et dénommé « gardien du génome » en raison de sa capacité à déclencher l'apoptose dans les situations critiques (Wolyniec et al., 2009).

L'induction d'un stress oxydant est d'ailleurs un mécanisme partagé par les techniques thérapeutiques non chirurgicales du cancer (Wang, 2008). En effet, la plupart des chimiothérapies

et la radiothérapie génèrent des ERO par différents moyens afin d'exercer leur action anticancéreuse. Les ERO jouent alors le rôle déterminant de médiateurs de l'apoptose (Ozben, 2007). Par exemple, le traitement des carcinomes du colon par le 5-fluorouracil (5-FU) conduit à une up-régulation spécifique de la ferredoxine réductase, une enzyme mitochondriale, par l'intermédiaire de la protéine p53. Or plusieurs études ont montré que la ferredoxine réductase participe à la mort cellulaire programmée par la génération des ERO au sein de la mitochondrie (Wolynic et al., 2009 ; Liu et Chen, 2002).

V.2.ERO et prolifération cellulaire

Un stress oxydant modéré, pour lequel les concentrations en ERO augmentent légèrement sans dépasser les limites toxiques, potentialise la prolifération cellulaire et inhibe l'apoptose (Wang,2008) (figure 05). Ces activités s'exercent entre autre par la régulation de la phosphorylation des protéines et par l'activation de certains facteurs de transcription. Par exemple, en cas de stress oxydant modéré, les phosphatases subissent une oxydation de leurs résidus cystéine conduisant à une inactivation par modification conformationnelle. Cette restructuration protéique altère la fonction de déphosphorylation des phosphatases et laisse le champ libre aux voies de signalisation cellulaire dépendantes des kinases, à l'exemple de la PI3-kinase (PI3K) impliquée dans la croissance, la prolifération et la différenciation cellulaire. Les différentes voies de signalisation impliquant des kinases participent à l'activation de facteurs de transcriptions permettant de modifier le statut rédox Protéine Activatrice-1(AP-1), Facteur Nucléaire -kappa B(NF- κ B), p53, Facteur 1 Inductible par l'Hyopxie (HIF-1). De cette façon, le taux élevé des ERO caractérisant les cellules tumorales, est maintenu en dessous du seuil toxique capable d'engendrer l'apoptose (Valko et al., 2006).

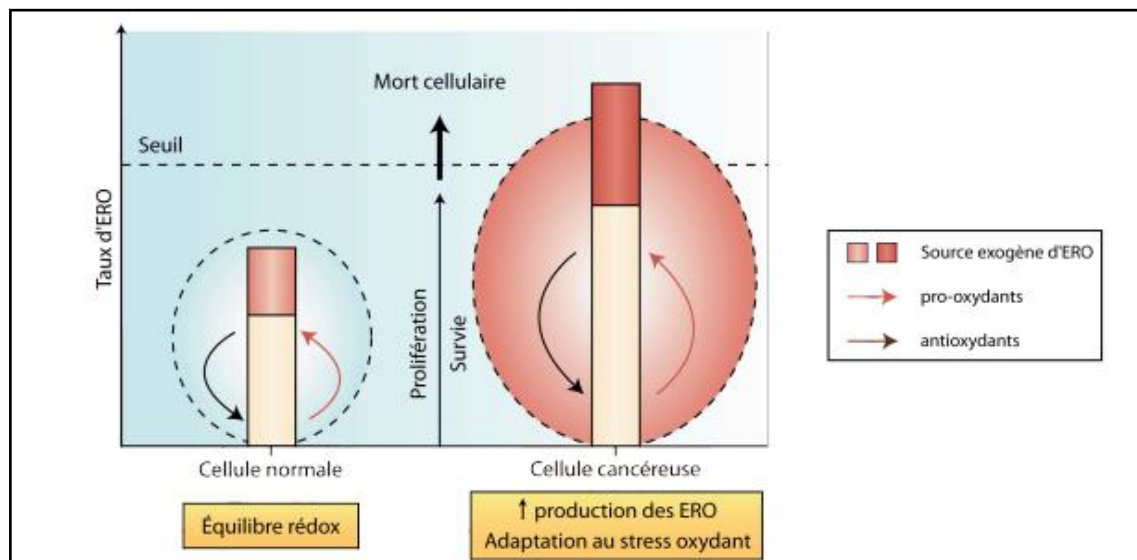


Figure 05. Action délétère des ERO sur les cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales (Trachootham et al., 2009)

VI. Principales cibles des ERO dans la cellule

VI.1. Les protéines

L'attaque des protéines par le radical hydroxyle (OH^\bullet) ou par l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) peut générer des produits finaux très variés. Par contre, le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et l'anion superoxyde ($\text{O}_2^{\bullet-}$) ne semblent oxyder que des protéines présentant des groupements sulfhydryles (-SH) facilement oxydables et accessibles, c'est le cas de nombreuses enzymes cellulaires et protéines de transport qui vont ainsi être oxydées et inactivées (**Favier, 2003**). Ces changements conduisent à une modification structurale des protéines dont les conséquences sont majeures (perte de fonction catalytique, augmentation de la sensibilité aux protéases...) (**Stadtman et Levine, 2000**). Ces réactions d'oxydation, fréquemment influencées par les cations métalliques comme le Cu^{2+} et le Fe^{2+} , peuvent être classées en deux catégories :

- ✓ Celles qui cassent les liaisons peptidiques et modifient la chaîne protéique ;
- ✓ Et celles qui induisent des modifications des peptides par l'addition de produits issus de la peroxydation lipidique comme le hydroxynonanal (4-HNE).

Lors de ces oxydations, il se forme des composés carbonylés qui peuvent être dosés et constituent ainsi un des marqueurs les plus communs des oxydations protéiques tel que le semi aldéhyde α -aminoadipique (**Valko et al., 2007 ; Estevez, 2011**).

VI.2. L'ADN

L'acide désoxyribonucléique (l'ADN) qu'il soit nucléaire ou mitochondrial, est également une cible majeure des ERO (**Koechlin, 2006**).

Bien que l'ADN soit la mémoire de toute la composition biochimique des êtres vivants, il s'agit d'une molécule très sensible à l'attaque par les radicaux de l'oxygène. Les bases qui composent la molécule d'ADN et particulièrement la guanine, sont très sensibles à l'oxydation (**Cadet et al., 2002**). Les catégories principales de dommages oxydants de l'ADN sont les modifications des bases puriques (Adénine, Guanine) et pyrimidiques (Cytosine, Thymine) (**figure 06**), les cassures simples et double-brin, la création des adduits (addition d'un produit à la molécule d'ADN) qui pourraient se former entre les bases aminées de l'ADN et des aldéhydes en particulier le malondialdéhyde (MDA) ou le 4-hydroxynonanal (4-HNE) tel que le Malo aldéhyde-guanine MA-G et favoriser des mutations de l'ADN (**Favier, 2003 ; Grandjean, 2005**). Les attaques radicalaires sur l'ADN se manifestent principalement par des mutations carcinogènes engendrant la synthèse de séquences protéiques incorrectes et des fonctions cellulaires détériorées (**Radak et al., 2002**).

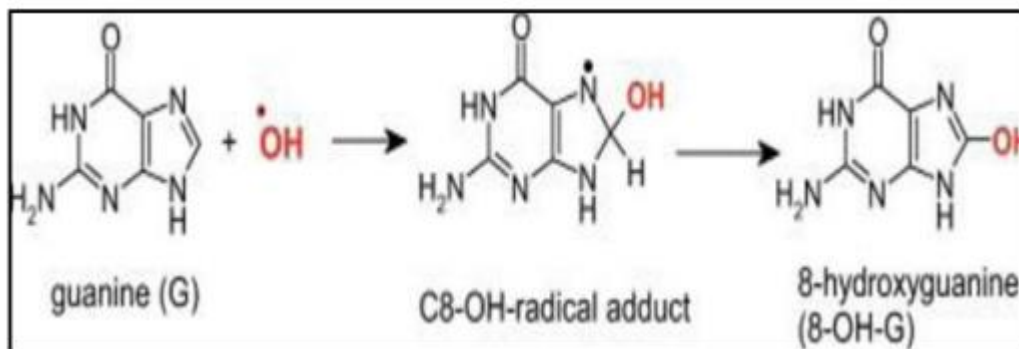


Figure06. La réaction de la base guanine avec le radical hydroxyle (Jomova et al., 2011)

VI.3. Les Lipides

Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons, pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical peroxy. Cette réaction appelée peroxydation lipidique forme une réaction en chaîne car le radical peroxy formé se transforme en peroxyde au contact d'un autre acide gras qui forme un nouveau radical diène conjugué (Delattre et al., 2005).

La Peroxydation lipidique forme un enchaînement de réactions radicalaires qui se déroule en trois étapes (initiation, propagation et terminaison) (Genot et Michalski, 2010 ; Estevez, 2015) (figure 07).

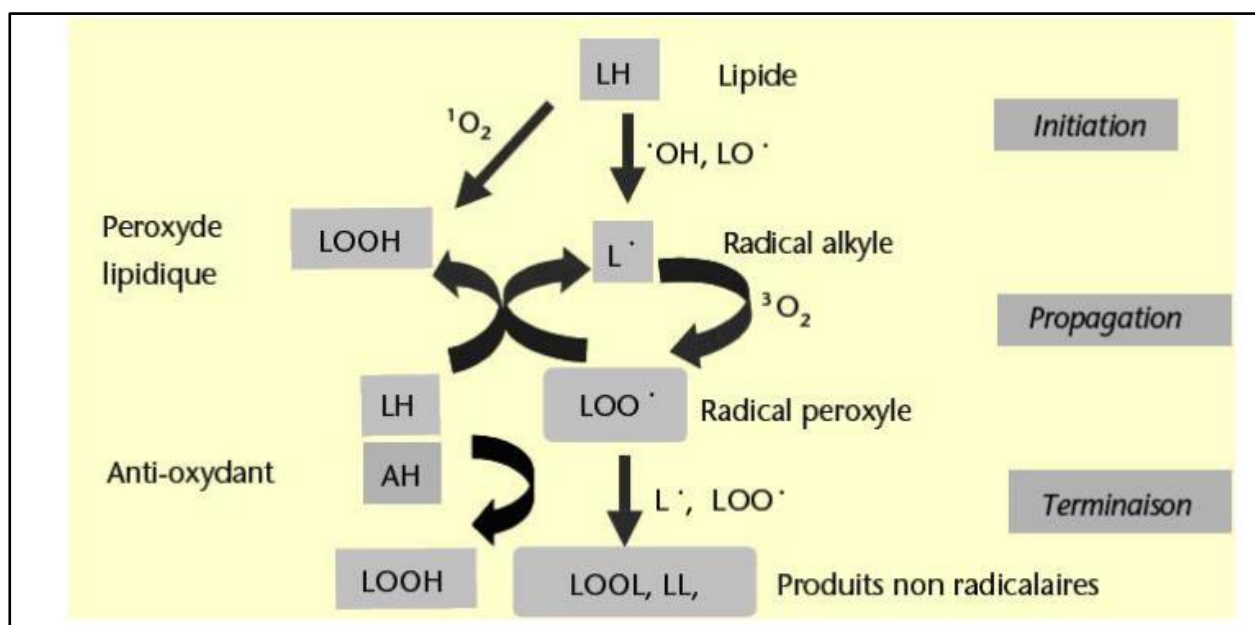


Figure 07. Mode réactionnel de la peroxydation lipidique (Cillard et Cillard, 2006)

- ✓ Le radical hydroxyle est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons des acides gras polyinsaturés (AGPI) : c'est la phase d'initiation.
- ✓ Le radical lipidique réagit avec une molécule d'oxygène pour former un radical peroxy (ROO[•]), suffisamment réactif pour arracher un H⁺ à un AGPI voisin, propageant ainsi la réaction (Atkin et al., 2005).
- ✓ Cette dernière étape est liée dans la plupart des cas à la combinaison de deux radicaux lipidiques, tels que deux radicaux peroxy, donnant naissance à des produits non radicalaires (Cillard et Cillard, 2006). La peroxydation lipidique aboutit à la formation de nombreux dérivés toxiques. Parmi ces dérivés le Malon dialdéhyde (MDA) (Haleng, 2007).

VI.4. Les lipoprotéines

L'attaque radicalaire des lipoprotéines circulantes aboutit à la formation de lipoprotéines de basse densité (LDL) oxydées, qui seront captées par des récepteurs spécifiques des macrophages. L'activité de ces récepteurs n'étant pas régulée par la concentration intracellulaire en cholestérol, les macrophages se transforment petit à petit en cellules spumeuses (rôle important dans les premières étapes de l'athérosclérose) (Nakajima et al., 2006). En outre, ces LDL oxydées sont immunogènes et les immuns complexes formés peuvent activer la voie classique du complément et générer la sécrétion de cytokines pro inflammatoires par les macrophages (Saad et al., 2006).

VII. Pathologies liées au stress oxydant

VII.1. Le vieillissement cellulaire

Le vieillissement est la perte progressive de la fonction des tissus et organes au fil du temps. La théorie radicalaire du vieillissement, plus tard nommé comme théorie du stress oxydant du vieillissement, se fonde sur l'hypothèse sur la base des dommages structuraux que les pertes fonctionnelles associées à l'âge sont dues à l'accumulation d'éléments oxydés et à leurs conséquences sur l'organisme comme la peroxydation lipidique ou la carbonylation des protéines (Liguori et al., 2018).

La mitochondrie a été désignée comme responsable du vieillissement cellulaire car elle est source des ERO mais est également leur cible préférentielle subissant ainsi toutes leurs actions délétères.

Elles accumulent les mutations sur l'ADN mitochondrial ce qui altère leur morphologie, leur fonctionnement et empêche leur renouvellement (**Bulteau, 2006**).

Au sein d'un organisme âgé, le taux de mutations est plus élevé. Le fonctionnement des phosphorylations oxydatives est altéré au sein des mitochondries ce qui entraîne une surproduction d'ERO. Ces dernières agissent sur l'ADN mitochondrial et provoquent des mutations ce qui enclenche un cercle vicieux et participe au vieillissement cellulaire.

VII.2. Le diabète

Le diabète est une maladie métabolique associée à une formation accrue de radicaux libres et une diminution de défense antioxydant (**Liguori et al., 2018**), l'hyperglycémie active plusieurs voies responsables d'un stress oxydant et de la surproduction d'ERO. Il est intéressant de noter que les ERO peuvent participer à l'installation du diabète par une destruction des cellules bêta du pancréas, cellules sécrétrices d'insuline, ainsi qu'une altération de l'action de l'insuline ce qui peut être un facteur déclenchant le diabète (**Bonnefont-Rousselot et al., 2004**).

VII.3. Les maladies neurologiques

Le stress oxydant a été étudié dans le cadre de maladies neurologiques telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson. Si le cerveau est sensible au stress oxydant c'est parce qu'il s'agit d'un tissu riche en acide gras polyinsaturés, sujets à la peroxydation lipidique. De plus, chez l'Homme, certaines régions du cerveau sont constituées de tissus riches en fer ce qui augmente la probabilité de production d'ERO (**Tissier, 2011**).

VII.3.1. La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est liée à l'accumulation du peptide neurotoxique β -amyloïde capable de former des plaques amyloïdes, est due au stress oxydant et joue un rôle important dans les processus neurodégénératifs (**Poprac, 2017**).

VII.3.2. La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative qui implique une perte progressive des neurones dopaminergiques dans la substantianigra et l'agglutination (**Gandhi et Abramov, 2012**). Dans la maladie de Parkinson, la concentration d'acides gras libres polyinsaturés dans la substantianigra est réduite, avec une augmentation parallèle des marqueurs de peroxydation des lipides (**Dalfó et al., 2005**).

VII.4. Les maladies cardiovasculaires

La maladie cardiovasculaire (MCV) une des principales causes de morbidité et de mortalité chez les personnes âgées à une étiologie multifactorielle associée à une variété de facteurs de risque pour son développement, notamment l'hypercholestérolémie. Des données de recherche ont fourni des preuves précieuses démontrant le rôle du stress oxydant dans un certain nombre de maladies cardiovasculaires telles que l'athérosclérose, l'ischémie et l'insuffisance cardiaque (**Pham-Huy et al., 2008**).

VII.5. Les maladies oculaires

Le stress oxydant a été impliqué dans la pathogenèse de plusieurs affections oculaires telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge, la cataracte en modifiant divers types de cellules de l'œil, photo chimiquement ou non photo chimiquement sensible (**Pham-Huy et al., 2008**).

VII.5.1. La cataracte

Chez l'Homme, de nombreux facteurs de risques d'apparition de la cataracte ont été découverts (le sexe, l'âge, le poids, la consommation d'alcool ou de tabac, le diabète...). L'âge reste le plus important (**Vinson, 2006**). Sous l'action des radicaux libres, les protéines cristallines du cristallin peuvent se réticuler et s'agréger, entraînant la formation de cataractes. Dans la rétine, une exposition prolongée aux radiations peut inhiber la mitose dans l'épithélium pigmentaire rétinien et les choroïdes, endommager les segments extérieurs du photorécepteur ce qui a été attribué à une peroxydation lipidique (**Pham-Huy et al., 2008**).

VII.6. Les maladies inflammatoires

VII.6.1. L'arthrose

L'arthrose est un phénomène inflammatoire articulaire et un déséquilibre entre la synthèse et la dégradation du cartilage et de l'os sous chondral au cours duquel des ERO sont formées à partir des cellules inflammatoires présentes, des synoviocytes activées, des cellules endothéliales et des chondrocytes. Les ERO sont essentiellement produits par la NADPH oxydase et les Nitrous oxide system (NOS) inductible et endothéliales. On assiste alors à la dégradation du collagène et des protéoglycanes, à l'augmentation de la synthèse des métalloprotéases (néoformation, activation des métalloprotéases inactives et inhibition des inhibiteurs de leur synthèse) et à l'apoptose des chondrocytes signant la mort du cartilage (**Jungbluth, 2008**).

VII.6.2. L'athérosclérose

L'athérosclérose est une pathologie inflammatoire chronique multifactorielle qui se caractérise par un épaissement de la paroi des artères au niveau de l'intima. Les LDL circulantes vont pénétrer par transcytose dans l'intima où elles vont être oxydées par les EROs.

Les macrophages possèdent des récepteurs qui reconnaissent les LDL oxydées. Ils vont donc être internalisés par les macrophages formant ainsi des cellules spumeuses qui aboutiront à la formation de stries lipidiques, première étape du développement de la plaque d'athérosclérose (**Clémentine, 2014**).

Chapitre II : Système antioxydant

I. Généralités

I.1. Définition des antioxydants

Le concept d'antioxydant biologique fait référence à tout composé qui, lorsqu'il est présent à une concentration inférieure à celle d'un substrat oxydable, est capable de retarder ou d'empêcher l'oxydation du substrat (**Halliwell et Gutteridge, 2015**). Les fonctions antioxydants impliquent la réduction du stress oxydant, des mutations de l'ADN, des transformations malignes, ainsi que d'autres paramètres des dommages cellulaires. Des études épidémiologiques ont prouvé la capacité des antioxydants à contenir les effets de l'activité des espèces réactives de l'oxygène (ERO), et à diminuer l'incidence du cancer et d'autres maladies dégénératives. Néanmoins, principalement en cas d'action soutenue des radicaux libres, la capacité du système de défense contre les ERO peut être dépassée, entraînant l'apparition de maladies (**Godic et al., 2014**).

I.2. Classification des antioxydants et leur mode d'action

De façon générale, les antioxydants sont des molécules qui empêchent ou diminuent l'oxydation d'autres molécules. Toutefois, certains exercent plutôt leur activité antioxydante en assurant le fonctionnement d'enzymes nécessaires à la défense contre le stress oxydant (**Jarrar et Baranova, 2007 ; Lee et al., 2009**).

On distingue :

- 1) Selon leur cible et leur mécanisme d'action : les antioxydants primaires et les antioxydants secondaires.
- 2) Selon leur origine : les antioxydants naturels (synthétisés dans l'organisme ou amenés par l'alimentation) ou synthétiques (**vergely et Rochette, 2003**).

I.2.1. Les antioxydants primaires

Les antioxydants primaires agissent en principe avec les radicaux peroxydes, stopper ainsi la réaction de propagation de la peroxydation. L'action de ces antioxydants se décline sous deux mécanismes :

- Les donneurs d'hydrogène : c'est le cas le plus fréquent ;
- Les antioxydants "sacrifiés" il s'agit des molécules radicalaires tels que l'anion superoxyde, qui après la combinaison avec les radicaux peroxydes, donnent des composés non radicalaires (**Cillard et Cillard, 2006**).

I.2.2. Les antioxydants secondaires

Les antioxydants secondaires sont surtout connus pour aptes à stopper la genèse des radicaux libres par plusieurs mécanismes (**Rolland, 2004**) :

- ✓ Chélation des métaux comme le fer et le cuivre (qui sont des oxydants) ;
- ✓ Désactivation de l'oxygène singulet (caroténoïdes) ;
- ✓ Elimination des hydroperoxydes (intervention des enzymes de glutathion peroxydase et catalase) ;
- ✓ Sequestration d'oxygène (cas de l'acide ascorbique) ;
- ✓ Premonition contre l'action des rayons ultraviolets (les carotènes) (**Cillard et Cillard, 2006**).

La plupart des antioxydants se trouvent facilement dans l'alimentation, mais peuvent également être consommés sous forme de suppléments provenant d'extraits naturels ou synthétiques.

Dans l'organisme, il existe plusieurs types de molécules à activité antioxydant dont les mécanismes d'action sont différents (**Tableau 02**).

Tableau02. Principaux modes d'action de quelques antioxydants (Justine et al., 2005).

	Nature	Mode d'action
Défenses non enzymatiques	- Vitamine E	Fixation des métaux de transition.
	- Vitamine C	
	- Bêta carotène	
Défenses enzymatiques	- Ubiquinone, acide urique,	Catalyse la dismutation de $1^{\circ}O_2^{\cdot-}$
	Superoxyde dismutase	
	Catalase	Métabolise le H_2O_2
	Glutathion peroxydase	Réduction de H_2O_2

I.3. Différentes localisations cellulaires des antioxydants

Les antioxydants peuvent être classés en molécules liposolubles ou hydrosolubles. Selon leurs caractéristiques physico-chimiques, ils auront une localisation cellulaire préférentielle : les membranes cellulaires pour les substances liposolubles et le cytosol et/ou le milieu extracellulaire pour les substances hydrosolubles. Ils seront particulièrement efficaces sur les radicaux libres présents dans chaque type de milieu, respectivement (**Figure08**).

- ✓ La superoxyde dismutase (SOD) : Elle existe sous trois isoformes qui se différencient par leur localisation cellulaire et par leur cofacteur métallique : une forme cytosolique et nucléaire

associée aux ions cuivre et zinc (Cu/Zn-SOD), une forme mitochondriale associée au manganèse (Mn-SOD) et une forme extracellulaire (EC-SOD). Des études ont montré que la Cu/Zn-SOD était également présente dans l'espace inter membranaire (Okado et al., 2001).

- ✓ La catalase (CAT) : Elle est essentiellement présente dans les peroxyosomes, mais aussi dans les mitochondries et cytoplasme (Kohen et Nyska, 2002). Elle joue un rôle significatif en permettant d'éliminer l'excès de peroxyde d'hydrogène (Stocker et Keaney, 2004).
- ✓ Il existe également une glutathion peroxydase (GPx) associée à la membrane mitochondriale (Nomura et al., 2000).
- ✓ GSHetGR: Ces deux enzymes sont présentes dans le cytosol et dans les mitochondries (Garait, 2006).
- ✓ La vitamine C, hydrosoluble, se trouve dans le cytosol et dans le fluide extracellulaire ; elle peut capter directement l'O₂^{•-} et l'OH[•]. Elle peut aussi réduire le radical α-tocophérol et ainsi permettre une meilleure efficacité de la vitamine E (Evans, 2000).
- ✓ La vitamine E étant liposoluble, elle se fixe aux membranes (Thannickal et al., 2000).

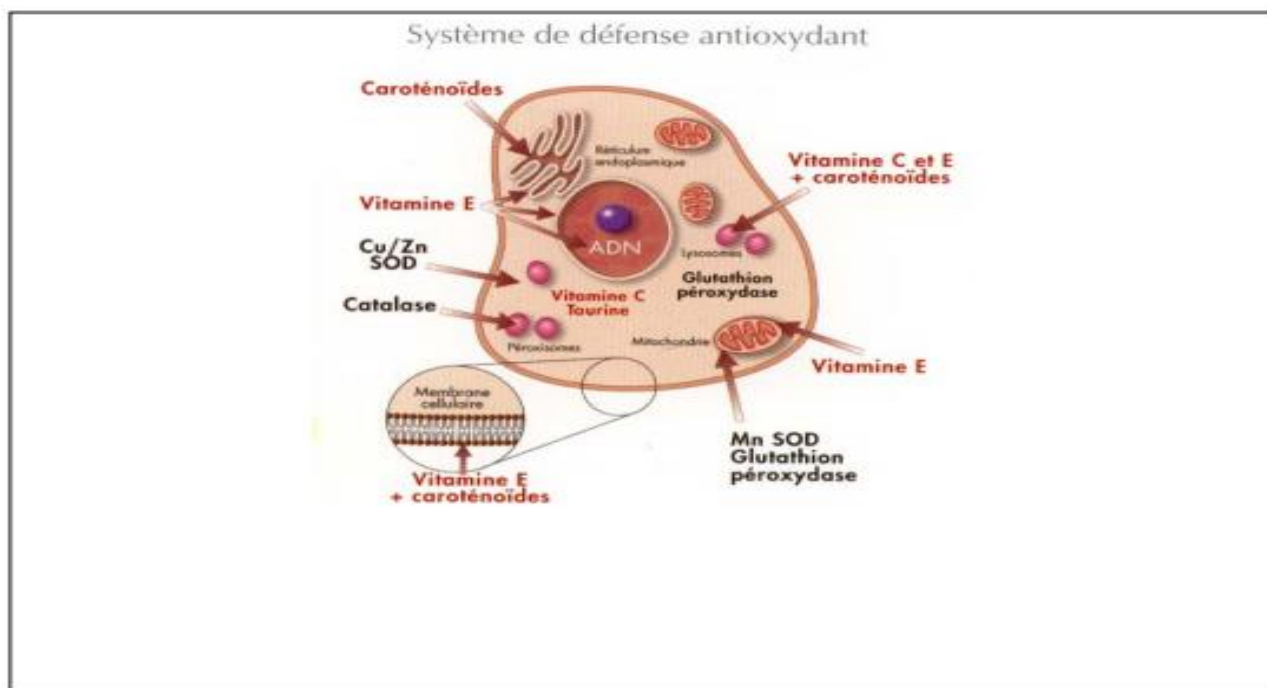


Figure 08. Sites d'action des nutriments antioxydants (en rouge) et des enzymes antioxydantes (en noir) (Opara, 2002)

II. Systèmes de défense des antioxydants

On distingue deux sources d'antioxydants : l'une est apportée par l'alimentation sous forme de fruits et légumes riches en vitamines C, E, caroténoïdes, ubiquinone, flavonoïdes, glutathion ou acide lipoïque, l'autre est endogène et se compose d'enzymes (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase), de protéines (ferritine, transferrine, céruléoplasmine, albumine) et de systèmes de réparation des dommages oxydatifs comme les endonucléases. A cela s'ajoutent quelques oligoéléments comme le sélénium, le cuivre et le zinc qui sont des cofacteurs d'enzymes antioxydants (**Haleng et al., 2007**).

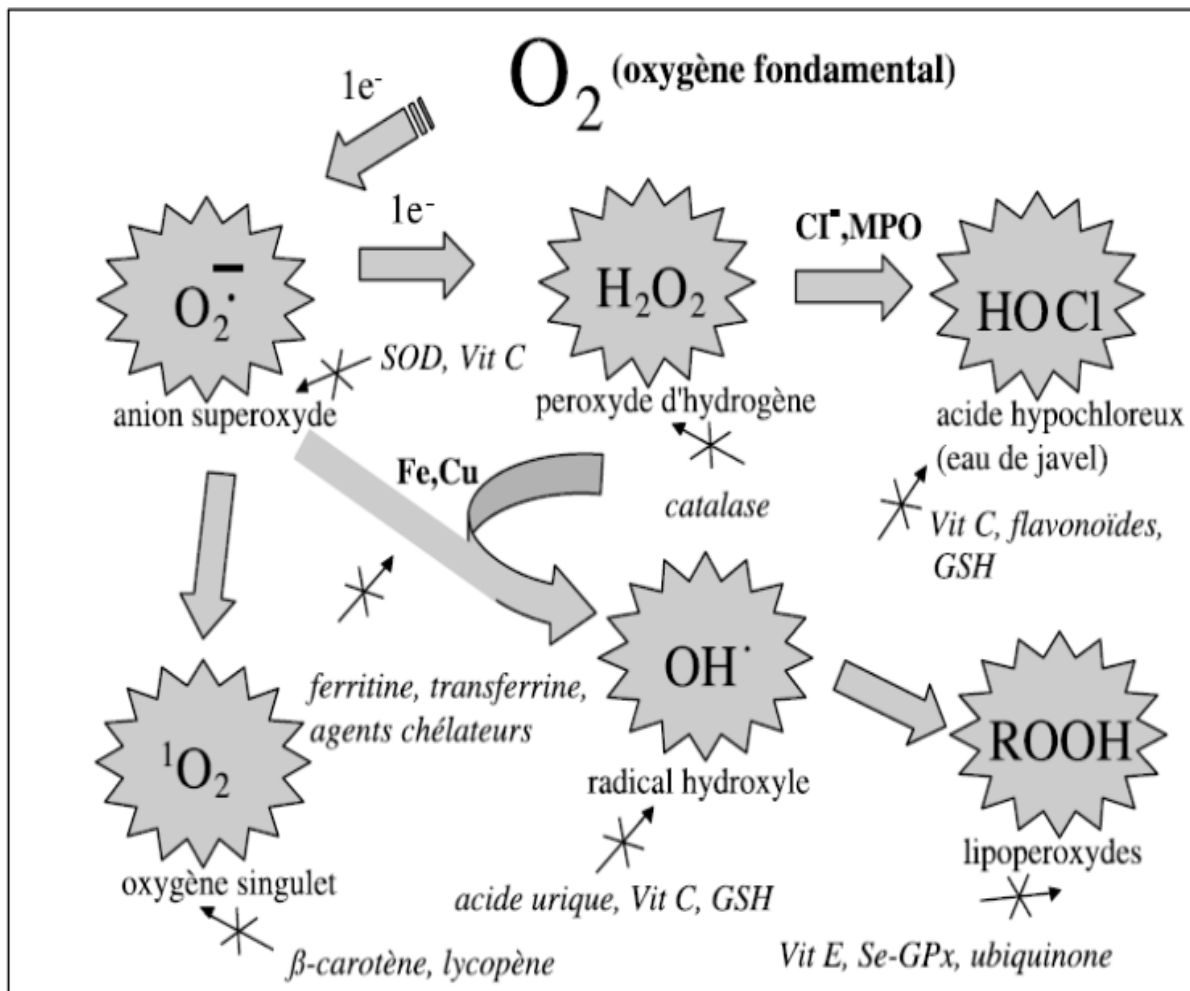


Figure 09. Régulation de la production d'espèces réactives de l'oxygène par les systèmes de défenses antioxydants (**Pincemail et al., 2002**)

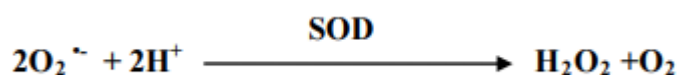
II.1. Système antioxydant enzymatique

Les systèmes antioxydants enzymatiques sont d'origine endogène. Ces enzymes sont élaborées par notre organisme avec l'aide de certains minéraux. Elles sont présentes en permanence dans l'organisme mais leur quantité diminue avec l'âge (**Mika et al., 2004**).

II.1.1. La Superoxyde dismutase (SOD)

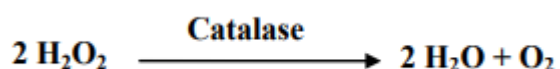
Les superoxydes dismutases (SODs) sont des métalloenzymes à manganèse ou à cuivre et zinc présentes dans la mitochondrie (**Baudin, 2006**).

La SOD est l'une des plus importantes enzymes cellulaires possédant une fonction antioxydante, assurent l'élimination de l'anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$ par une réaction de dismutation, en le transformant en peroxyde d'hydrogène et en oxygène (**Pincemail et al., 2007**).



II.1.2. La Catalase (CAT)

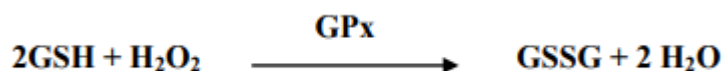
La catalase est une enzyme intracellulaire qui catalyse la réaction de détoxification du H_2O_2 (généralement produit par les SOD) en oxygène moléculaire et en eau (**Newsholme et al., 2007**).



II .1.3. La Glutathion peroxydase (GPx)

Les principales enzymes capables de détruire le peroxyde d'hydrogène sont les catalases a cofacteur fer et les glutathion peroxydases a cofacteur sélénium (**Favier, 2003**).

Les GPx permettent la décomposition de H_2O_2 par l'oxydation de son cosubstrat, le glutathion réduit (GSH) en glutathion oxydé (GSSG) qui sera réduit par la suite par l'action de la glutathion réductase (**Brigelius-Flohé et Maiorino, 2013**).



II.1.4. La glutathion réductase (GR)

La glutathion réductase ou GR réduit le glutathion oxydé en utilisant le NADPH (nicotinamide adénine dinucléotique phosphate (**figure10**), elle est donc nécessaire pour maintenir l'activité de GPx.

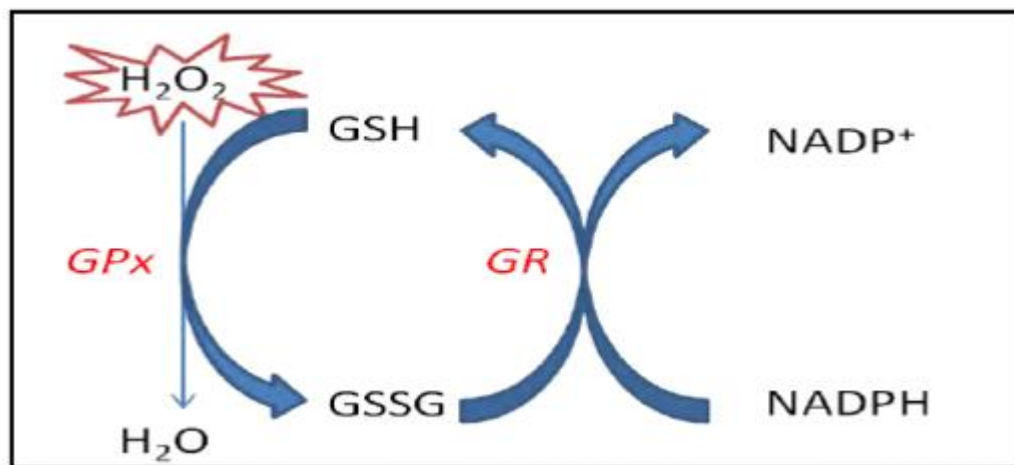


Figure 10. Cycle d'élimination de H_2O_2 par le GSH(William, 2013)

II.2. Système antioxydant non enzymatique

II.2.1. Antioxydants non enzymatiques endogènes

II.2.1.1. Le Glutathion (GSH)

Le GSH, un tripeptide (γ -L-glutamyl-L-cystéinyglycine), est un antioxydant endogène et un important agent de défense cellulaire contre les dommages oxydatifs. Dans des conditions physiologiques normales, le GSH est principalement réduit. Cependant, dans des conditions pathologiques, le rapport GSH/GSSG peut diminuer de manière significative. La voie du pentose phosphate régule le rapport GSH/GSSG en fournissant le NADPH qui est nécessaire à la réduction du GSSG en GSH par la GSH réductase (Aquilano et al., 2014).

Le GSH peut régénérer d'autres antioxydants tels que la vitamine C et la vitamine E en leurs formes actives. Il a un rôle dans la protection des lipides, des protéines et des acides nucléiques contre l'oxydation. Il agit comme Cosubstrat d'enzymes antioxydants (glutathion peroxydase, glutathion réductase et transférase) (Lü et al., 2010).

II.2.1.2. L'acide urique

L'acide urique comme produit final du métabolisme des purines, augmente dans le plasma lors d'efforts physiques intenses, ou lors d'une exposition à l'hypoxie (altitude, apnée, ischémie reperfusion) (Baillie et al., 2007).

L'acide urique peut être oxydé en différents produits dont le prédominant est l'allantoïne qui augmente également dans les muscles en cas d'effort (Hellsten et al., 2001), puis est régénéré par la vitamine C (Vasconcelos et al., 2007).

Ils ont la capacité de stopper les réactions d'oxydation en chaîne des lipides, en réagissant avec les radicaux lipidiques formés (**Patterson et Simmonds, 2003**).

II.2.1.3. La bilirubine

La bilirubine est un produit terminal de l'hémoglobine, soit sous forme libre ou liée à l'albumine, elle a la capacité de réduire la vitamine E et ainsi d'inhiber la peroxydation lipidique. Une étude a montré que les patients porteurs du syndrome de Gilbert (hyperbilirubinémie) ont moins de risque d'avoir des maladies cardiovasculaires (MCV) (**vitek et al.,2002**). Inversement, un taux bas de bilirubine est corrélé à un risque plus important de survenue de MCV (**Horsfall et al., 2012**).

II.2.2. Antioxydants non enzymatiques exogènes

II.2.2.1. Les Vitamines

➤ La Vitamine C (acide ascorbique)

La vitamine C (acide ascorbique) est un antioxydant hydrosoluble qui prévient les dommages oxydatifs en éliminant les ERO. De plus, elle a démontré des activités anti-apoptotiques par le maintien du potentiel de la membrane mitochondriale et par la protection de l'ADN mitochondrial contre les agressions des oxydants (**Varma et al., 2014, Chou et Tseng, 2017**). La vitamine C joue des rôles essentiels dans le cerveau, notamment en tant que cofacteur de la dopamine bêta hydroxylase, et participe donc à la biosynthèse des catécholamines. Elle protège également les phospholipides membranaires des dommages peroxydatifs et s'est révélée être un piège à radicaux libres efficace dans le cerveau (**May, 2012**).

➤ La Vitamine E (Le tocophérol)

La vitamine E est une vitamine liposoluble aux propriétés antioxydantes qui existe sous huit formes différentes : alpha, bêta, gamma et delta tocophérol ; et alpha, bêta, gamma et delta tocotriénol, l'alpha-tocophérol étant la forme la plus active chez les êtres humains (**Farid et al., 2013**). Elle est capable de réagir avec les radicaux peroxydes pour former un radical tocophéryle (**Mirończuk-Chodakowska et al., 2017**). Lors de la peroxydation lipidique, la vitamine E agit comme inhibiteur en empêchant l'oxydation des lipides (**Halliwell, 2012 ; Sies, 2016**)

➤ La Vitamine A (famille des caroténoïdes)

La vitamine A est une molécule hydrosoluble qui joue un rôle dans l'inactivation de l'oxygène singulet du fait qu'elle permet la désexcitation de cet oxygène. Les caroténoïdes ont la capacité de neutraliser l'oxygène singulet et les ERO, de protéger contre la peroxydation induite par les UV et les dommages associés induits par le stress oxydant (**Eggersdorfer et Wyss, 2018**).

II.2.2.2. Les Oligoéléments

Le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le manganèse (Mn), le sélénium (Se) et le fer (Fe) sont des métaux essentiels dans la défense contre le stress oxydant. Toutes les enzymes antioxydantes requièrent un cofacteur pour maintenir leur activité catalytique. Ainsi, la SOD mitochondriale a besoin de manganèse, la SOD cytosolique de cuivre et de zinc, la catalase de fer et la GPx de sélénium (**Garait, 2006**).

➤ Le cuivre

Il se comporte également comme un antioxydant en stimulant la superoxyde dismutase, protégeant ainsi la cellule contre l'effet toxique des radicaux libres (**Dusek et al., 2015**).

Le cuivre est un oligo-élément indispensable, essentiel dans de nombreuses réactions enzymatiques et dans la synthèse de neurotransmetteurs. Il possède des propriétés antioxydantes, il catalyse la transformation des EROs issues de la réaction d'Haber-Weiss-Fenton (**Jomova et al., 2011**).

➤ Le sélénium

Le sélénium est un constituant de la glutathion peroxydase, enzyme qui joue un rôle intracellulaire antioxydant, cet effet antioxydant est capital dans la détoxification des radicaux libres produits par le métabolisme cellulaire (**Cause, 2005**).

➤ Le zinc

Le zinc est un cofacteur de la catalase et du superoxyde dismutase. Il protège également les groupements thiols et peut inhiber partiellement les réactions de formation d'espèces oxygénées induites par le fer ou le cuivre (**Favier, 2003**).

II.2.2.3. Les Polyphénols

Les polyphénols sont des composés naturels largement répandus dans le règne végétal qui ont une importance croissante notamment grâce à leurs effets bénéfiques sur la santé (**Koehler, 2006**).

Les polyphénols sont de puissants antioxydants. Grâce à leur diversité structurale, ils sont impliqués dans cette activité via plusieurs mécanismes en agissant à différents niveaux des réactions radicalaires ; piégeage des radicaux libres, chélation des ions des métaux de transition, inhibition des enzymes génératrices d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), induction d'enzymes antioxydants endogènes et prévention de la peroxydation lipidique (**Sánchez-Rodríguez et al., 2020**).

Les flavonoïdes, une classe des polyphénols, peuvent agir de différentes façons dans les processus de régulation du stress oxydant : par capture directe des espèces réactives de l'oxygène, par

chélation de métaux de transition comme le fer et le cuivre, ou encore par inhibition de l'activité de certaines enzymes responsables de la production des espèces réactives de l'oxygène comme la xanthine oxydase (**Lahouel et al., 2006**).

Chapitre III :

Antioxydant et cancer

I. Intérêt de la supplémentation en antioxydants

Plusieurs études épidémiologiques comme l'étude SU.VI.M.AX (supplémentation en Vitamines, Minéraux et Antioxydants) ou « Nutritional Intervention Trials in Linxian » ont été menées chez l'homme. Elles ont montré que :

- Le risque de développer certains cancers est inversement corrélé à la consommation de fruits frais et de légumes (sources de vitamines antioxydants), et à des concentrations sanguines élevées en antioxydants.
- La supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants est intéressante pour diminuer l'incidence de certains cancers (**Pincemail et al., 2007**).

Les fruits et légumes contiennent une grande variété d'antioxydants comme la vitamine C, les caroténoïdes et, surtout, les polyphénols (**Ullah et Khan, 2008**). La consommation d'antioxydants diminue les effets indésirables provoqués comme résultats du stress oxydant, y compris l'inflammation, la cancérogenèse et l'athérosclérose (**Ghorbanihaghjo et al., 2012 ; Bjelakovic et al., 2014**). Un grand nombre d'études ont été menées afin de transmettre des preuves d'avantages effets des antioxydants sur la santé et la maladie (**Bjelakovic et al., 2012**) ont étudié le rôle des antioxydants dans la prévention des dommages sur l'ADN. Quarante chiens ont participé à l'expérience. Vingt d'entre eux ont été soumis à un programme de supplémentation de 16 semaines avec un mélange de vitamine C, de vitamine E, de taurine, de lutéine, de lycopène et de β -carotène (la composition précise n'est pas connue). Après 4 semaines de supplémentation, leurs concentrations plasmatiques en vitamine E et taurine ont été significativement augmentées comparativement au groupe témoin maintenu à un régime classique, ce qui confirme une augmentation du statut antioxydant du plasma et donc une meilleure aptitude de l'organisme à réagir au stress oxydant. Après 8 semaines de supplémentation, les lésions endogènes et exogènes de l'ADN sont significativement diminuées (**Heaton et al., 2002**).

II. Les effets néfastes de l'utilisation des antioxydants

Le double caractère des EROs, molécules de signalisation cellulaire et agents dommageables, nécessite un réglage fin pour maintenir l'équilibre cellulaire. Il a également été démontré que des niveaux élevés de stress oxydant sont en corrélation avec la progression maligne. Ainsi, on pensait qu'une supplémentation en antioxydants contrecarrerait les effets néfastes des EROs et favoriserait un état cellulaire sain. De plus, plusieurs études épidémiologiques montrent une corrélation inverse entre le cancer et une alimentation riche en antioxydants (**Herberg et al., 1998**). Un large traitement antioxydant a été l'une de ces manipulations qui pourraient être nocives plutôt que

bénéfiques si elles étaient prescrites sans considération précise. En fait, dans l'alimentation humaine moyenne, une consommation aussi élevée des suppléments, y compris d'antioxydants, ne serait pas nécessaire. Des études antérieures ont observé un taux accru de cancer du poumon chez les fumeurs qui suivaient une supplémentation depuis longtemps avec le β -carotène ainsi que chez les patients avec la tuberculose traitée avec des caroténoïdes (**Holick et al.,2002 ; Shiels et al.,2011**). D'abord de tous, le β -carotène à des niveaux élevés et chroniques, la consommation pourrait être cancérigène en moyens de dommages directs à l'ADN, en outre, on peut supposer un niveau accru de stress oxydant pourrait être protecteur chez les fumeurs et les patients atteints de tuberculose, tandis qu'une très forte augmentation dans le stress oxydant pourrait être cancérigène plutôt que protecteur.

Le stress oxydant et l'inflammation ne sont pas aussi nocifs qu'on le pensait. Ce sont des systèmes de défense naturels du corps humain qui agissent contre les maladies infectieuses ainsi que contre les malignités. Une thérapie antioxydant inconsciente pourrait être nocive plutôt que bénéfique pour la santé. Une thérapie antioxydant excessive pourrait altérer le système immunitaire et augmenter la probabilité de développer des tumeurs malignes en raison d'une diminution de la protection immunitaire et des dommages directs aux cellules et à l'ADN (**Seifirad et al., 2014**).

III. Antioxydants et inflammation

L'inflammation est un processus habituellement bénéfique dont le but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires (**Ashley et al., 2012**). La connaissance du processus inflammatoire s'est affinée au cours des siècles. Les symptômes courants de l'inflammation sont la douleur, la rougeur, le gonflement et la chaleur au niveau macroscopique (**Chua, 2014**). La surproduction des espèces réactives d'oxygène au-delà des capacités antioxydantes des systèmes biologiques donne lieu au stress oxydant qui est impliqué dans l'apparition de plusieurs maladies allant de l'artériosclérose au cancer, en passant par les maladies inflammatoires, les ischémies et le processus du vieillissement (**Afonso et al., 2007**). Le stress oxydant peut conduire à une inflammation chronique, qui à son tour pourrait servir de base à la plupart des maladies chroniques dont le cancer, le diabète, les maladies cardiovasculaires, neurologiques et pulmonaires (**Mebirouk,2017**).

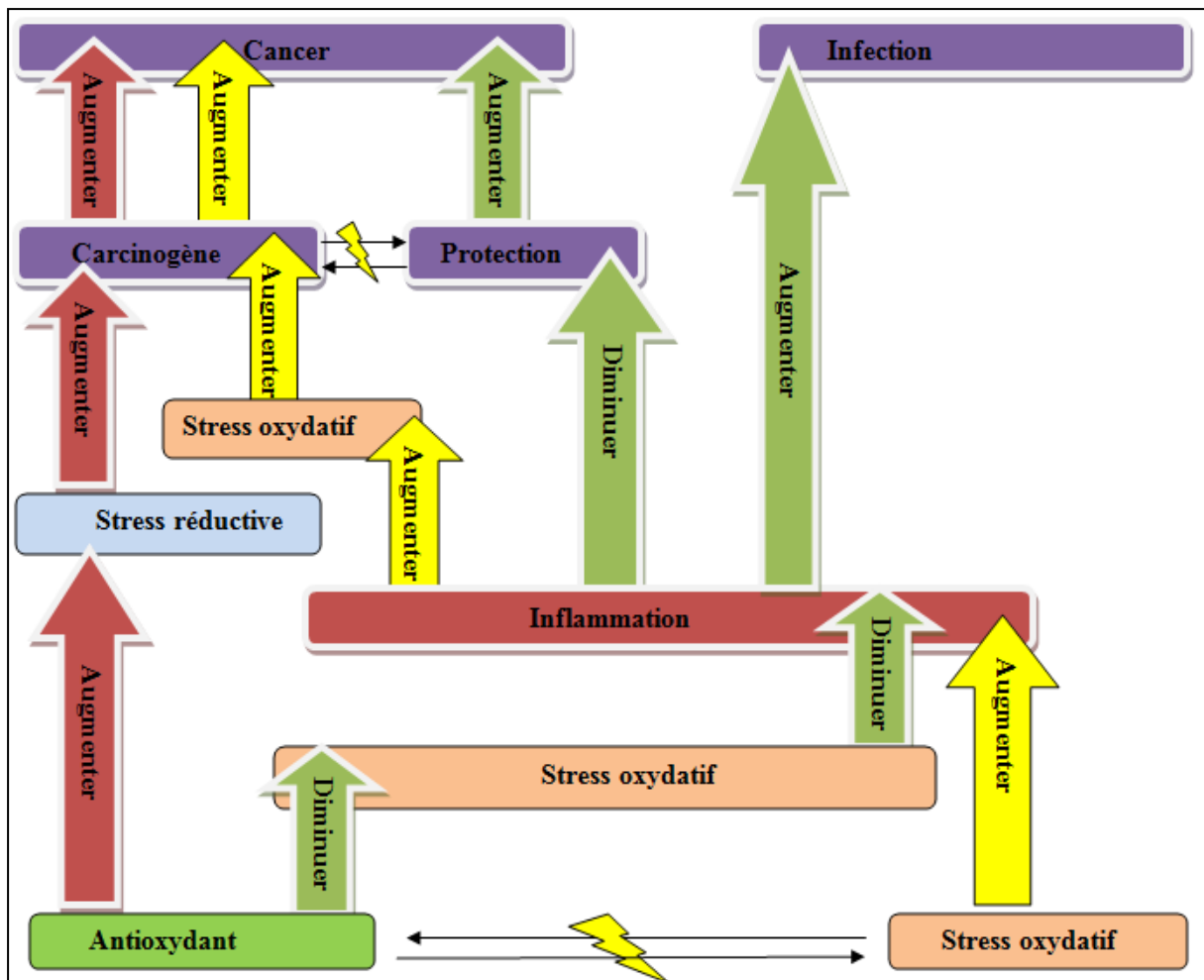


Figure 11. Un modèle complet pour le stress oxydatif, les antioxydants, inflammation et carcinogénèse : équilibre oxydant-antioxydant, la protection contre le cancer et l'équilibre de la cancérogenèse sont décrits comme points d'équilibre déterminants entre les états de santé et de maladie dans cette maquette. Rouge : Antioxydants comme agent réducteur. Jaune : Stress oxydatif voie de la cancérogenèse. Vert : Antioxydant comme immunosuppresseur (Seifrad et al., 2014).

✓ Les antioxydants diminuent le stress oxydatif et les dommages oxydatifs et par la suite Diminuent la probabilité de développement les malignités dues au stress oxydatif. Cette voie a été à la base des réflexions actuelles menant à l'administration générale d'antioxydants et usage dans la croyance commune.

- ✓ Les antioxydants pourraient altérer la fonction du système immunitaire au moyen de diminution du stress oxydatif. Cela pourrait augmenter la prévalence des tumeurs malignes et les infections (Figure 11 suivant voie verte).

- ✓ Étant donné que les antioxydants sont riches en électrons faiblement liés, ils pourraient causer des dommages directs à l'ADN et aux cellules, d'où ils pourraient être cancérogènes (Figure 11 suivant le chemin rouge) (Seifirad et al., 2014).

V. La supplémentation en antioxydant et risque du cancer

De nombreux essais cliniques ont été menés pour vérifier si une supplémentation en antioxydants pourrait être utilisée pour combattre et prévenir le cancer. Mais Les résultats sont quelque peu mitigés et il semblerait que les conclusions générales ne peuvent pas être dessinées les effets varient selon la population, le type du cancer et le type d'antioxydant utilisé (Blot et al., 1993).

Les cellules tumorales ont des niveaux élevés des ERO par rapport aux cellules normales (figure 12), mais ils sont également vulnérables à des nouvelles augmentations, et dépendent donc de l'utilisation de défenses antioxydants. De plus, une diminution du glutathion réduit (GSH) et il a été démontré que les augmentations des ROS retardent la progression du cycle cellulaire Phases G1 & S et conduit à un arrêt du cycle G2 (Li et al., 2007).

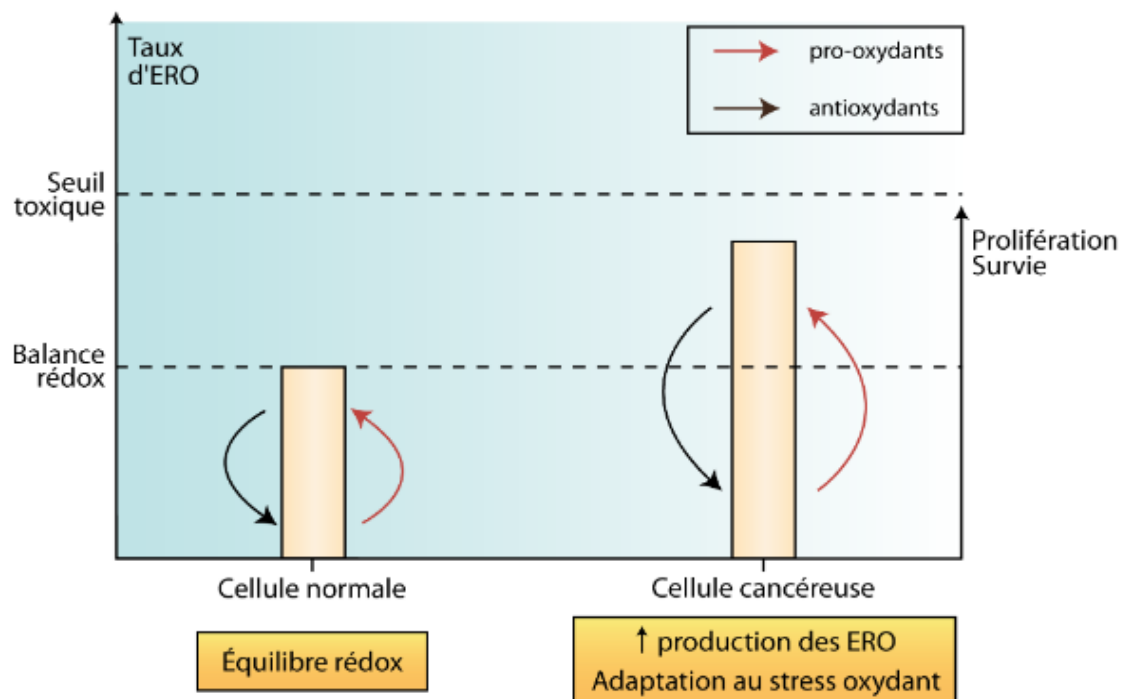


Figure 12. Déséquilibre de l'homéostasie rédox des cellules cancéreuses (Trachootham et al., 2009).

V.1. Antioxydants et cancer du poumon

Le cancer du poumon (par exemple le carcinome bronchique) provient l'épithélium respiratoire est divisé en deux grands groupes histologique : le cancer bronchique non à petit cellules (CBNPC)

et le cancer bronchique à petit cellules (CBPC) (**Globocan, 2012**). L'usage du tabac est le principal facteur de risque associé à la maladie, et les fumeurs de longue date courent un risque élevé de développer une maladie pulmonaire obstructif chronique une obstruction chronique maladie pulmonaire (MPOC) (**Laniado, 2009 ; Vestbo et Copd, 2014**).

L'étude épidémiologique a montré, chez l'homme, l'association entre la supplémentation avec de fortes doses de β -carotène (20 mg par jour) et l'augmentation de la fréquence d'apparition du cancer de poumon au sein des populations de fumeurs. D'autres études épidémiologiques telles l'étude ATBC (Alpha Tocophérol and Beta-Carotene) et CARET (Caroten And Retinol Efficacy Trial) ont confirmé cette conclusion.

Dans une étude indépendante où les fumeurs finlandais ont reçu de l'alpha-tocophérol et du bêta-carotène (Essai ATBC), une incidence plus élevée de cancer du poumon a été observée dans le groupe traité au bêta-carotène (**Albanes et al., 1996**). Les résultats ont également été confirmés dans un autre essai de grande envergure impliquant des hommes et des femmes à risque de développer un cancer du poumon qui ont reçu du bêta-carotène et du rétinol (essai CARET), le procès devait être arrêté prématuré en raison d'une incidence et d'un taux de mortalité significativement plus élevés de groupe supplémenté en antioxydants (**Omenn et al., 1996**). Dans une troisième étude où apparemment des femmes en bonne santé ont reçu du bêta-carotène pour évaluer son utilité dans la prévention du cancer et des maladies cardiovasculaires, aucun dommage ni avantage n'a été observé (**Lee et al., 1999**).

D'autre part, l'effet négatif de l'utilisation des antioxydants dans le cas du cancer du poumon dans une population de fumeurs a été documenté dans l'étude de Russel. En effet cette étude menée chez des furets supplémentés à doses variables de β carotène et exposés à la fumée de cigarette, a permis d'élucider les mécanismes moléculaires. Dans une atmosphère riche en radicaux libres (comme c'est le cas dans le poumon exposé à la fumée de cigarette), le métabolisme du β -carotène est modifié : il conduit à la formation de dérivées potentiellement capables d'initier des réactions oxydatives. Ainsi, des métabolites du β -carotène, isolés en quantité trois fois plus importantes dans des extraits de poumons de furets exposés à la fumée de cigarette que dans des extraits de poumons de furets non exposés, pourraient être des éventuels agents oxydatifs. Ceux-ci auraient, ensuite, une action inductrice sur les cytochromes P450, entraînant une diminution de la concentration en acide rétinoïque. Les mécanismes de communication cellulaire faisant intervenir par la suite l'acide rétinoïque seraient altérés. Il s'ensuivrait une cascade de réactions aboutissant à l'expression de gènes de la multiplication cellulaire et conduisant à la formation de lésions précancéreuses de métaplasie squameuse au sein du tissu pulmonaire. Cette expérience a permis

d'expliquer le fait que des doses équivalentes à 30 mg/j de β -carotène pour l'homme, associées à une exposition à la fumée de cigarette, étaient néfastes (**Russel et al., 2004**).

Le cancer du poumon a également attiré l'attention du domaine des antioxydants. Être la forme de cancer la plus meurtrière et la plus courante, il n'est pas étrange que l'un des plus grands essais cliniques sur la supplémentation en antioxydants jamais réalisés évalués leur efficacité à la prévenir. Bien que son incidence chez les hommes ait diminué au fil des ans, il reste la principale cause de décès par cancer chez ce sexe. La prévention primaire du cancer du poumon se concentre sur les moyens de décourager les individus de fumer et sur la promotion de l'abandon du tabac. Des essais de suppléments de β - carotène et de vitamine E, suscités par des données épidémiologiques montrant des taux sériques bas de ces antioxydants chez les patients atteints de cancer de poumon, ont non seulement échoué, mais ont de plus amplifié le risque de cancer du poumon chez les fumeurs qui ont consommé l'une de ces suppléments. De fortes concentration de sélénium dans le sang sont associées à un risque plus faible de cancer du poumon et un essai en cours compare le sélénium avec placebo chez des patients qui ont survécu à une résection de cancer pulmonaire de stade I (**Globocan, 2012**).

V.2. Antioxydants et cancer de la peau

Le mélanome est la forme la plus meurtrière de cancer de la peau et sa prévalence a augmenté au cours des dernières décennies (**Erdmann et al., 2013**). Il peut se développer n'importe où dans le corps et le plus souvent dans la peau (mélanome cutané). Cependant, ils sont les métastases issues de la tumeur cutanée primaire qui déterminent pronostic et survie des patients (**Siegel et al., 2012 ; Desantis et al., 2014**).

La progression de la maladie reste largement inconnue (**Bandarchiet et al., 2013**). Certains oncogènes, les mutations ont été bien décrites. Par exemple, la mutation BRAF p.V600E qui conduit à l'activation de la protéine kinase activée par un mitogène (MAPK) voie est présente dans environ 50% de tous les mélanomes cutanés. Un autre oncogène classique du mélanome est NRAS, qui se trouve muté dans 15-20% des mélanomes ; En plus d'activer la voie MAPK, le NRAS oncogène déclenche la voie de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) (**Eggermont et al., 2014 ; Kunz, 2014**). Cependant, l'expression du mutant BRAF seul ne progresse pas vers le mélanome à moins qu'elle soit accompagnée d'autres événements (**Michaloglou et al., 2005**).

Le principal mutagène identifié dans le mélanome malin est l'exposition aux rayons UV, mais il ne tient pas compte des mutations motrices qui régulent les oncogènes dans le mélanome au niveau

moléculaire, laissant la place à d'autres processus tels que le stress oxydant pour avoir un rôle important dans le développement de la maladie (**Hodiset *al.*, 2012 ; Denatetal.,2014**).

De plus, la peau peut être exposée à une supplémentation en antioxydants provenant de différentes sources, telles que diététique (**Godic, 2014**). Des études récentes ont porté sur l'impact des taux de vitamine D sur le risque de mélanome, et les résultats sont contradictoires. Les avantages potentiels de la vitamine D sur la santé continuent à être évalués, à la fois en termes de prévention et de risque du mélanome (**Globocan, 2012**).

V.3. Antioxydants et cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est la tumeur maligne non cutanée la plus fréquente chez les hommes aux Etats-Unis, où elle cause environ 32 000 décès chaque année, ce qui en fait la deuxième cause la plus commune de décès par cancer chez les hommes. Ce cancer ne comporte qu'un seul aspect histologique, mais son évolution clinique est très hétérogène, allant d'une maladie indolente sans conséquence pratique à un phénotype virulent, rapidement mortel (**Globocan,2012**).

Dans un grand essai où les effets du sélénium et de la vitamine E sur la prévention du cancer de la prostate ont été évalués (essai SELECT), aucun des différences ont été observées dans un premier temps entre les groupes de traitement. Cependant une augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs a été observée par la suite dans le groupe traité à la vitamine E (**Lippman *et al.*, 2009 ; Klein *et al.*, 2011**).

Des essais randomisés ont montré que les vitamines E et C et le sélénium ne sont pas efficaces pour prévenir le cancer de la prostate. Les inhibiteurs de la 5 α réductase (finastéride et dutastéride) réduisent le risque de développements du cancer de la prostate. Cependant, ce type de prévention n'a pas été largement adopté (**Globocan, 2012**).

V.4. Antioxydants et cancer de l'estomac

Le cancer de l'estomac est une tumeur maligne développée aux dépens de la paroi gastrique (**Wainsten *et al.*, 2009**). Le Linxian Nutrition L'essai d'intervention a montré une diminution de l'incidence du cancer gastrique qui ont reçu un supplément de bêta-carotène, de vitamine E et sélénium, mais pas avec rétinol et zinc, riboflavine et niacine, ni vitamine C et molybdène (**Blot *et al.*,1993**). Cependant, l'effet protecteur du bêta-carotène, la vitamine E et le sélénium ont été perdus 10 ans après l'intervention et un risque accru de cancer de l'œsophage a été observé chez les participants 55 ans ou plus au moment de l'inclusion (**Wang *et al.*, 2018**).

Conclusion

De façon générale, la supplémentation en antioxydants peut empêcher ou diminuer l'oxydation des molécules endogènes. Sans exception, toutes les études épidémiologiques montrent que plus le taux en antioxydants d'un individu n'est bas, plus le risque de développer des maladies cardiovasculaires ou un cancer est accrue.

Les scientifiques savaient depuis longtemps qu'un antioxydant à forte dose peut devenir un agent pro oxydant et, donc, potentiellement dangereux pour la santé.

L'augmentation de cancers de la peau dans un sous-groupe de femmes démontre par contre qu'une prise chronique d'antioxydants à des doses nutritionnelles est potentiellement néfaste lorsque les apports alimentaires en antioxydants sont adéquats.

Toutes ces observations montrent la nécessité de connaître le statut sanguin en antioxydants d'un sujet avant de lui conseiller une supplémentation en antioxydants, quelle que soit sa nature.

En perspective, il est très intéressant de compléter cette étude bibliographique par une étude expérimentale sur des modèles animaux sains ou cancéreux recevant une supplémentation en antioxydants, puis évaluer le statut oxydant et les modalités d'influence des antioxydants sur le cancer.

Références Bibliographiques

- Afonso V., Champy R., Mitrovic D. 2007. Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases : rôle dans les maladies rhumatismales. *Revue du Rhumatisme*, 74 (7) : 636-643.
- Al Ghouleh I., Khoo NK., Knaus UG., Griendling KK., Touyz RM., Thannickal VJ., Barchowsky A., Nausee WM., Kelley EE., Bauer PM., Darley-Usmar V., Shiva S., Cifuentes-Pagano E., Freeman BA., Gladwin MT., & Pagano PJ. 2011. Oxidases and peroxidases in cardiovascular and lung disease: new concepts in reactive oxygen species signaling. *Free radical biology and medicine*, 51(7): 1271-1288.
- Albanes D., Heinonen OP., Taylor PR., Virtamo J., Edwards BK., Rautalahti M., Hartman AM., Palmgren J. 1996. Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance. *J Natl Cancer Institute*, 88 (21) : 1560-70.
- Aquilano K., Baldelli S et Ciriolo MR. 2014. Glutathione: new roles in redox signaling for an old antioxidant. *Front Pharmacol*, 5:196.
- Ashley NT., Weil Zachary M., Nelson Randy J. 2012. Inflammation: mechanisms, costs a natural variation. *Annual Review of Ecology, Evolution and systematic*, 43:385-406.
- Asmus KD., Bonifacic M. 2000. Free radical chemistry. In: Sen CK, Packer L, Hanninen O, editors. *Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise*. Amsterdam: Elsevier : 3-53.
- Atkin MA., Gasper A., Ullegaddi R. 2005. Oxidative susceptibility of unfractionated serum or plasma: response to antioxidants in vitro and to antioxidants supplementation. *ClinChem*, 51:2138-2144.
- Baudin. 2006. Stress oxidant et pathologies cardiovasculaires. *mt cardio*, 2(1) : 43-52.
- Basdevant JL., Rich J., Spiro M. 2006. *Énergie nucléaire*. Editions de l'école polytechnique, Palaiseau : 175-176.
- Barouki R., Morel Y. 2001. Oxidative stress and gene expression. *J SocBio*, 195 :82-377.
- Baillie JK., Bates MGD., Thompson AAR., Waring WS., Partridge RW., Schnopp MF., Simpson A., Gulliver-Sloan F., Maxwell SRJ and Webb DJ. 2007. Lowland Subjects Exposed to High Altitude Plasma Antioxidant Capacity in Healthy Endogenous Urate Production Augments. *Chest*, 131:1473-78.

- Bandarchi B., Jabbari CA., Vedadi A., Navab R .2013. Molecular biology of normal melanocytes and melanoma cells. *J Clin Pathol*, 66 (8) : 644-8.
- Belaich R. and Boujraf S. 2016. Facteurs inflammatoires et stress oxydant chez les hémodialysés : effets et stratégies thérapeutiques. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 10(1) :38-42.
- Bjelakovic G., Nikolova D., and Gluud C. 2014. Antioxidant supplements and mortality. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 17: 40-44. doi: 10.1097/MCO.0000000000000009.
- Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L L., Simonetti RG., and Gluud C. 2012. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3:CD007176. doi: 10.1002/14651858.CD007176.pub2
- Blot WJ., Li JY., Taylor PR., Guo W., Dawsey S., Wang GQ., Yang CS., Gail M., Zheng SF.1993. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst*, 85(18) : 1483-92.
- Bonnefont-Rousselot D., Beaudoux JL., Thérond P., Peynet J., Legrand A., & Delattre J. 2004. May. Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée. In *Annales pharmaceutiques françaises*, 62(3) : 147-157. Elsevier Masson.
- Brigelius-Flohé R., Kipp A .2009. Glutathione peroxidases in different stages of carcinogenesis. *Biochimica et BiophysicaActa (BBA) - General Subjects*, 1790 (11): 1555-1568.
- Brigelius-Flohé R et Maiorino M. 2013. Glutathione peroxidases. *Biochim Biophys Acta (BBA)-General Subjects*, 1830(5): 3289-3303.
- Bulteau AL., Szweda LI., & Friguet B. 2006. Mitochondrial protein oxidation and degradation in response to oxidative stress and aging. *Experimental gerontology*, 41(7) :653-657.
- Cadet J., Bellon S., Berger M., Bourdat AG., Douki T., Duarte V., Frelon S., Gasparutto D., Muller E., Ravanat JL., Sauvaigo S. 2002. Recent aspects of oxidative DNA damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases. *Biol. Chem*, 383(6) : 93.
- Camille M., Mireille S. 2011. Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Med Sci (Paris)*, 27 (4): 405-412.
- Cano N., Barnoud D., Schneider SM., Vasson MP., Hasselmann M., Leverve X. (2006). *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Edition Springer : 255.

- Causse. 2005. Les secrètes de santé des antioxydants. Alpen s.a.m :95.
- Charrade G. 2016. Le stress oxydatif : un assassin silencieux, France.
- Chandel NS and DA.2014. Tuveson, The promise and perils of antioxidants for cancer patients. N Engl J Med, 371(2): 177-8.
- Chua LS. 2014. Review on Liver Inflammation and Antiinflammatory Activity of Andrographis paniculate for Hepatoprotection. Phytotherapy Research, 28(11): 1589-1598.
- Chou ST et Tseng ST. 2017. Oxidative stress markers in type 2 diabetes patients with diabetic nephropathy. Clin Exp Nephrol, 21(2) :283-292.
- Cillard J., Cillard P .2006. Mécanismes de la peroxydation lipidique et des antioxydants : Oléagineux. Corps Gras Lipides, 13 : 24-9.
- Clémentine P. 2014. Rôle du stress oxydant au niveau hépatique et rénal dans la toxicité de l'uranium après exposition chronique. Thèse de doctorat de l'Université paris-sud : 157.
- Comhair SAA., Erzurum SC. 2002. Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 283 (2): 246-55.
- Dalfó E., Portero-Otín M., Ayala V., Martínez A., Pamplona R et Ferrer I. 2005. Evidence of oxidative stress in the neocortex in incidental lewy body disease. J. Neuropathol. Exp. Neurol, 64(9) : 816-830.
- Daoudi MA. 2018. Les interactions médicamenteuses des grandes classes thérapeutiques et exemples de cas cliniques.
- DeSantis CE., Lin CC., Angela B., Mariotto P., Rebecca L., Kevin D., Joan L., Kramer MD., Rick A., Anthony S., Robins MD .2014. Cancer treatment and survivorshipstatistics. CA Cancer J Clin ,64 (4) :252-71.
- Delattre J., Beaudoux JL., Bonnefont-Rousselot. 2005. Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier edition TEC & DOC éditions medicales internationales Paris: 1 - 405.
- Denat L., Kadekaro AL., Marrot L., Leachman SA., Abdel-Malek ZA. 2014. Melanocytes as instigators and victims of oxidative stress. J Invest Dermatol, 134(6):512-8.
- Di Meo S., Reed TT., Venditti P et Victor VM. 2016. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. Oxidative Medicine and Cellular Longevity: 1-44.

- Dusek P., Roos P., Litwin T., Schneider S., Flaten T., Aaseth J. 2015. The neurotoxicity of iron, copper and manganese in Parkinson's and Wilson's diseases. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 31: 193-203.
- Eggersdorfer M and Wyss A. 2018. Carotenoids in human nutrition and health. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 652: 18-26.
- Eggermont AM., Spatz, and C. Robert. 2014. Cutaneous melanoma. *Lancet*, 383 (9919) :816-27.
- Estevez M. 2011. Protein carbonyls in meat systems: A review. *Meat Sci*, 89: 259–279.
- Estevez M. 2015. Oxidative damage to poultry: from farm to fork. *Poultry Science*: 1 –11.
- Erdmann F., Tieulent JL., Schuz J., Zeeb H., Greinert R., Breitbart EW., Bray F. 2013. International trends in the incidence of malignant melanoma are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer*, 132 (2) :385-400.
- Evans WJ. 2000. Vitamin E, vitamin C, and exercise. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72: 647-652.
- Favier. A. 1997. Le stress oxydant : intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur. *Ann. Biol. Clin*, 55 (1) : 9-16.
- Favier A .2003. Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique, 108-115.
- Favier A. 2006. November. Stress oxydant et pathologies humaines. In *Annales pharmaceutiques françaises*, 64 (6) :390-396. Elsevier Masson.
- Farid N., Inbal D., Nakhoul N., Evgeny F., Miller-Lotan R., Levy AP et Rabea A. 2013. Vitamin E and diabétic nephropathy in mice models and humans. *World J Nephrol*, 2 (4):111-124.
- Gandhi Set Abramov AY. 2012. Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration. *Oxid. Med. Cell. Longev*: 11.
- Garait B. 2006. Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin® (Doctoral dissertation).
- Genot C. and M Michalski. 2010. Impact métabolique des structures et de l'oxydation des lipides dans les aliments. *Innovations Agronomiques*, 10 : 43-67.
- Giacco F, Brownlee M. 2010. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ*, 10(9) : 1058-1070.

- Ghorbanihaghjo A., Kolahi S., Seifirad S., Rashtchizadeh N., Argani, H., Hajjalilo M. 2012. Effect of fish oil supplements on serum paraoxonase activity in female patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomized controlled trial. *Arch. Iran. Med*, 15 : 549–552.
- Goudable J, Favier A .1997. Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutrition Clinique & Méta-bolisme*, 11 (2) : 115-120.
- Godic A., Poljsak B., Adamic M et Dahmane R. 2014. The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment. *Oxid. Med. Cell. Longev* :6.
- Globocan .2012.
- Grandjean D. 2005. Comprendre le stress oxydatif cellulaire chez le chien. *Nouv. Prat. Vet*, (22): 11-15.
- Jarrar MH, Baranova A .2007. PPAR gamma activation by thiazolidinediones (TZDs) may modulate breast carcinoma outcome: the importance of interplay with TGF beta sig +nalling. *J Cell Mol Med*, 11(1):71-87.
- Jomova K., Valko M. 2011. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease/*Toxicology*, 283: 65-87.
- Jungbluth G. 2008. Les espèces réactives de l’oxygène et leurs principales implications dans la physiopathologie canine (Doctoral dissertation, Thèse Méd. Vét., Lyon).
- Justine P., Odile P., Carole P. 2005. Intérêt de la supplémentation en antioxydants dans l’alimentation des carnivores domestiques. Thèse de doctorat Université Paul-Sabatier de Toulouse : 14.
- Haleng J., Pincemail JO., Defraigne C., CHARlier JP., CHaPelle. 2007. Le stress oxydant: 628-638.
- Harman D. 2001. Aging: overview. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 928(1): 1-21.
- Halliwell B. 2012. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutr Rev*, 70(5): 257-265.
- Halliwell B., & Gutteridge JM. 2015. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press, USA.

- Hellsten Y., Svensson M., Sjödin B., Smith S., Christensen A., Richter EA., Bangsbo J. 2001. Allantoin formation and urate and glutathione exchange in human muscle during submaximal exercise. *Free Radic Biol Med*, 31(11):1313- 22.
- Heaton PR., Reed CF., Mann SJ., Ransley R., Stevenson J., Charlton CJ., Harper EJ., Rawlings JM .2002. Role of dietary antioxidants to protect against DNA damage in adult dogs, 132: 1720-1724.
- Hercberg S., Ezzedine K., Guinot C., Preziosi P., GalanP., Bertrais S .1998. Antioxidant supplementation increases the risk of skin cancers in women but not in men, 137: 2098–2105.
- Houée-Levin C., Sicard-Roselli C., Bergès J. 2005. *Chimie et biochimie radicalaires*. Paris: Belin, 160, (Collection échelles).
- Horsfall LJ., Nazareth I., Petersen I .2012. Cardiovascular Events as a Function of Serum Bilirubin Levels in a Large, Statin-Treated Cohort. *Circulation*, 126 :2556-2564.
- Holick CN., Michaud DS., Stolzenberg-Solomon R., Mayne ST., Pietinen P., Taylor PR .2002. Dietary carotenoids, serum beta-carotene, and retinol and risk of lung cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cohort study. *Am. J. Epidemiol*, 156: 536–547. doi: 10.1093/aje/kwf072
- Hodis E., Watson IR., Krykov GV., Arold ST., Imielinski M., Theurillat JP., Nickerson E., Auclair D., Li L., Place C., Dicara D., Ramos AH., Lawrence MS., Cibulskis K., Sivachenko A., Saksena G. 2012. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell*, 150 (2): 251-63.
- Klein EA .2011. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*, 306 (14) : 1549-56.
- Koechlin C. Ramonatxo. 2006. *Nutrition clinique et métabolisme*, 20 : 165–177.
- Kohen R., Nyska A. 2002. Oxidation of Biological Systems. *Oxidative Stress Phenomena, Antioxidants, Redox Reactions, and Methods for their Quantification. Toxicologic Pathology*, 30(6): 620-650.
- Kunz M. 2014. Oncogenes in melanoma: an update. *Eur J Cell Biol*, 93(1-2): 1-10. 51.
- Michaloglou C., Vredeveld LC.W., Soengas MS., Denoyelle C., Kuilman T., Majoor DM., Shay JW. 2005. BRAF^{V600E}-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature*, 436 (7051): 720-4.

- Lahouel M., Amedah S., Zellagui A., Touil A., Rhouati S., Benayache F., Leghouchi E., and Bousseboua H. 2006. The interaction of new plant flavonoids with rat liver mitochondria: relation between the anti and prooxydant effect and flavonoids concentration. *Thérapie*, 61(4):347-355.
- Laniado-Laborin R. 2009. Smoking and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Parallel epidemics of the 21 century. *Int J Environ Res Public Health*, 6 (1): 209-24.
- Leeuwenburgh C, Heinecke JW. 2001. Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Curr Med Chem*, 8: 829-38.
- Lee IM., Cook NR., Manson JE., Buring JE., Hennekens CH. 1999. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst*, 91 (24): 2102-6.
- Lee HJ., Ju J., Paul S., So JY., DeCastro A., Smolarek A., Lee MJ., Yang CS., Newmark HL., Suh N. 2009. Mixed tocopherols prevent mammary tumorigenesis by inhibiting estrogen action and activating PPAR-gamma. *Clin Cancer Res*, 15(12): 4242-4249.
- Liu G., Chen X. 2002. ferredoxin reductase gene is regulated by the p53 family and sensitizes cells to oxidative stress-induced apoptosis. *Oncogene*: 7195-204.
- Li J., Cheng HY., Zhang Z., Chan GK.L., Fong WF. 2007. Andrographolide induces cell cycle arrest at G2/M phase and cell death in HepG2 cells via alteration of reactive oxygen species. *Eur J Pharmacol*. 568(1-3): 31-44.
- Lippman SM., Eric MD., Klein MS., Charles A., Coltman JR .2009. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*, 301 (1) : 39-51.
- Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., ... & Abete, P. 2018. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical interventions in aging*, 13: (757).
- Lü JM., Lin PH., Yao Q et Chen C. 2010. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. *J Cell Mol Med*, 14 (4): 840-860.
- May JM. 2012. Vitamin C transport and its role in the central nervous system, *Subcell. Biochem*, 56 : 85-103.
- Mebirouk R. 2017. Recherche et évaluation des activités biologiques de trois extraits d'*Helix aspersa* (aqueux, hydro alcoolique et organique) : Activités anti-inflammatoire, anti tumorale et antiangiogénique. Thèse de Doctorat. Université des frères Mentouri Constantine. 172.

- Mercan D., Lausanne ARL. 2010. Le stress oxydatif : 10.
- Mika A., Minibayeva F., Beckett R., Lüthje S. 2004. Possible functions of extracellular peroxidases in stress-induced generation and detoxification of active oxygen species. *Phytochemistry Reviews*, 3: 173-193.
- Mirończuk-Chodakowska I., Witkowska AM., et Zujko ME. 2017. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in medical sciences*, 63(1):68-78.
- Michaloglou, C., Vredeveld LC.W., Soengas MS., Denoyelle C., Kuilman T., Van der horst CM., Majoor DM., Shay JW., Peeper DS .2005. BRAFE600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi, 436 (7051): 720-4.
- Mourad AA. 2012. Cancers des côlons, conférence pour résidents de chirurgie générale.
- Nakajima K., Nakano T., Tanaka A .2006. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: The comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. *ClinChimActa*, 367: 36-47.
- Newsholme P., Haber E., Hirabara S., Rebelato E., Procopio J., Morgan D., Oliveira- EmilioH., Carpinelli A., and Curi, R. 2007. "Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity." *The Journal of physiology*, 583(1): 9-24.
- Nomura K., Imai H., Koumura T., Kobayashi T And Nakagawa Y. 2000. Mitochondrial Phospholipid Hydroperoxide Glutathione Peroxidase Inhibits the Release of Cytochrome C From Mitochondria by Suppressing the Peroxidation of Cardiolipin in HypoglycaemiaInduced Apoptosis. *Biochem J*, 351 : 183-193.
- Okado-Matsumoto A And Fridovich I .2001. Subcellular Distribution Of Superoxide Dismutases (SOD) In Rat Liver: Cu,Zn-SOD In Mitochondria. *J Biol Chem*, 276: 38388-38393.
- Omenn G., Goodman G., Thornquist M., et al. 1996. Effects of a combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 334: 1150-1155.
- Opara ES .2002. Oxidative stress, micronutriments, diabetes mellitus and its complications. *J of the Royal Soc for the promotion of Health*, 122: 28-34.
- Ozben T. 2007. Oxidative Stress an Apoptosis: Impact on Cancer "erapy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2181-2196.
- Patterson M., Simmonds MS. 2003. Rosmarinic acid. *Phytochemistry*, 62 : 121-125.

- Pelli K., Lyly M. 2003. Les antioxydants dans l'alimentation. Flair & Flow. Paris 3^{ème} Edition : 6-28.
- Pincemail J., Vanbelle S., Gaspard U., Collette J., Haleng JP., Cheramy C., Chapelle D., Giet A. 2007. Human Reproduction, 8(22) :2335-2343.
- Pincemail J., Bonjean K., Cayeux K., Defraigne JO. 2002. Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. Nutrition clinique et métabolisme, 16(4) : 233-239.
- Poprac P., Jomova K., Simunkova M., Kollar V., Rhodes C J., Valko M. 2017. Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases. Trends in pharmacological sciences, 38(7): 592-607.
- Pham-Huy LA., He H., & Pham-Huy C. 2008. Free radicals, antioxidants in disease and health. International journal of biomedical science: IJBS, 4(2): 89.
- Radak Z., Naito H., Kaneko T., Tahara S., Nakamoto H., Takahashi R., CardozoPelaez F., and Goto S. 2002.
- Rolland Y. 2004. Antioxydants naturels végétaux. OCL, 11(6): 419-424.
- Russel RM, Mayer J. 2004. The Enigma of β -Carotene in Carcinogenesis: What Can Be Learned from Animal Studies, 134: 262-268.
- Sánchez-Rodríguez C., Peiró C., Rodríguez-Mañas L. and Nevado J. 2020. polyphenols attenuate highly-glycosylated haemoglobin-induced damage in human peritoneal mesothelial cells. Antioxidants, 9: 1-15.
- Saad A., Virella G., Chassereau Ch. 2006. OxLDL immune complexes activate complement and induce cytokine production by MonoMac 6 cells and human macrophages. J Lipid Res, 47 : 1975-1983.
- Seifirad S. 2014. An emerging need for developing new models for myocardial infarction as a chronic complex disease: lessons learnt from animal vs. human studies on cardioprotective effects of Erythropoietin in reperfused myocardium. Front. Physiol. 5, 44. doi: 10.3389/fphys.00044
- Sies H. 2016. The Concept of Oxidative Stress After 30 Years. In R. J. Gelpi, A. Boveris, & J. J. Poderoso (Eds.), Biochemistry of Oxidative Stress: Physiopathology and Clinical Aspects. Cham: Springer International Publishing :3-11.

- Siegel R., Desantis C., Virgo K., Stein K., Mariotto A., Smith T., Cooper D., Gansler T., Lerro C., Fedewa S., Lin C., Leach C., Spillers R., Cho H., Scoppa S., Hachey M., Kirch R. 2012. Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J Clin*, 62 (4): 220-41.
- Stadtman ER and Levine RL. 2000. Protein oxidation. *Ann N Y AcadSci*, 899 :191-208.
- Stocker RS, Keaney JFJr. 2004. Role of Oxidative Modifications in the rosclerosis. *Physiological Reviews*, 84 :1381-1478.
- Shiels MS., Albanes D., Virtamo J., and Engels, EA. 2011. Increased risk of lung cancer in men with tuberculosis in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*, 20: 672–678. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1166
- Stief TW. 2003. The physiology and pharmacology of singlet oxygen. *Medical Hypotheses*, 60 (4): 567-572.
- Thannickal VJ., Fanburg BL. 2000. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 279 : 1005-1028.
- Tissier M. 2011. Contribution à l'étude du stress oxydant chez le chien de cross canin (Doctoral dissertation, Thèse Méd. Vét., Lyon).
- Trachootham D., Alexandre J., Huang P. 2009. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? *Nat Rev Drug Discov*, 8 (7): 579-91.
- Ullah MF and Khan MW. 2008. Food as medicine: potential therapeutic tendencies of plant derived polyphenolic compounds. *Asian Pac J Canc Prev*, 9: 187-196.
- Valko M., Rhodes C., Moncol J., Izakovic M M., & Mazur M. 2006. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 160 (1): 1- 40.
- Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M T., Mazur M., & Telser, J. 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1): 44-84.
- Varma V., Varma M., Sarkar PD., Varma A., Vyas Set Kulkarni R. 2014. Correlation of vitamin C with HbA1C and oxidative stress in diabetes mellitus with OR without nephropathy. *Nat J Med Res*, 4:151-155.
- Vasconcelos SML., Goulart MOF., Moura JBF., Manfredini V., Benfato MS., Kubota LT. 2007. Espécies reactivas de oxigénio et de nitrogénio, antioxydants e marcadores de dano oxidativo em

- sangue humano: principais métodos analíticoa para sua determinação. *Quim Nova*, 30(5) :1323-1338.
- Vergely C., et Rochette L. 2003. Stress oxidant dans le domaine cardiovasculaire. *Médecine thérapeutique Cardiologie* :131-139.
- Vestbo J., DeSantis CE., Lippman C .2014. definition and phenotypes. *Clin Chest Med*, 35(1): 1-6.
- Vinson JA. 2006. Oxidative stress in cataracts. *Pathophysiology*, 13(3): 151-162.
- Vitek L., Jirsa M., Brodanova M., Kalab M., Marecek Z., Danzig V., Novotny L., Kotal P .2002. Gilbert syndrome and Ischimie Heart Disease: A protective Effect of Elevated Bilirubin Levels. *Antherosclerosis*, 160 :4449-456.
- Wang J et Yi J. 2008. Cancer cell killing via ROS. To increase or decrease, that is the question. *Can-cer Biology & erapy*, 7 (12): 1875-1884.
- Wang SM., Taylor PR., Fan JH., Pfeiffer RM., Gail MH., Liang H., Murphy GA., Dawsey SM. 2018. Effects of Nutrition Intervention on Total and Cancer Mortality: 25-Year Post-trial Follow-up of the Year Linxian Nutrition Intervention Trial. *J Natl Cancer Institute*.
- William R. 2013. Nouvelle stratégie de fonctionnalisation de surfaces d'électrodes à base de sels de diazonium : application aux capteurs à antioxydants. Thèse de Doctorat de l'Université de Toulouse : 35.
- Wolyniec K H. 2009. P53 and Cell Death. In: *Encyclopedia of Life Science (ELS)*. John Wiley & Sons, Ltd : Chichester.

Réalisée par : Boukdjane wafa Boutine yassamina	Encadré par : M^m benhamada
<i>La supplémentation en antioxydants et risque de cancer</i>	

Résumé

Élément indispensable à notre survie, à notre vie, à notre développement, à notre capacité d'adaptation ; l'oxygène est également à l'origine de toxicité, d'acidité, d'altération, de dégénérescence. En effet, le métabolisme de l'oxygène, lorsqu'il est comme dans les maladies respiratoires, peut entraîner de part ce que l'on appelle « le stress oxydant » des anomalies métaboliques aux conséquences importantes. Les modifications génomiques, métaboliques et fonctionnelles induites par un stress oxydant ont été impliquées dans le développement de différentes pathologies. Les suppléments en antioxydants, de manière nutritionnelle ou à doses plus fortes, de type pharmacologique, ont connu dès lors un véritable engouement scientifique. Enfin, les connaissances actuelles sur l'utilisation de telles suppléments en antioxydants et risque de survenue de certains cancers, sont résumées dans une dernière partie.

Mots clés : stress oxydant, suppléments, cancer

Abstract

Dioxygen is an element essential to our survival, our life, our development, our capacity of adaptation. Nevertheless, dioxygen is also at the origin of toxicity, acidity, deterioration, degeneration. Indeed, when the metabolism of dioxygen is altered, as in the respiratory diseases, an "oxidative stress" can appeared and induced metabolic anomalies associated with important consequences. The genomic, metabolic and functional modifications induced by oxidative stress were implied in the development of various degenerative diseases. Antioxidant treatments, in a nutritional or pharmacological way, appeared consequently as new potent therapies . Finally, the results of the studies on the nutritional antioxidant treatment firstly in the degenerative diseases, secondly in a

Keywords: oxidative stress, Antioxidant treatments, cancer

الملخص

الأوكسجين هو عنصر أساسي لبقائنا وحياتنا وقدرتنا على التكيف، وهو أيضا مصدر السمية، الحموضة، الفساد والتنكس. في الواقع التمثيل الغذائي للأوكسجين عندما يخلت كما هو الحال في أمراض الجهاز التنفسي يمكن أن يسبب ما يسمى "بالإجهاد التأكسدي" متورطة في تطور أمراض مختلفة. عرفت مضادات الأوكسدة من الناحية الغذائية او بجرعات اعلى من النوع الدوائي ضجة علمية حقيقية. تم تلخيص المعارف الحالية لاستعمال مكملات مضادات الأوكسدة وخطر الإصابة ببعض أنواع السرطان في القسم الأخير.

الكلمات المفتاحية: الإجهاد التأكسدي، المكملات الغذائية، السرطان