

Stress oxydant, antioxydants nutritionnels et vieillissement

J. Pincemail ⁽¹⁾, C. Heusele ⁽²⁾, F. Bonté ⁽²⁾, R. Limet ⁽¹⁾ et J.O. Defraigne ⁽¹⁾

Le paradoxe de l'oxygène

La chaîne respiratoire mitochondriale joue un rôle capital dans la cellule en étant responsable de la transformation de l'oxygène en deux molécules d'eau. Cette réaction de réduction directe impliquant la présence de quatre électrons est rendue possible grâce à un système complexe de protéines et d'enzymes (cytochromes) localisé dans la membrane interne de la mitochondrie. Les conséquences de cette activité mitochondriale seront doubles et paradoxales. D'une part, la mitochondrie fournira à la cellule une source d'énergie importante, puisque 36 molécules d'adénosine triphosphate (ATP) à haut potentiel énergétique seront générées lors de la réduction de l'oxygène. D'autre part, environ 0,4 à 4 % de l'oxygène ne sera pas correctement converti en eau suite à des fuites électroniques résultant d'imperfections de la chaîne respiratoire mitochondriale. Par réduction monoélectronique, l'oxygène donnera naissance à des espèces oxygénées activées (EOA) parmi lesquelles figurent des radicaux libres comme l'anion superoxyde ou le radical hydroxyle (OH[•]). En chimie, un radical libre est un atome ou une molécule dont la structure chimique est caractérisée par la présence d'un électron libre, rendant cette

espèce chimique beaucoup plus réactive que l'atome ou la molécule dont elle est issue. D'autres entités non radicalaires de l'oxygène peuvent être produites, comme le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) ou l'oxygène singulet (¹O₂). De par leur caractère instable ou oxydant, les EOA interagiront avec toute une série de substrats biologiques présents dans l'environnement où elles sont produites. Les EOA seront à la base de dégâts cellulaires importants en provoquant des mutations au sein de l'acide désoxyribonucléique (ADN), en inactivant des protéines ou encore en induisant des processus de peroxydation lipidique au sein des acides gras polyinsaturés de la membrane cellulaire ou des lipoprotéines. Si la cellule peut continuer à fonctionner en dépit de la formation des EOA, c'est qu'il existe un équilibre très délicat entre la production d'énergie et celle de molécules hautement oxydantes générées par la mitochondrie (1). Cet équilibre est assuré par plusieurs systèmes de défenses antioxydantes, qui permettent de réguler la production des EOA. Ces moyens de protection sont composés d'enzymes : les superoxydes-dismutases à cuivre/zinc (Cu-Zn SOD) et manganèse (Mn-SOD), la catalase, les glutathion-peroxydases (GPx), le couple thiorédoxine-thiorédoxine-réductase, de protéines transporteuses du fer (transferrine, ferritine), de molécules antioxydantes de petite taille (glutathion, acide urique, bilirubine, vitamines A, C, E, ubiquinone, caroténoïdes, flavonoïdes, etc.) ; et d'oligo-éléments (cuivre, zinc, sélénium). Un système de défense secondaire, composé d'enzymes protéolytiques, dont le rôle consiste à empêcher l'accumulation dans la cellule de protéines,

de lipides et d'ADN oxydés et à dégrader leurs fragments toxiques, complète la panoplie des moyens de protection contre les EOA (figure 1). La notion de régulation, et non d'inhibition totale, est importante, car l'avènement de la biologie moléculaire et de la génomique a permis de montrer que les EOA, tout comme les antioxydants, ont un rôle clé dans la régulation de l'apoptose (suicide programmé de cellules évoluant vers un état cancéreux), dans l'expression de certains facteurs de transcription ou comme modulateurs de l'expression de gènes de structure codant pour les enzymes antioxydantes.

Dans l'organisme, mais aussi sous l'action d'éléments environnementaux, plusieurs mécanismes biochimiques peuvent s'activer (tableau 1) en produisant de manière excessive des EOA, qui vont, dès lors, submerger très rapidement toutes nos défenses antioxydantes. Il y a donc apparition d'un stress oxydant qui se définit comme un déséquilibre profond de la balance entre les pro-oxydants (EOA) et les antioxydants en faveur des premiers, ce qui conduit à des dégâts cellulaires souvent irréversibles. Comme le montre la figure 2, le stress oxydant est impliqué dans le développement de plus de 200 pathologies (maladies cardiovasculaires, dégénératives et inflammatoires, cancer, diabète, sida, ...).

Stress oxydant et vieillissement

Le vieillissement est un processus très complexe et multifactoriel. Parmi de très nombreuses théories proposées pour expliquer le vieillissement, seules deux retiennent l'intérêt des scientifiques.

La première, proposée par Hayflick (2), suggère que le génome contrôle le processus du vieillissement ("programmed theory"). Au sein de chacun, il existerait une horloge interne qui compterait les divisions cellulaires et fonctionnerait pour une période de temps donnée. Les gènes transporterait ainsi des instructions spécifiques, qui contrôleraient non seulement la croissance et la maturation mais aussi le déclin et la mort. La limitation programmée des divisions cellulaires pourrait

1. Université de Liège, CHU, service de chirurgie cardiovasculaire B35 Sart Tilman 4000 Liège, Belgique.
2. LVMH branche parfum cosmétiques, Saint-Jean-de-Braye, France.

Tableau I. Principaux systèmes de production des EOA.

Dans l'organisme	Extérieurs à l'organisme
<ul style="list-style-type: none"> ✓ altération du transport des électrons dans la chaîne respiratoire mitochondriale (ischémie - reperfusion) ✓ biosynthèse des prostaglandines (prostanoides et leucotriènes inflammatoires) ✓ oxydation de l'hémoglobine ✓ oxydation du glucose ✓ libération du fer de ses protéines de transport ✓ agrégation des plaquettes ✓ activation des cellules endothéliales ✓ activation des globules blancs ✓ cytochrome P 450 ✓ fumée de cigarette ✓ alcool ✓ médicaments ✓ ... 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ exposition au soleil (UV) ✓ exposition aux irradiations (rayon γ) ✓ amiante ✓ pollution ✓ ozone ✓ alimentation ✓ ...

être attribuée au fait que des gènes codant pour des protéines impliquées dans l'arrêt des mitoses soient déprimés après un certain nombre de divisions cellulaires. L'étude de syndromes de vieillissement accéléré (maladies de Hutchinson–Gilford, de Werner et de Down), pour lesquels un dysfonctionnement dans le contrôle génétique est bien établi, a permis de mieux comprendre le processus du vieillissement.

La deuxième théorie, développée par Hartman (3) dans le milieu des années 1950, fait appel à la théorie radicalaire (“free radical theory”), qui propose que les EOA s'insèrent dans un processus d'usure générale, lié au temps mais indépendant de la fréquence de mitoses cellulaires. Les EOA sont ainsi responsables de l'accumulation de mutations dans l'ADN ou d'erreurs de fabrication conduisant à des protéines vieillissantes non fonctionnelles. Au fil du temps, cette théorie a gagné en crédit pour diverses raisons :

- il s'agit d'un excellent modèle permettant l'analyse de mécanismes moléculaires liés au vieillissement ;
- il est possible de réaliser des approches expérimentales chez l'animal ;
- il permet d'obtenir les meilleures explications possibles concernant les interactions entre le vieillissement et l'apparition de diverses pathologies.

Les théories génomique et radicalaire sont en fait étroitement liées, ainsi que l'a suggéré Cutler (4), au début des années 1970, avec l'hypothèse de l'existence d'un nombre limité

de gènes (par exemple, gènes apoE- ϵ 4 et apoJ) déterminant la longévité (“longevity determining genes ou LDGs”). Ces gènes pourraient contrôler l'intensité de la production d'EOA dans la mitochondrie, le niveau des antioxydants, ou agir comme des signaux de transcription permettant la réparation des dommages oxydatifs. Des équipes américaines travaillent actuellement à l'identification de tels gènes chez des centenaires (“centenarian-associated gold genes ou CAGG”). Au laboratoire, des études comparatives entre *Caenorhabditis elegans* et *Drosophila melanogaster* ont permis d'identifier, uniquement dans la première lignée, la présence de gènes mutants (age-1 et daf-2) associés à une augmentation des espérances de vie moyenne et maximale de 65 à 200 % (5, 6).

Il est aussi très intéressant de constater que ces mutations s'accompagnent d'une augmentation des activités des enzymes antioxydantes (Cu-Zn SOD et catalase), d'une

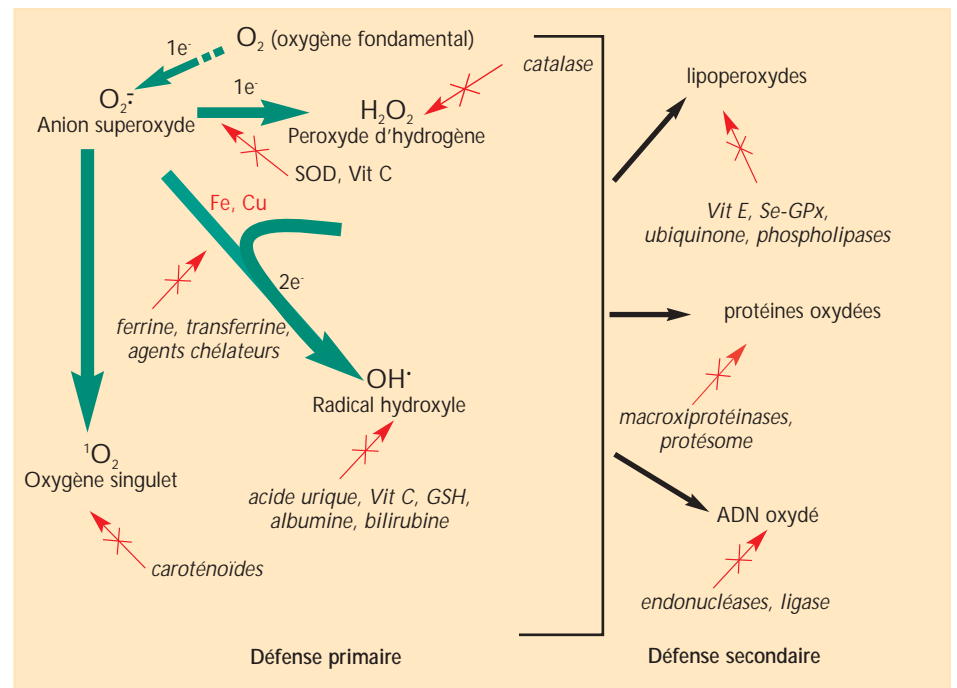


Figure 1. Régulation de la production des espèces oxygénées activées (EOA) par des systèmes antioxydants de défenses primaire et secondaire (). SOD : superoxyde-dismutase ; Se - GPx : glutathion-peroxydase séléno-dépendante ; GSH : glutathion.

Mise au point

meilleure résistance à une exposition au stress oxydant et d'une diminution des dommages oxydatifs dans le génome mitochondrial. Des mutations au niveau de gènes appartenant à la famille des "clock genes" (clk1-3 et gro-1) sont également impliquées dans le contrôle métabolique, avec comme conséquence une diminution du stress oxydant. Sur la base de toutes ces données, il ne fait aucun doute que l'explosion phénoménale que nous connaissons actuellement dans le domaine de la génomique humaine apportera très rapidement des informations considérables qui permettront de mieux comprendre tous ces processus.

Arguments en faveur de la théorie radicalaire du vieillissement

Le rôle de la mitochondrie

De nombreux travaux sur la peau ont montré que le nombre et la taille des organelles des mitochondries changent avec l'âge, ainsi que l'indique la diminution du contenu en cardiolipine (> 50 %) des cellules épithéliales humaines (7). Par ailleurs, le potentiel de membrane ($\Delta\Psi$) de la mitochondrie diminue progressivement au cours du vieillissement, entraînant une diminution des activités des enzymes respiratoires de la chaîne mitochondriale (par exemple la cytochrome-oxydase ou COX) (8). Il en résultera qu'une plus grande quantité d'oxygène sera réduit en EOA en réponse aux profondes altérations dans le transport des électrons au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale. L'ADN mitochondrial ("mtADN") sera donc exposé à un flux important d'EOA. Plusieurs études chez l'homme ont montré qu'il existait une accumulation des taux de la base oxydée 8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OH-dG), un marqueur du dommage oxydatif de l'ADN, dans des mitochondries isolées du cœur et du cerveau au cours de l'âge (9, 10). Lors de la réplication normale de l'ADN, la guanosine se couple normalement avec la cytosine. Par contre, la 8-OH-dG (guanosine oxydée) se lie

avec l'adénine, entraînant une mutation guanine-thymine dans le brin fille de l'ADN. Plusieurs études sur des mitochondries humaines isolées à partir de différents tissus ou d'organes ont mis en évidence une corrélation étroite entre l'accroissement de mutations au sein du mtADN et la diminution de l'activité de la COX au cours de l'âge (11). Ces mutations au sein de l'ADN auront comme conséquence que la synthèse d'ATP et la production d'énergie par la cellule diminueront progressivement pour arriver en deçà de la valeur critique nécessaire au bon fonctionnement des tissus et organes (12, 13). Cela pourrait expliquer l'apparition de certains signes de vieillissement, comme les pertes de mémoire, d'ouïe, de vision et de capacité de résistance.

La restriction calorique

De très nombreuses études chez l'animal (rats, souris, poissons, insectes) ont clairement montré qu'une restriction calorique sans malnutrition (diminution de 60 % d'une quantité de nourriture donnée ad libidum) permettait d'augmenter de façon reproduc-

tible l'espérance de vie de 30 à 50 % (14, 15). De façon générale, il apparaît nettement que la restriction calorique, qui ne fait intervenir aucune intervention génétique, est liée chez ces différentes espèces à :

- des changements dans les fonctions immunitaires et neuroendocrines,
- une diminution de l'expression de gènes activés lors du processus du vieillissement,
- une augmentation de l'activité de la catalase,
- une diminution de la production d'EOA par la mitochondrie,
- une réduction des dommages oxydatifs au niveau des lipides et protéines,
- une réduction de la fréquence de mutation de l'ADN,
- une augmentation de l'activité des systèmes réparateurs de l'ADN oxydé. L'extrapolation de ces résultats chez l'homme n'est toutefois pas encore clairement établie.

Marqueurs de stress oxydant

Les EOA ont comme cibles privilégiées les lipides et, plus particulièrement, les acides gras polyinsaturés. Une fois formés, les

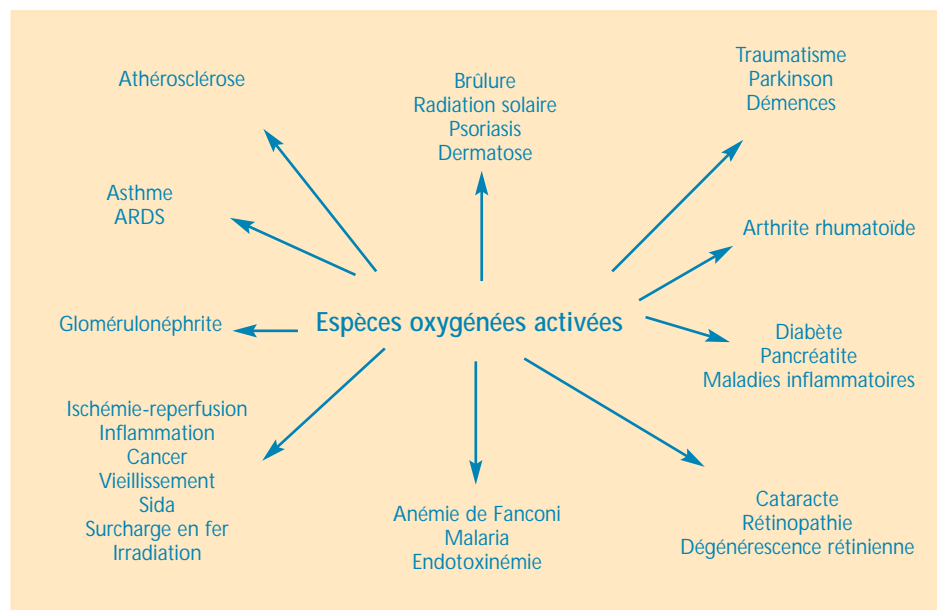


Figure 2. Spectre de différentes pathologies touchant divers organes dans lesquelles le stress oxydant est impliqué.

lipides oxydés donnent naissance à des sous-produits comme la malonaldéhyde, le 4-hydroxynonéal, les lipofuschines (“*age pigment*”) ou le pentane. De nombreuses études ont montré que les concentrations plasmatiques, tissulaires (organes divers et peau) ou expirées de ces divers marqueurs de la peroxydation lipidique sont augmentées en fonction de l’âge (1). D’autres travaux indiquent que les taux d’oxydation de 8-hydroxy-deoxyguanosine, un marqueur de l’oxydation de l’ADN, s’accumulent également dans les tissus ou au niveau de la peau en fonction de l’âge (9, 10, 16).

L’oxydation des protéines est une conséquence naturelle de la vie aérobie. Toutefois, la plupart des protéines oxydées sont rapidement éliminées par protéolyse sous l’action du protéasome (protéases 20S et 26S) qui joue un rôle de première importance dans le maintien des fonctions physiologiques de la cellule (17). Au cours du vieillissement, les activités protéolytiques diminuent fortement suite au stress oxydant, ce qui se traduit par une accumulation d’agrégats de protéines oxydées dans les cellules âgées. À titre d’exemple, le niveau d’oxydation des protéines chez des patients présentant des signes précoces de vieillissement (syndrome de Werner) est en tout point identique à celui d’individus âgés de 80 ans.

De très nombreux travaux chez l’animal ont mis en évidence une augmentation significative des protéines carbonylées (un marqueur de l’oxydation des protéines) dans différents organes en fonction du vieillissement (18). Comme le montre la *figure 3*, la glycation et la glyco-oxydation des protéines sont des mécanismes très importants impliqués dans le développement du vieillissement (19). Le rôle du glucose est primordial, puisqu’il peut interagir avec les groupements aminés des protéines pour former des produits Amadori (réaction de Maillard), qui évoluent vers la formation de pigments bruns caractéristiques du vieillissement de la peau (glycation du collagène) (20). Les produits Amadori se décomposent en carboxyméthyl-lysine et en pentosidine, considérés, en tant que mar-

queurs d’une glyco-oxydation (“*advanced glycation or AGE product*”), comme le reflet d’un vieillissement. Chez des espèces animales, les concentrations tissulaires de pentosidine sont inversement corrélées avec le maximum d’espérance de vie (21). Chez l’homme, il est évident que l’interaction du glucose et des protéines est d’une importance capitale dans le développement du diabète, une maladie liée au vieillissement.

Les antioxydants

En 1991, les travaux de Cutler (22) ont démontré qu’il existait une corrélation positive entre les taux plasmatiques ou tissulaires en antioxydants et une durée de vie plus longue parmi une douzaine d’espèces étudiées. Parmi celles-ci, l’homme possède ainsi l’espérance de vie la plus longue mais aussi les taux en antioxydants sanguins (SOD, vitamine E, caroténoïdes, acide urique, capacité antioxydante globale du plasma) les plus éle-

vés. Dans la logique de ces observations, Cutler (22) mais aussi le groupe de Ames (23) ont montré que les dommages oxydatifs de l’ADN (exprimés par rapport à la masse corporelle) dans des échantillons d’urine sont les plus faibles chez l’homme, par comparaison avec tous les autres mammifères. Ces observations suggèrent dès lors que les antioxydants sont un déterminant potentiel de la longévité. Il faut toutefois souligner que d’autres antioxydants comme le glutathion, la glutathion-peroxydase, la catalase et la vitamine C, sont corrélés négativement avec la longévité maximale des espèces. Pour la vitamine C, cela peut s’expliquer par le fait que l’homme a perdu, au cours de son évolution, la capacité de synthétiser cette molécule au profit de l’acide urique.

Si stress oxydant et processus du vieillissement sont liés, il est par conséquent intéressant de savoir si les défenses antioxydantes sont altérées en fonction de l’âge. Comme le

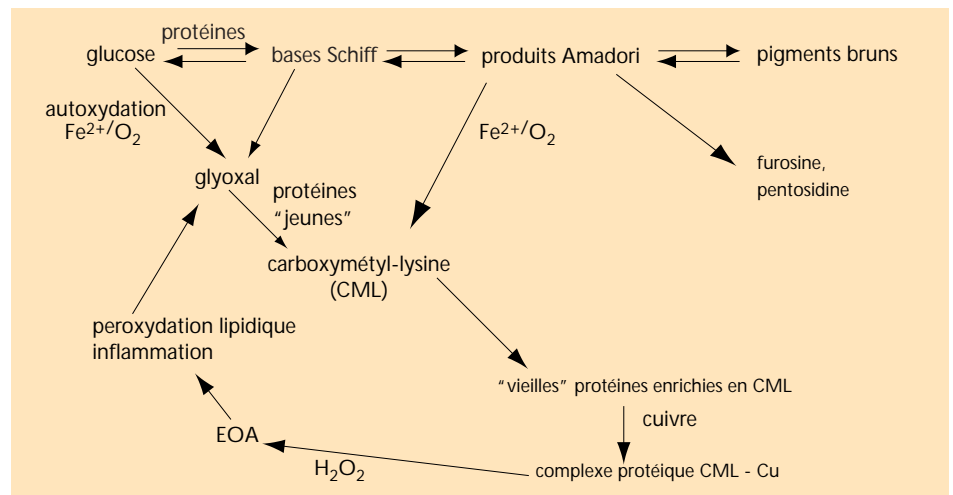


Figure 3. La réaction de Maillard : un processus important impliqué dans le processus du vieillissement. Par oxydation, le glucose produit du glyoxal qui génère de la carboxyméthyl-lysine (CML) au sein des protéines jeunes. Ce processus est amplifié par l’interaction directe du glucose avec les protéines. Les bases de Schiff et les produits Amadori qui en résultent se décomposent respectivement en glyoxal et en CML. Les produits Amadori génèrent également de la pentosidine et de la furosine (“*advanced glycation or AGE product*”), dont une augmentation de la concentration tissulaire est le reflet de la présence d’un processus de vieillissement. Une fois formées, les protéines enrichies en CML ont la capacité de fixer très rapidement le cuivre. En présence de peroxyde d’hydrogène (H₂O₂), une réaction de type Fenton pourra dès lors s’enclencher avec comme conséquence une production excessive d’espèces oxygénées activées (EOA). Cela conduira au développement de processus inflammatoires et de la peroxydation lipidique, qui amplifieront le processus de vieillissement des protéines. (Ce graphique est adapté de la référence 19).

souligne Léger (24), l'examen même de cette question est particulièrement complexe, puisque les personnes âgées qui ont le mieux résisté au processus du vieillissement pourraient présenter des équipements enzymatiques ou des concentrations plasmatiques remarquables, leur permettant de s'adapter aux agressions. Un élément de réponse pourrait venir de l'étude récente de Meccoci et al. (25), qui ont comparé le statut en antioxydants chez 24 adultes de moins de 60 ans, chez 34 sujets âgés entre 60 et 79 ans, chez 17 sujets âgés entre 80 et 89 ans et chez 32 centenaires en bonne santé. Les résultats montrent que les taux plasmatiques de vitamines C, E, A et de caroténoïdes diminuent avec l'âge dans les trois premiers groupes, tandis que les activités de SOD et de GPx érythrocytaires augmentent. Toutefois, il apparaît que les centenaires ont un profil tout particulier en présentant les taux les plus élevés en vitamines E et A parmi les quatre groupes étudiés. D'après les auteurs, ce profil tout particulier serait une garantie de longévité. Ces résultats rejoignent ceux de Paolisso et al. (26), qui ont étudié les taux de vitamines C et E, ainsi que le rapport GSH/GSSG dans trois populations de sujets d'âges différents : < 50 ans ; de 70 à 90 ans ; et chez des centenaires. Les résultats indi-

quent que les centenaires ont un meilleur statut antioxydants que les sujets âgés, mais néanmoins plus bas que celui du groupe d'adultes d'âge inférieur à 50 ans.

Malgré ces résultats, la mise en évidence d'une altération significative, et surtout reproductible, du statut en antioxydants chez les sujets âgés en bonne santé est loin d'être établie de manière irréfutable, ainsi que le mentionne Bunker (27). Il apparaît toutefois qu'il existe bien une tendance à la diminution des enzymes antioxydantes en fonction de l'âge. Le *tableau II* reprend les résultats d'une étude menée dans notre laboratoire dans laquelle nous avons comparé le statut en antioxydants d'un groupe de 20 jeunes femmes âgées de 18 à 30 ans (âge moyen : 24 ans) à celui d'un deuxième groupe formé de 20 femmes âgées de plus de 50 ans (âge moyen : 55 ans). Le taux de vitamine E augmente significativement de 31 % dans le groupe plus âgé. Cette augmentation est sans doute due au fait que le taux de cholestérol, un des transporteurs de la vitamine E, est également plus élevé dans ce groupe. Pour les autres antioxydants, aucune modification majeure n'a été observée, à l'exception toutefois d'une diminution significative des activités SOD (6,7 %) et GPx (12 %). Chez 167 sujets (102 femmes, 65 hommes),

Ceballos-Picot (28) ont observé une corrélation inverse entre l'âge (1 mois à 63 ans) et l'activité de SOD et de la glutathion-réductase. En revanche, il apparaît une corrélation positive avec l'âge pour la GPx. Congy et al. (29) ont comparé les taux d'antioxydants chez 52 sujets âgés (74 à 84 ans) par rapport à ceux d'une population de 30 sujets jeunes (20 à 40 ans). Les taux de SOD et de GPx sont plus bas chez les sujets âgés. Concernant le sélénium, ces auteurs observent une diminution de la concentration plasmatique dans la population plus âgée, ce qui est en accord avec l'étude de Berr et al (30). Toutefois, aucune modification n'a été mise en évidence pour la vitamine E plasmatique dosée sous la forme d' α -tocophérol. Il apparaît cependant que des résultats très significatifs se dégagent lorsque l'activité de la vitamine E est mesurée dans un échantillon biologique comme les plaquettes sanguines ou sous la forme du γ -tocophérol.

Apport exogène en antioxydants et vieillissement

La restriction calorique et les modifications génétiques sont des modèles expérimentaux qui permettent d'accroître chez l'animal la durée de vie maximale. Nous avons vu que ces deux stratégies semblent être liées avec la piste du stress oxydant, ce qui revient à attribuer un intérêt potentiel aux antioxydants comme agents aptes à retarder le vieillissement. Jusqu'à présent, seuls des résultats tangibles ont été obtenus avec le (-)-déprényl (31). Une grande quantité de travaux ont montré que l'administration de cette molécule permet d'augmenter significativement la durée de vie chez de nombreuses espèces animales (rat, souris, hamster et chien). L'action du (-)-déprényl, un inhibiteur de la monoamine-oxydase B (MAO B), est liée à une action antitumorale, mais aussi à sa capacité d'augmenter les activités de la SOD et de la catalase dans différentes régions du cerveau. Récemment, il a été montré qu'une autre substance à activité antioxydante, le N-tert-butyl-alpha-phénylnitron (PBN), un "spin trap" utilisé pour la mise en évidence des radicaux libres par résonance paramagnétique électro-

Tableau II. Comparaison du statut sanguin en antioxydants entre une population jeune (n = 20 ; âge moyen : 24 ans) et âgée (n=20 ; âge moyen : 55 ans) de femmes.

GPx : glutathion-peroxydase ; SOD : superoxyde-dusmutase ; Hb : hémoglobine ; GR : globules rouges ; ns : non significatif.

Antioxydant	Population jeune	Population âgée	Statistique
Vitamine A ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$)	93,03 \pm 36,13	103,29 \pm 38,05	ns
Vitamine C ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	10,31 \pm 3,78	9,73 \pm 3,77	ns
Vitamine E ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	11,17 \pm 2,69	14,66 \pm 3,70	p < 0,002
Cholestérol (g/l)	1,98 \pm 0,21	2,27 \pm 0,30	p < 0,002
Vit. E / cholestérol (mg/g)	5,67 \pm 1,22	6,39 \pm 1,07	p = 0,05
Glutathion (mg/%GR)	84,10 \pm 14,24	80,0 \pm 9,90	ns
GPx (UI/g Hb)	66,5 \pm 11,69	58,95 \pm 10,67	p < 0,05
SOD (UI/g Hb)	677,0 \pm 73,4	631,9 \pm 64,4	p < 0,05
Sélénium (mg/l)	122,0 \pm 17,4	127,35 \pm 16,64	ns
Protéines thiols ($\mu\text{mol}/\text{l}$)	482,45 \pm 50,95	458,8 \pm 53,09	ns
Acide urique (mg/l)	43,79 \pm 8,53	47,15 \pm 12,44	ns

nique, est aussi capable d'augmenter la durée de vie chez la souris (32). Dans le modèle *Caenorhabditis elegans*, un traitement par des composés chimiques, mimant des activités SOD et catalasiques permet d'augmenter la durée moyenne de vie de 44 % (33). Par contre, toutes les études visant à démontrer qu'un apport nutritionnel en antioxydants classiques (vitamines) permet d'accroître l'espérance de vie ont jusqu'à présent échoué.

Les antioxydants nutritionnels (vitamines, oligoéléments) ont néanmoins un rôle à jouer dans l'amélioration de la qualité de vie en réduisant les risques de maladies associées au vieillissement (maladies cardiovasculaires et neuro-dégénératives, cancer, diabète, etc.). Par exemple, il est bien connu que le processus du vieillissement est associé au déclin des fonctions immunitaires régulées par le zinc. De façon plus spécifique, le vieillissement se traduit par une diminution du nombre total de lymphocytes et de la production d'interleukine 2 (IL-2), un facteur de croissance nécessaire pour le maintien de la prolifération des cellules T. Les sujets âgés sont ainsi plus sensibles à des maladies infectieuses ou diverses maladies, comme la leucémie, différentes formes de cancer et des phénomènes auto-immuns. Chez les sujets âgés, un apport exogène d'un cocktail de multivitamines permet de stimuler le système immunitaire en augmentant le nombre total de cellules T circulantes, le nombre de cellules *T helpers* (CD4+) et le rapport cellules CD4+ *helpers* / CD8+ cytotoxiques (1). Dans le même ordre d'idées, Meydani et al. (34) ont montré qu'un apport en vitamine E chez des sujets âgés est capable d'augmenter le taux plasmatique d'IL-2 et de diminuer les taux plasmatiques de peroxydes lipidiques.

Un grand nombre d'études montre que des taux sanguins faibles en antioxydants sont étroitement liés à une augmentation de l'apparition de maladies cardiovasculaires ou de cancer (35). À l'inverse, d'autres études épidémiologiques indiquent qu'une alimentation riche en fruits et/ou en légumes contenant des antioxydants (vitamines A, C, caroténoïdes, flavonoïdes, etc.) est associée avec une réduction du risque

de développer différents types de cancer ou des accidents coronariens (35, 36, 37). L'étude italienne EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and nutrition*) vient de montrer de manière formelle que d'une alimentation riche en fruits, ou en légumes, ou en poissons résulte une diminution significative de l'ordre de 25 % des produits d'oxydation de l'ADN leucocytaire par comparaison avec une alimentation pauvre en ces composants (38).

Sur la base de ces données scientifiques, les chercheurs portent donc en matière de prévention une attention toute particulière sur les vitamines antioxydantes et les oligoéléments comme étant des facteurs nutritionnels potentiels (meilleure alimentation, apport complémentaire) capables de prévenir l'apparition de maladies liées au vieillissement. Des études de prévention primaire et secondaire s'intéressant aux effets d'un apport journalier exogène en vitamines C, E ou sélénium sur la réduction de l'apparition de l'infarctus du myocarde ou la mort par accident cardiovasculaire ont été réalisées ou sont actuellement en cours d'investigation, avec des résultats parfois discordants (35). Des études d'imagerie artérielle (ultrasons, détermination quantitative par angiographie coronaire) confirment toutefois que la vitamine E peut réduire la progression de lésions de l'artère carotidienne (39). Quant aux compléments alimentaires, une étude multicentrique randomisée en double aveugle a montré qu'une prise journalière de 200 µg de sélénium conduisait à une réduction de 63 % des cas de cancer de la prostate, de 58 % des cas de cancer colorectal et de 46 % des cas de cancer du poumon (40).

Conclusion

L'aptitude au vieillissement d'un individu dépend de ses capacités d'adaptation à diverses agressions, parmi lesquelles figure le stress oxydant. La vie moderne nous confronte à la pollution, l'absorption d'alcool ou de médicaments, l'exposition prolongée au soleil et au tabagisme : autant de situations provoquant dans notre organisme une surproduction d'espèces oxygénées toxiques, qui

conduisent à un affaiblissement de nos défenses antioxydantes (vitamines, oligoéléments) mais aussi à l'apparition de dégâts cellulaires non désirables. La situation se complique d'autant plus que l'alimentation actuelle n'est plus suffisamment saine et équilibrée, et qu'elle nous apporte de moins en moins d'antioxydants naturels nécessaires au contrôle des effets nocifs de l'oxygène.

Jusqu'à présent, nous n'avons toutefois que des preuves indirectes permettant d'avancer que la théorie radicalaire est effectivement impliquée dans le processus du vieillissement. Des études plus approfondies de maladies caractérisées par un vieillissement accéléré (par exemple, syndrome de Down) pourraient clarifier nos connaissances sur l'interrelation entre la génomique et le stress oxydant. Il importe donc de se doter de marqueurs spécifiques permettant d'évaluer correctement l'état de stress oxydant d'un individu (41), en se rappelant que l'analyse des défenses antioxydantes et/ou des marqueurs d'oxydation des lipides, protéines ou de l'ADN a ses limites. Le développement récent de technologies de pointe en matière de génomique ("*gènes chips, DNA Damage Mapping*") offre un formidable champ d'explorations concernant le rôle précis des gènes, liés ou non au stress oxydant, dans le processus du vieillissement et des maladies qui lui sont associées. Le monde scientifique s'accorde pour dire que l'apport de ces technologies aura des conséquences importantes sur l'amélioration de la qualité de vie des individus, mais aussi sur notre compréhension du processus du vieillissement. ●

Références

1. Knight JA. *The biochemistry of aging. Adv Clin Res* 2001 ; 35 : 1-62.
2. Hayflick L. *Theories of biological aging. Exp Gerontol*, 1985 ; 20 : 145-59.
3. Hartman D. *Aging : a theory based on free radical and radiation chemistry. J Gerontol*, 1956 ; 11 : 298-300.

4. Cutler RG. Evolution of human longevity and the genetic complexity governing aging rate. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975 ; 72 : 4664-8.
5. Friedman DB, Johnson TE. A mutation in the age-1 gene of *Caenorhabditis elegans* lengthens life and reduces hermaphrodite fertility. *Genetics* 1988 ; 118 : 75-86.
6. Vanfleteren JR, De Vreese A. The gerontogenes age-1 and daf-2 determine metabolic rate potential in aging *Caenorhabditis elegans*. *FASEB J* 1995 ; 9 : 1355-61.
7. Maftah A, Ratinaud MH, Dumas M et al. Human epidermal cells progressively lose their cardiolipins during ageing without change in the mitochondrial transmembrane potential. *Mech Ageing Dev* 1994 ; 77 : 83-96.
8. Melov S. Mitochondrial oxidative stress. Physiologic consequences and potential for a role in aging. *Ann NY Acad Sci USA* 2000 ; 908 : 219-25.
9. Hayakawa M, Torri K, Sugiyama S et al. Age-associated oxygen damage and mutations in mitochondrial DNA in human hearts. *Biochem Biophys Res Commun* 1992 ; 189 : 979-85.
10. Mecocci P, MacGarvey U, Kaufman AE et al. Oxidative damage to mitochondrial DNA shows marked age-dependent increases in human brain. *Ann Neurol* 1993 ; 34 : 609-16.
11. Wei YH, Lu CY, Lee HC et al. Oxidative damage and mutation to mitochondrial DNA and age-dependent decline of mitochondrial respiratory function. *Ann NY Acad Sci USA* 1998 ; 854 : 155-70.
12. Cottrell DA, Blakely EL, Borthwick GM et al. Role of mitochondrial DNA mutations in disease and aging. *Ann NY Acad Sci USA* 2000 ; 908 : 199-207.
13. Ozawa T. Mitochondrial DNA mutations and ageing. *Ann NY Acad Sci USA* 1998 ; 854 : 128-54.
14. Masaro EJ. Physiology of aging : nutritional aspects. *Age Ageing* 1990 ; 19 : 55-9.
15. Merry BJ. Caloric restriction and age-related oxidative stress. *Ann NY Acad Sci USA* 2000 ; 908 : 50-63.
16. Lu CY, Lee HC, Fahn HJ, Wei YH. Oxidative damage elicited by imbalance of free radical scavenging enzymes is associated with large-scale mtDNA deletions in aging human skin. *Mut Res* 1999 ; 423 : 11-21.
17. Friguet B, Bulteau AL, Chondrogianni N et al. Protein degradation by the proteasome and its implications in aging. *Ann NY Acad Sci USA* 2000 ; 908 : 143-54.
18. Naskalski JW and Bartosz G. Oxidative modifications of protein structures. *Adv Clin Chem* 2000 ; 35 : 161-253.
19. Saxena AK, Saxena P, Wu X et al. Protein aging by carboxymethylation of lysines generates sites for divalent metal and redox active copper binding : relevance to diseases of glycoxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 ; 260 : 332-8.
20. Dunn JA, McCance DR, Thorpe S et al. Age-dependent accumulation of N^ε-(carboxymethyl)lysine and N^ε-(carboxymethyl)hydroxyllysine in human skin collagen. *Am Chem Soc* 1991 ; 30 : 1205-10.
21. Wolff SP. Diabetes mellitus and free radicals. Free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus. *Br Med Bull* 1993 ; 49 : 642-52.
22. Cutler RG. Antioxidants and aging. *Am J Clin Nutr* 1991 ; 53 : 373S-379S.
23. Aldeman R, Saul RL and Ames BN. Oxidative damage and DNA : relation to species metabolic rate and life span. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 2706-13.
24. Léger C. Oxydations, substances à fonctions antioxydantes et stress oxydatif : relations avec le vieillissement – revue critique. *OCL* 1996 ; 3 : 182-95.
25. Mecocci P, Polidori MC, Troiana L et al. Plasma antioxidants and longevity : a study on healthy centenarians. *Free Rad Biol Med* 2000 ; 28 : 1243-8.
26. Paolisso G, Tagliamonte MR, Rizzo MP et al. Oxidative stress and advancing age : results in healthy centenarians. *J Am Geriatr Soc* 1998 ; 46 : 833-8.
27. Bunker VW. Free radicals, antioxidants and ageing. *Med Lab Sci* 1992 ; 49 : 299-312.
28. Ceballos-Picot T, Trivier JM, Nicole JM et al. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathion-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem* 1992 ; 38 : 66-70.
29. Congy F, Bonnefont-Rousselot D, Dever S et al. Étude du stress oxydant chez le sujet âgé. *La Presse Médicale* 1995 ; 24 : 1115-8.
30. Berr C, Nicole A, Godin J et al. Selenium and oxygen-metabolizing enzymes in elderly community residents : a pilot epidemiological study. *J Am Geriatr Soc* 1993 ; 41 : 143-8.
31. Kitani K, Kanai S, Ivy GO, Cristina M. Assessing the effects of deprenyl on longevity and antioxidant defenses in different animal models. *Ann NY Acad Sci USA* 1998 ; 854 : 291-306.
32. Saito K, Yoshioka H, Cutler RG. A spin trap, N-tert-butyl-alpha-phenylnitron extends the life span of mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 1998 ; 62 : 792-4.
33. Melov S, Ravenscroft J, Malok S. Extension of life-span with superoxide dismutase/catalase mimetics. *Science* 2000 ; 289 : 1567-9.
34. Meydani M. Dietary antioxidants modulation of aging and immune-endothelial cell interaction. *Mech Ageing Dev* 1999 ; 111 : 123-32.
35. Lecercf JM. Nutrition, antioxydants et athérosclérose. *Rev Fr Endocrinol Clin* 1997 ; 38 : 119-41.
36. Patterson RE, White E, Kristal AR et al. Vitamin supplements and cancer risk: the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control* 1997 ; 8 : 786-802.
37. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene and cancer : review of the epidemiologic literature. *J Nat Cancer Inst* 1999 ; 91 : 317-31.
38. Palli D, Vineis P, Russo A et al. Diet, metabolic polymorphisms and DNA adducts : the epic-Italy cross-sectional study. *Int J Cancer* 2000 ; 87 : 444-51.
39. Pryor WA. Vitamin E and heart disease : basic science to clinical interventions trials. *Free Rad Biol Med* 2000 ; 28 : 141-64.
40. Clark LC, Dalkin B, Krongrad A et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation : results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol* 1998 ; 81 : 730-4.
41. Pincemail J, Meurisse M, Limet R, Defraigne JO. L'évaluation du stress oxydatif d'un individu : une réalité pour le médecin. *Vaisseaux, cœur, poumons* 1999 ; 4 : 148-54.