

# histoire du stress oxydant et des antioxydants.

## Un siècle de recherche.

Dr Sc J. Pincemail

Université – CHU de Liège

Service de Chirurgie Cardiovasculaire

Plateforme Nutrition Antioxydante  
et Santé ([www.chuliege.be/NAS](http://www.chuliege.be/NAS))



[J.Pincemail@chu.ulg.ac.be](mailto:J.Pincemail@chu.ulg.ac.be)

Symposium Adobiotech 31 mai – 1<sup>er</sup> juin 2016

l'oxygène est apparu sur  
la Terre....

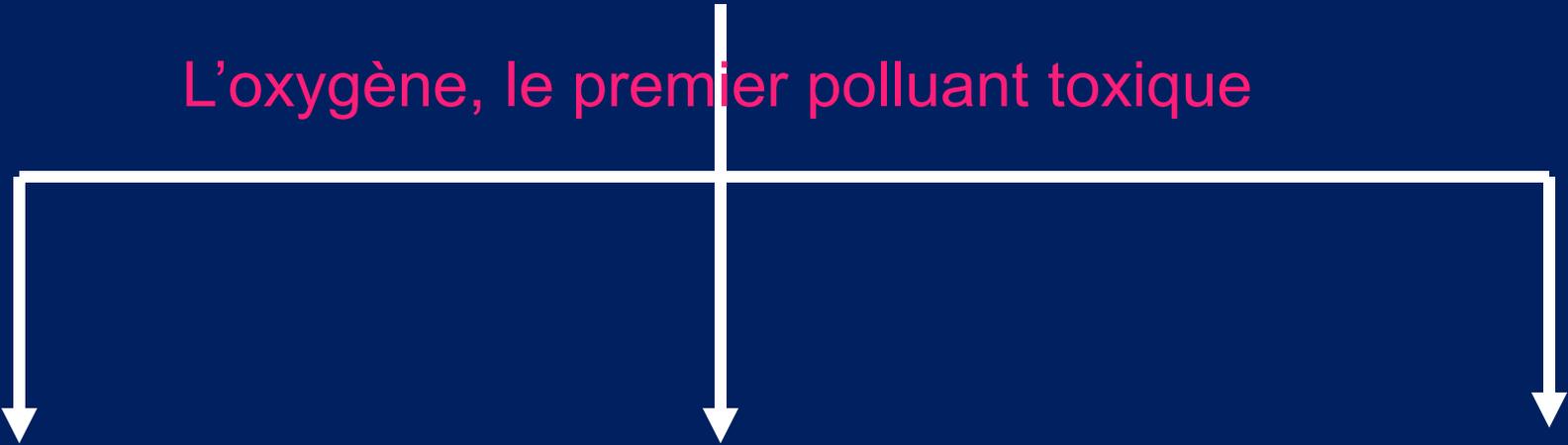


... voici trois milliards d'années.

# PREMIERS ORGANISMES VIVANTS anaérobiques

2.5 milliard d'années : algues bleues - vertes :  $2\text{H}_2\text{O} \rightarrow 4\text{H} + \text{O}$

L'oxygène, le premier polluant toxique



adaptation

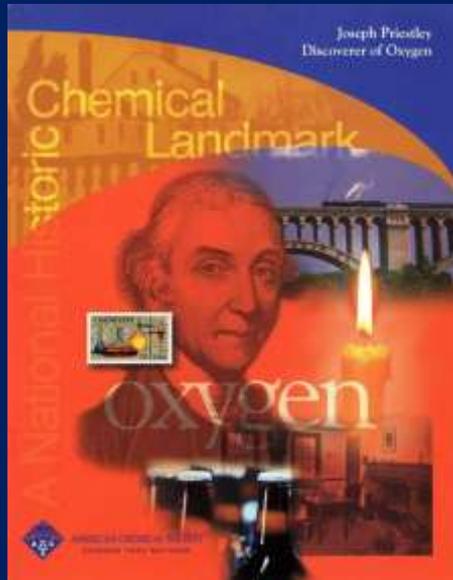
organismes  
aérobiques

mourir

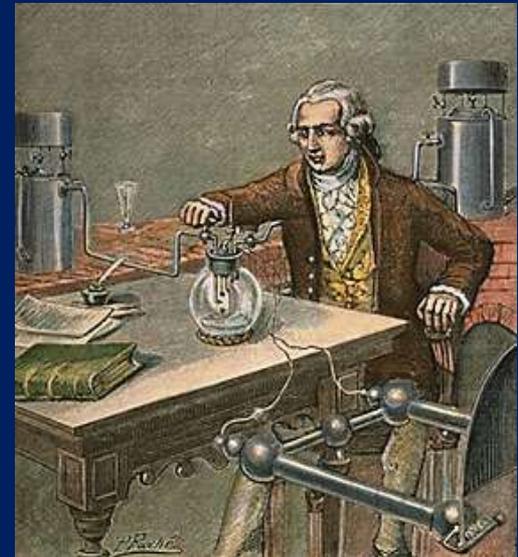
retrait vers un  
environnement  
anaérobique

# 1774

**John Priestley découvre l'air déphlogistiqué  
qui est rebaptisé oxygène par  
Antoine Lavoisier quelques mois plus tard.**



**J. Priestley  
(1733 – 1804)**



**A. Lavoisier  
(1743–1794)**



**fin première  
guerre mondiale  
découverte du  
phénomène  
d'autooxydation  
et des  
« antioxygènes »**

**Symposium  
« stress  
oxydant et  
antioxydants »  
Adebiotech  
2016**

**fin de la première guerre mondiale**

**découverte du phénomène d'auto-oxydation  
et des antioxygènes (antioxydant)**

**attaque de l'armée allemande sur Ypres en avril 1915 :  
première utilisation des gaz asphyxiants**



**oxydation spontanée à l'air de  
l'acroléine pure (papaïte)  
mais pas de l'acroléine  
industrielle qui contient des  
impuretés (polyphénol)**

**Charles Moureu (1863-1929)  
et son disciple**

**Charles Dufraisse (1885-1969)**

## **applications directes encore d'actualité de nos jours**

- **vieillissement du caoutchouc (vulcanisation)**
  - **gommage des carburants**
- **cognement des moteurs à combustion interne**
  - **corrosion des métaux**
  - **rancissement des graisses**

**antioxygène devient « antioxidant »  
dans la nomenclature anglo - saxonne**

années 1920 - 1980

## **définition d'un antioxydant du point de vue chimique**

**molécule ou substance qui  
ralentit ou empêche l'oxydation  
d'autres substances chimiques.**

**1934**

**bilan Haber  
et Weiss  
(fer et  
radicaux libres)**



**fin première  
guerre mondiale  
découverte du  
phénomène  
d'autooxydation  
et  
des  
« antioxygènes »**

**Symposium  
« stress  
oxydant et  
antioxydants »  
Adebiotech  
2016**

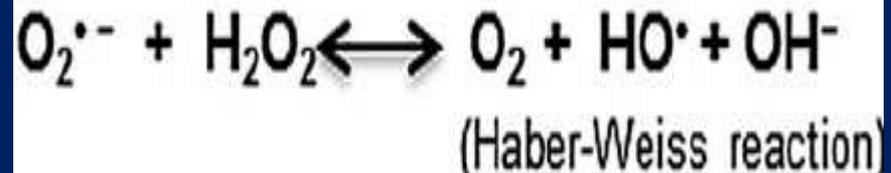
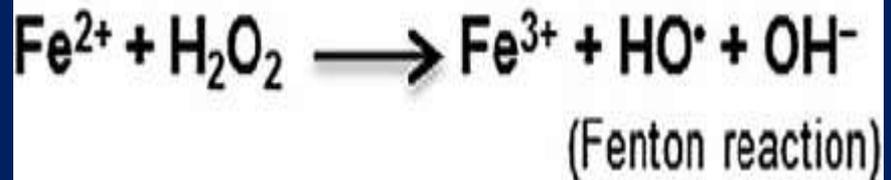
1934

bilan d'Haber et Weiss  
(réaction de Fenton)



**Fritz Haber**  
(1868-1934)

**Joseph Weiss**  
(1905-1972)



**1934**

**bilan Haber  
et Weiss  
(fer et  
radicaux libres)**



**fin première  
guerre mondiale  
découverte du  
phénomène  
d'autooxydation  
et  
des  
« antioxygènes »**

**1955**

**Free  
Radical  
Theory  
of Aging  
(Gerschman,  
Harman)**



**Symposium  
« stress  
oxydant et  
antioxydants »  
Adebiotech  
2016**

1936



**Leonor Michaelis  
(1875-1949)**

**des radicaux libres peuvent se former  
lors de tout processus d'oxydation**

1954



**Rebeca Gerschman  
(1903-1986)**

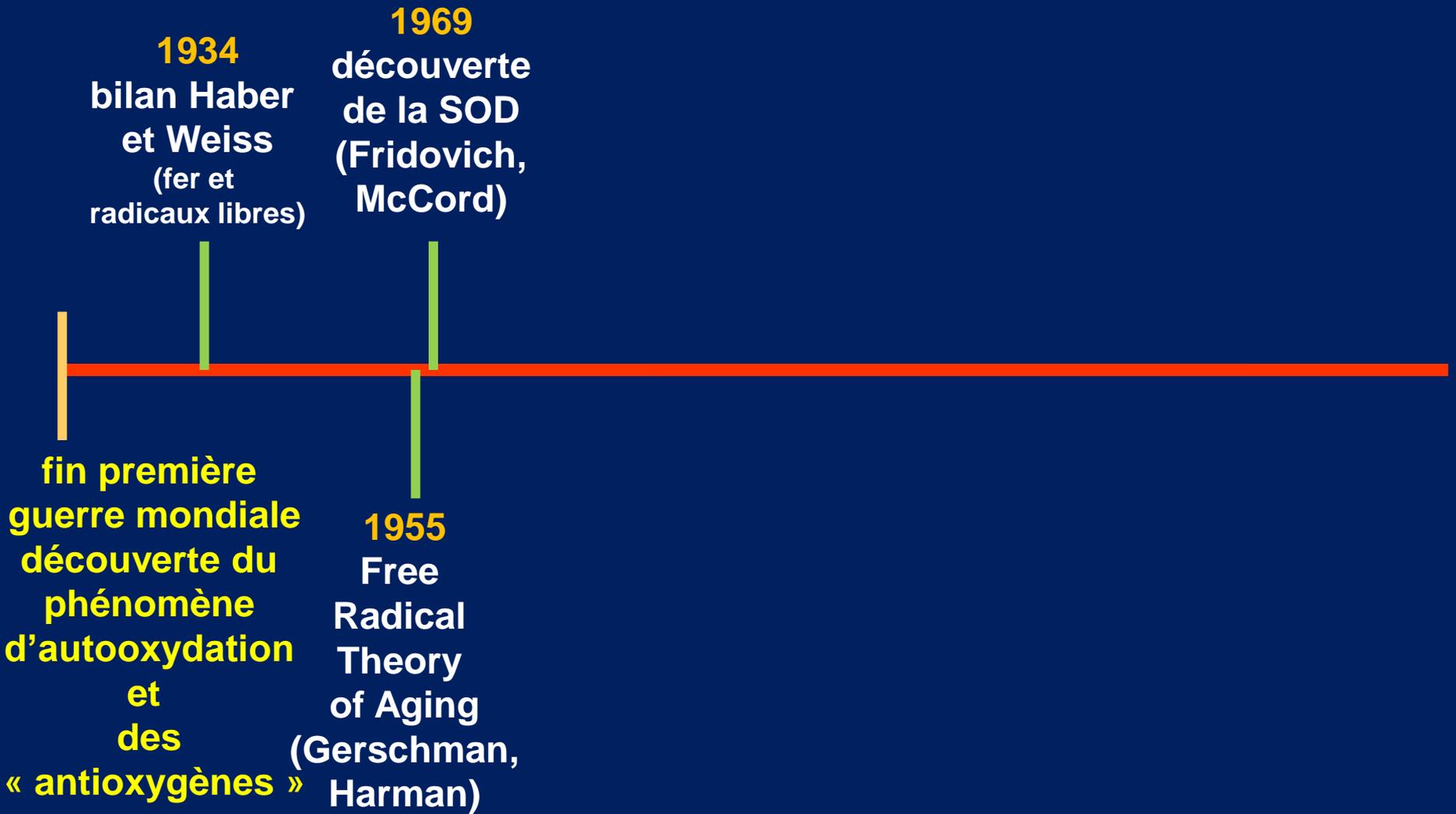
**oxygen poisoning and X-irradiation :  
a common mechanism (Science )**

1955

# Free Radical Theory of Aging (FRTA)



**Denham Harman  
(1916-2014)**

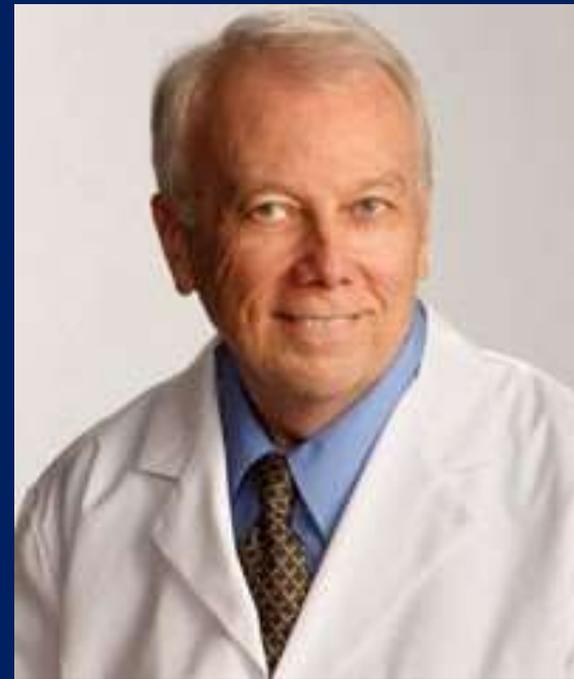


1969

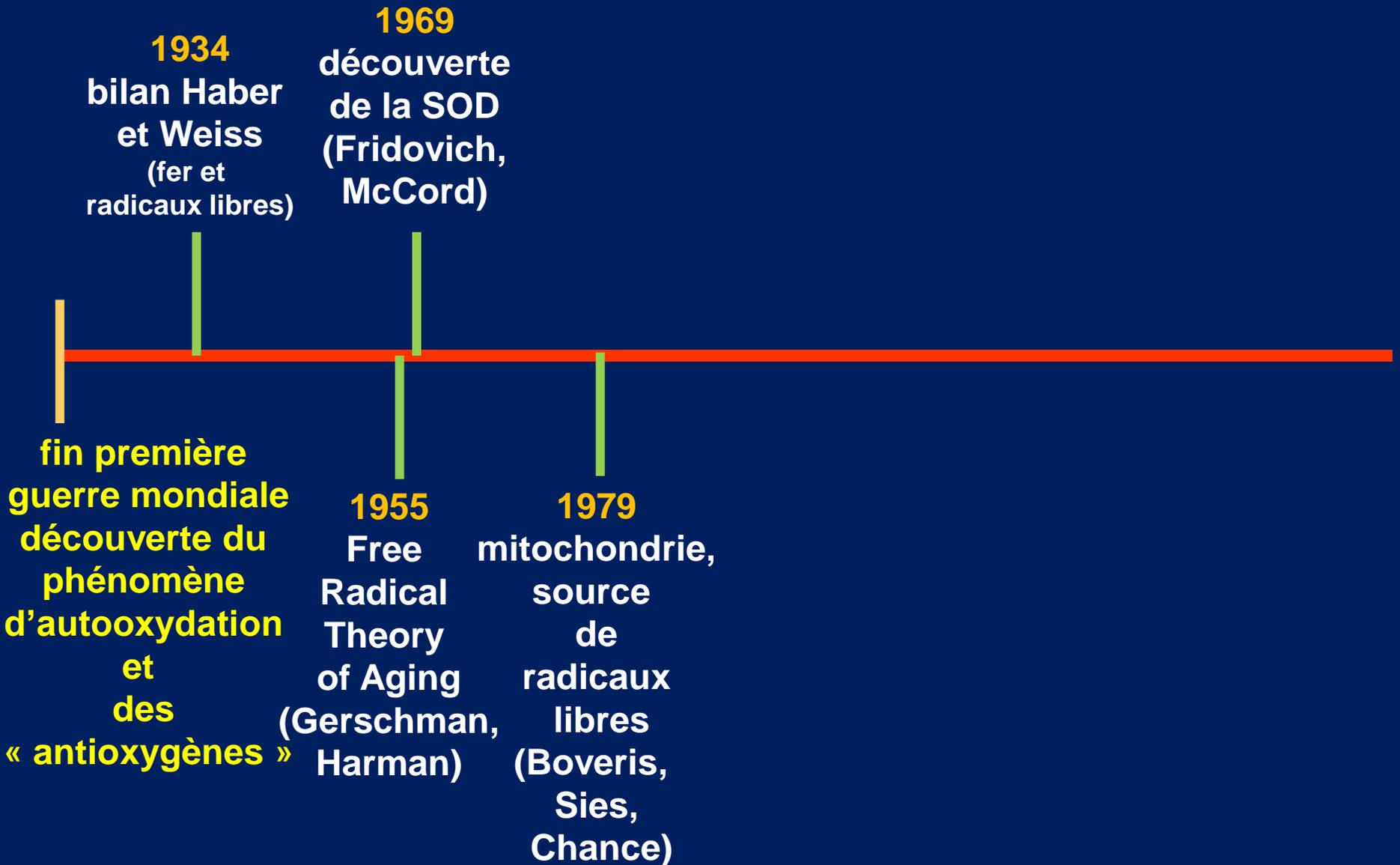
# découverte de la superoxyde dismutase



**Irwin Fridovich**  
(1929-)

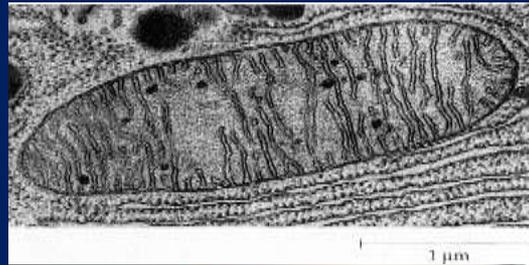


**Joe McCord**  
(1945-)

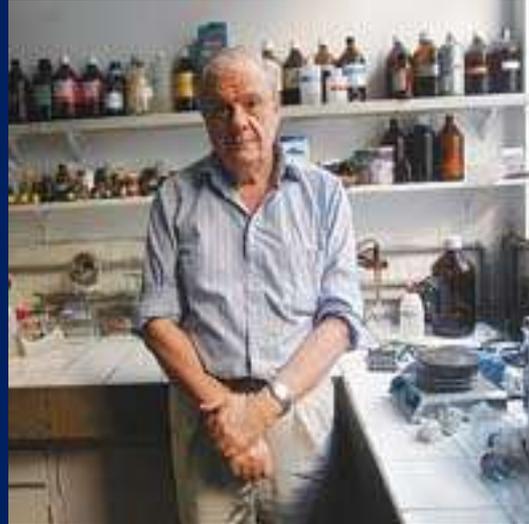


1979

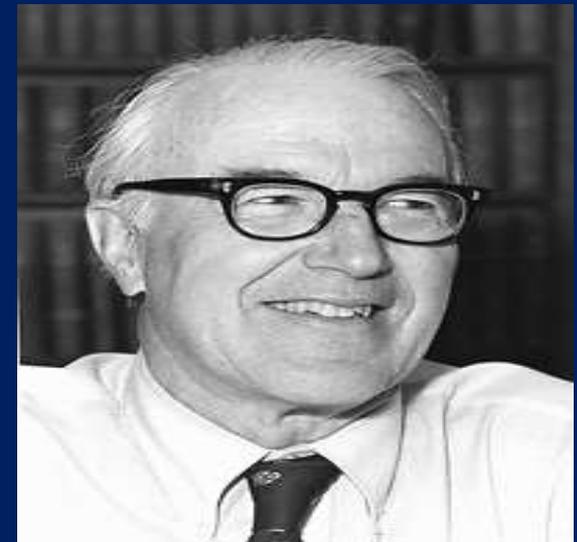
la mitochondrie est une source de production de radicaux libres



**Helmut Sies**  
(1942-)



**Alberto Boveris**  
(1940-)



**Britton Chance**  
(1913-2010)

## années 1970 - 1990

dommages

oxydatifs au niveau des lipides,  
de l'ADN, des protéines

1934

bilan Haber  
et Weiss  
(fer et  
radicaux libres)

1969

découverte  
de la SOD  
(Fridovich,  
McCord)

1955

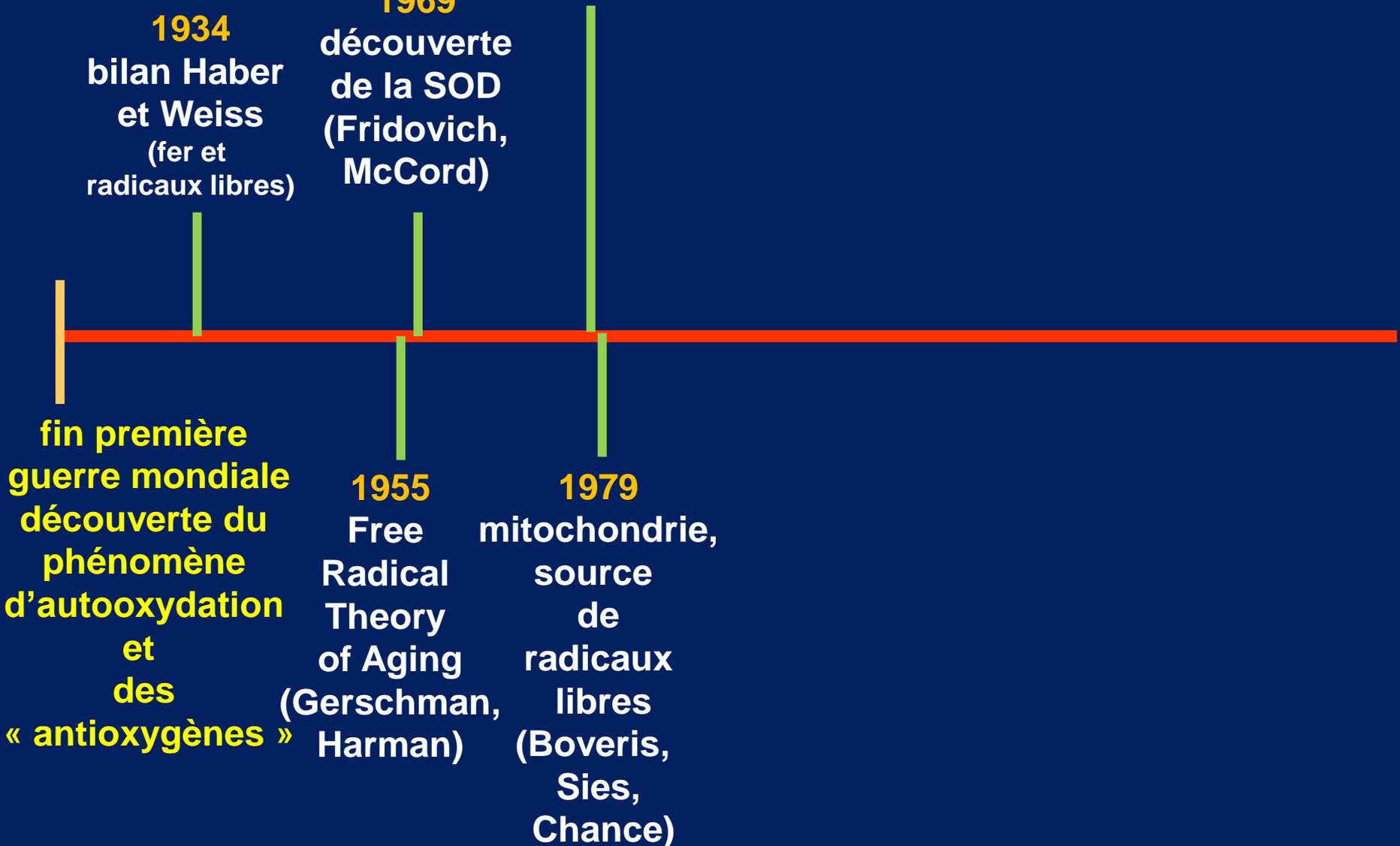
Free  
Radical  
Theory  
of Aging  
(Gerschman,  
Harman)

1979

mitochondrie,  
source  
de  
radicaux  
libres  
(Boveris,  
Sies,  
Chance)

fin première

guerre mondiale  
découverte du  
phénomène  
d'autooxydation  
et  
des  
« antioxygènes »



années 1970 - 1990

les radicaux libres induisent des  
dommages oxydatifs au niveau

des lipides

E. Frankel, D. Morel, U. Steinbrech



de l'ADN

J. Cadet



des protéines

K. Davies



## années 1970 - 1990

### dommages

oxydatifs au niveau des lipides,  
de l'ADN, des protéines

1934

bilan Haber  
et Weiss  
(fer et  
radicaux libres)

1969

découverte  
de la SOD  
(Fridovich,  
McCord)

années

1980 - 2000

effet protecteur  
des antioxydants  
(vitamines C et E,  
caroténoïdes,  
glutathion)

fin première  
guerre mondiale  
découverte du  
phénomène  
d'autooxydation  
et  
des  
« antioxygènes »

1955

Free  
Radical  
Theory  
of Aging  
(Gerschman,  
Harman)

1979

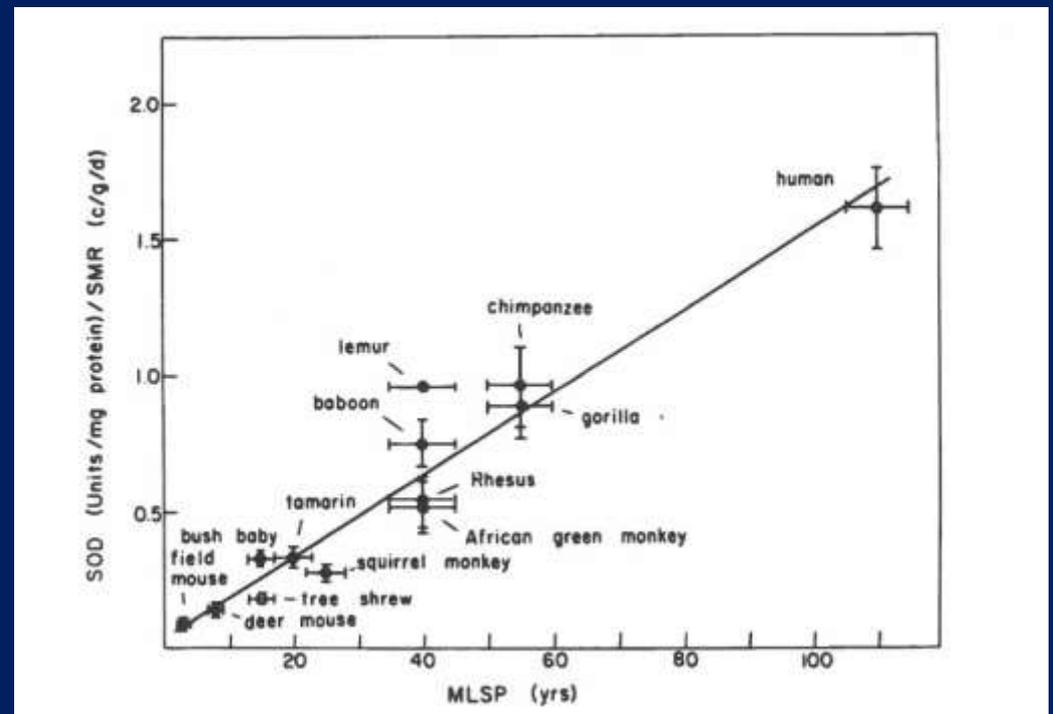
mitochondrie,  
source  
de  
radicaux  
libres  
(Boveris,  
Sies,  
Chance)

années 1980 – 2000

effect protecteur des antioxydants



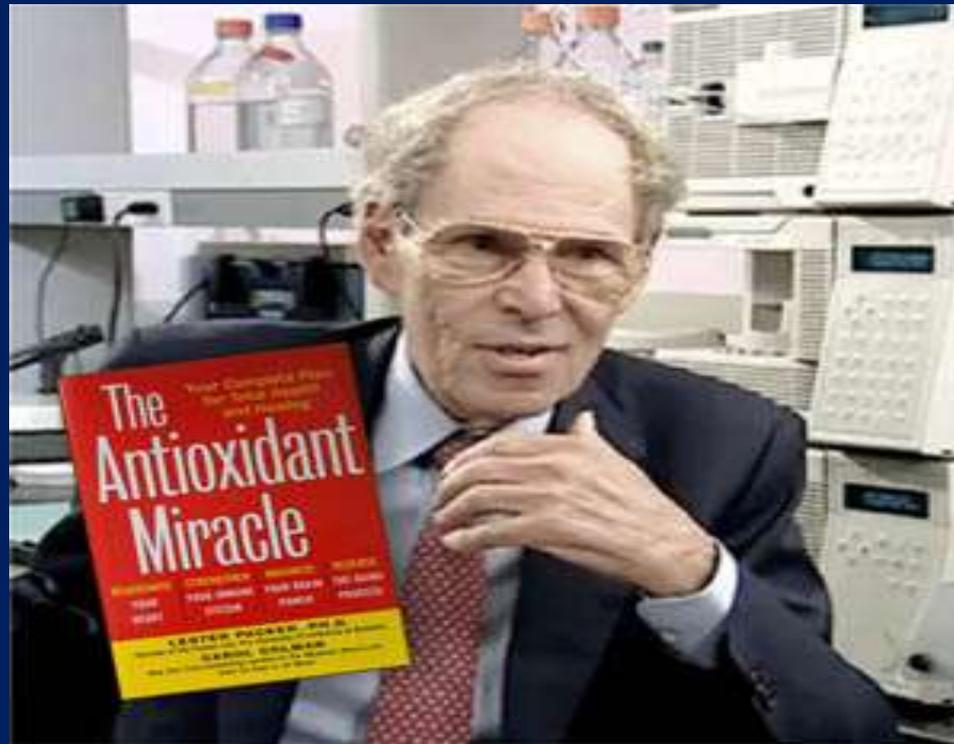
Richard Cutler



corrélation positive entre la concentration tissulaire en antioxydants des primates et leur espérance de vie (1984)

années 1980 – 2000

effet protecteur des antioxydants  
(inhibition de la peroxydation lipidique)



Lester Packer

années 1980 - 2005

## **définition du stress oxydant**

déséquilibre entre les espèces oxygénées activées et les antioxydants en faveur des première, ce qui conduit à des dommages oxydatifs

## **définition d'un antioxydant**

### **d'un point de vue biologique**

piégeur de radicaux libres (espèces oxygénées activées) capable de protéger les cellules vivantes d'un dommage oxydatif.

## années 1970 - 1990

### dommages

oxydatifs au niveau des lipides,  
de l'ADN, des protéines

1934

bilan Haber  
et Weiss  
(fer et  
radicaux libres)

1969

découverte  
de la SOD  
(Fridovich,  
McCord)

années

1980 - 2000

effet protecteur  
des antioxydants  
(vitamines C et E,  
caroténoïdes,  
glutathion)

1985

découverte  
du NO

1955

Free  
Radical  
Theory  
of Aging  
(Gerschman,  
Harman)

1979

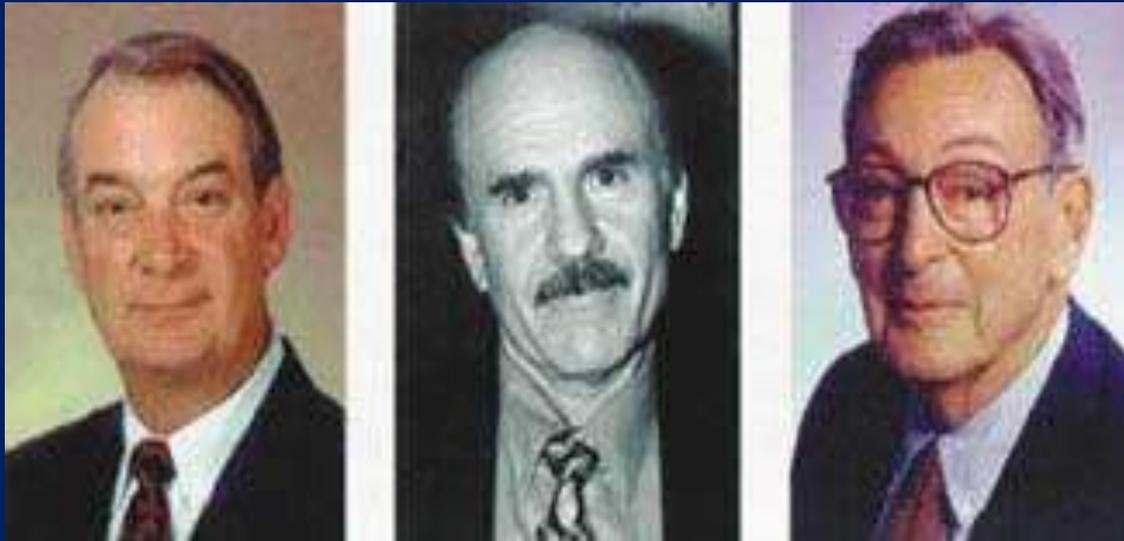
mitochondrie,  
source  
de  
radicaux  
libres  
(Boveris,  
Sies,  
Chance)

fin première

guerre mondiale  
découverte du  
phénomène  
d'autooxydation  
et  
des  
« antioxygènes »



# le radical du monoxyde d'azote (NO) : une découverte révolutionnaire en 1985 pour la médecine humaine



F. Murad      LJ Ignarro      RF Furchgott  
Lauréats du prix Nobel de Médecine en 1998

**NO° molécule de l'année en 1999**

**années 1970 - 1990**

dommages

oxydatifs au niveau des lipides,  
de l'ADN, des protéines

**1934**

bilan Haber  
et Weiss  
(fer et  
radicaux libres)

**1969**

découverte  
de la SOD  
(Fridovich,  
McCord)

**années**

**1980 - 2000**

effet protecteur  
des antioxydants  
(vitamines C et E,  
caroténoïdes,  
glutathion)

**1985**

découverte  
du  
NO

**années**

**1980 - 2000**

études  
d'intervention  
avec des  
antioxydants  
synthétiques  
(vitamines C et E,  
 $\beta$ -carotène,  
sélénium)  
ECHEC sauf  
en partie SUVIMAX

Symposium  
« stress  
oxydant et  
antioxydants »  
Adebiotech  
2016

fin première  
guerre mondiale  
découverte du  
phénomène  
d'autooxydation  
et  
des  
« antioxygènes »

**1955**

Free  
Radical  
Theory  
of Aging  
(Gerschman,  
Harman)

**1979**

mitochondrie,  
source  
de  
radicaux  
libres  
(Boveris,  
Sies,  
Chance)

**années 1970 - 1990**

dommages

oxydatifs au niveau des lipides,  
de l'ADN, des protéines

**1934**

bilan Haber  
et Weiss  
(fer et  
radicaux libres)

**1969**

découverte  
de la SOD  
(Fridovich,  
McCord)

**années**

**1980 - 2000**

effet protecteur  
des antioxydants  
(vitamines C et E,  
caroténoïdes,  
glutathion)

**1990**

découverte  
du  
NO

**années**

**1980 - 2000**

études  
d'intervention  
avec des  
antioxydants  
synthétiques  
(vitamines C et E,  
 $\beta$ -carotène,  
sélénium)  
ECHEC sauf  
en partie SUVIMAX

Symposium  
« stress  
oxydant et  
antioxydants »  
Adebiotech  
2016

fin première  
guerre mondiale  
découverte du  
phénomène  
d'autooxydation  
et  
des  
« antioxygènes »

**1955**

Free  
Radical  
Theory  
of Aging  
(Gerschman,  
Harman)

**1979**

mitochondrie,  
source  
de  
radicaux  
libres  
(Boveris,  
Sies,  
Chance)

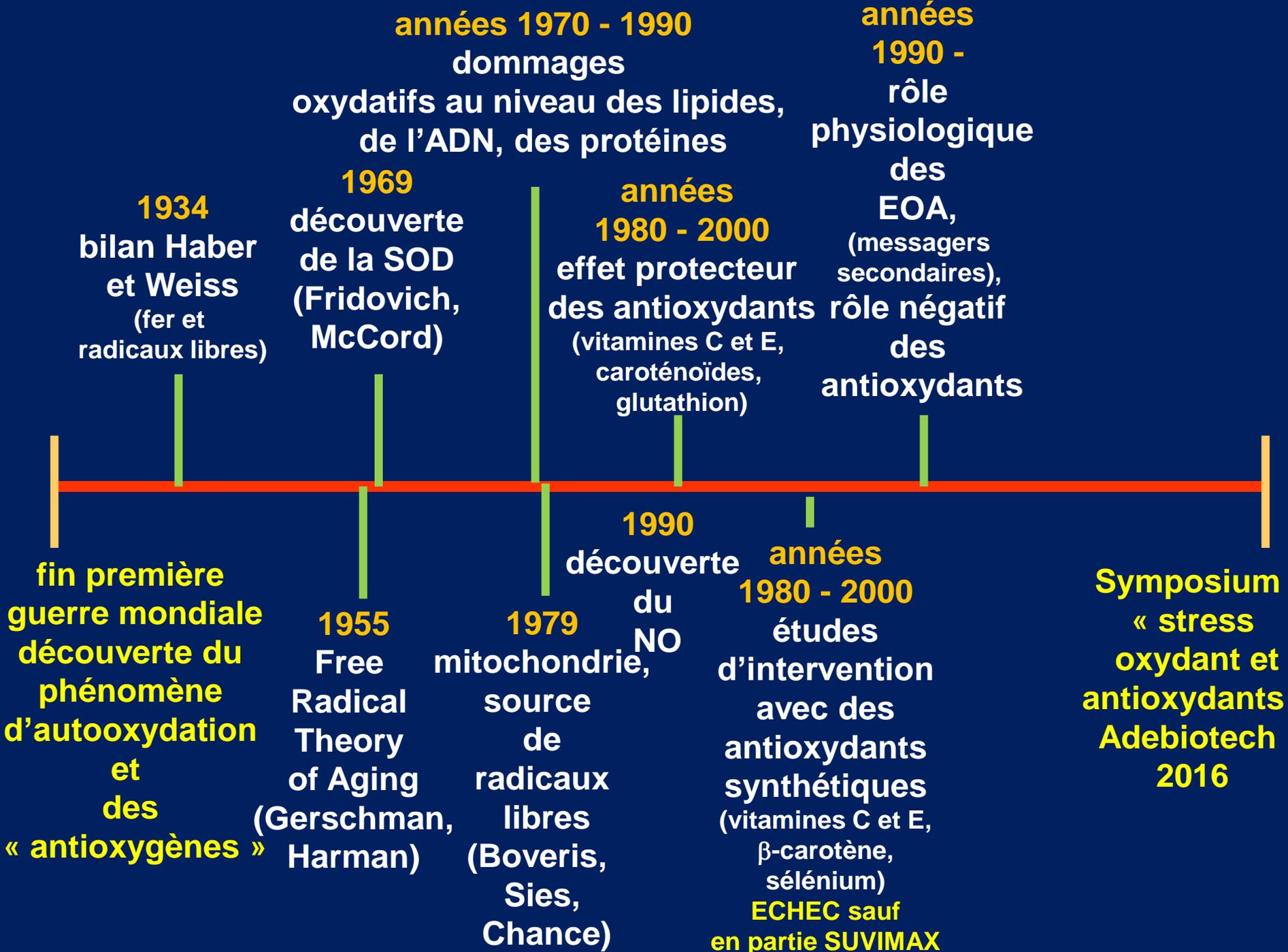
# les initiateurs de l'étude SUVIMAX (SUpplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants) en 1994



**Serge Hercberg**



**Jean Neve**



# **2005 – définition moderne du stress oxydant**

**déséquilibre entre les espèces oxygénées activées  
et les antioxydants en faveur des première, ce qui  
conduit à une rupture de la signalisation cellulaire  
avec comme conséquence l'apparition de  
dommages oxydatifs**

**(Jones et Sies,2007)**

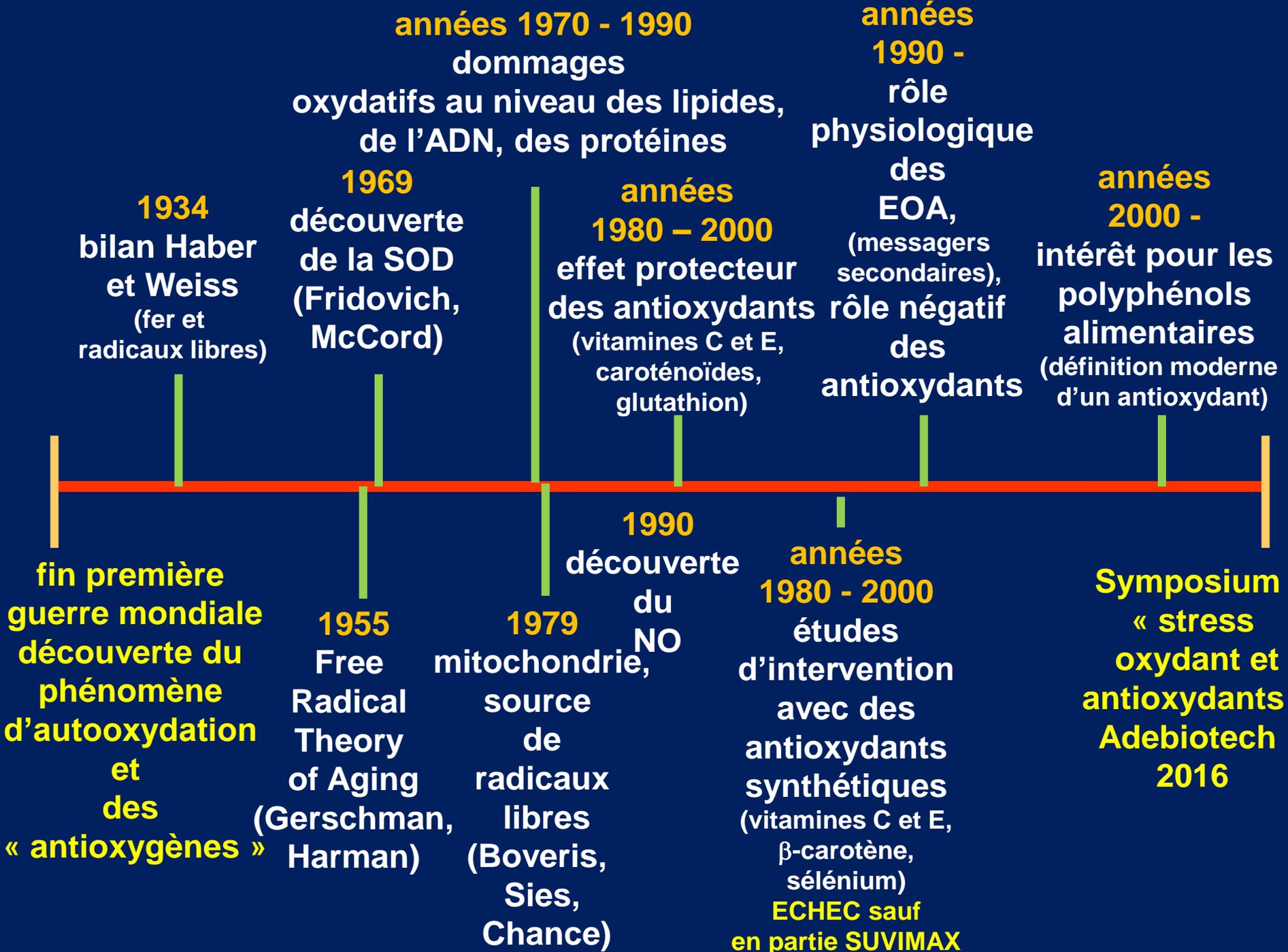
**stress oxydant et non stress oxydatif** qui est une mauvaise traduction d'oxidative stress

**réaction d'oxydo – réduction**

**EOA = oxydants**

**antioxydants = réducteur**

**dommages oxydatifs**

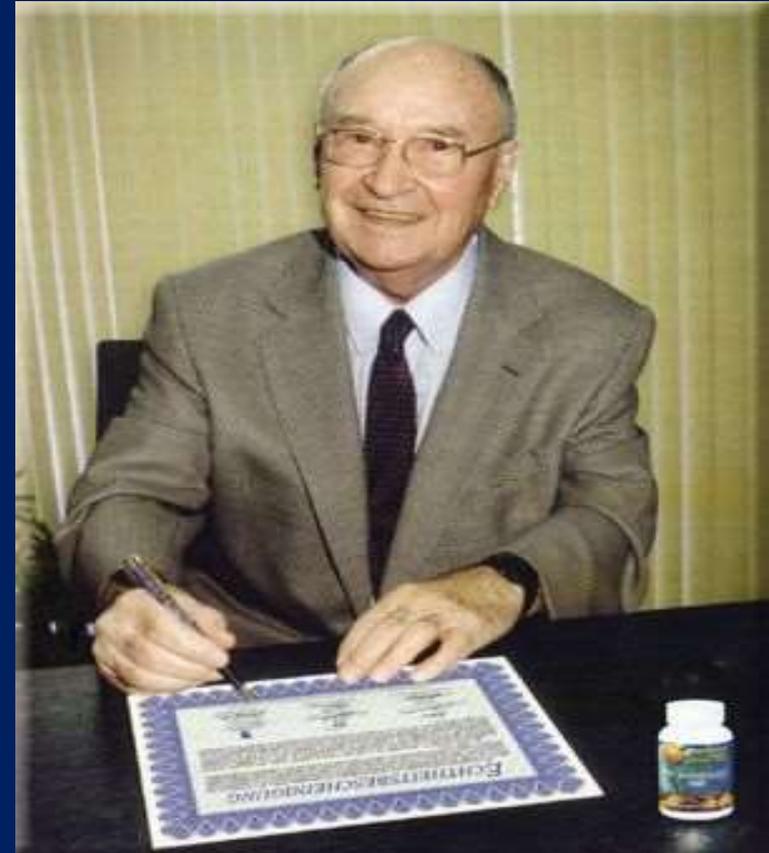


découverte de la vitamine C (1931)  
et des flavonoïdes en 1934



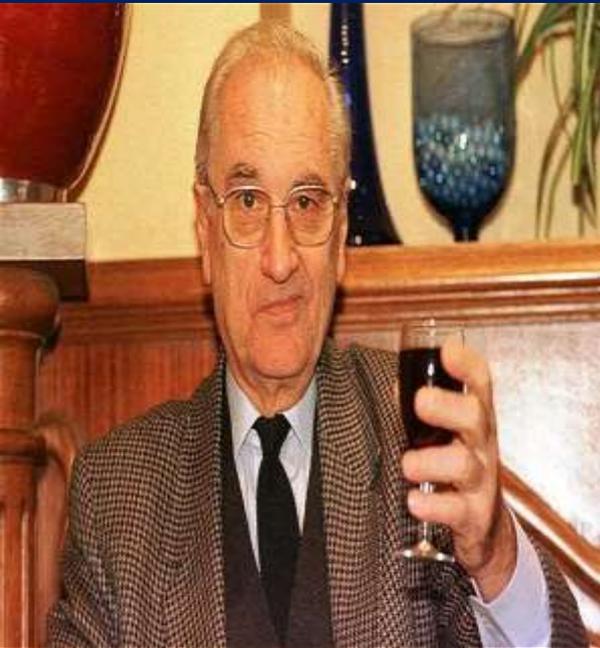
**Albert Szent – Györgyi  
(1983-1986)**

isolation de tanins  
condensés (polymères de  
flavanols) à partir d'écorce  
de pin (1950)

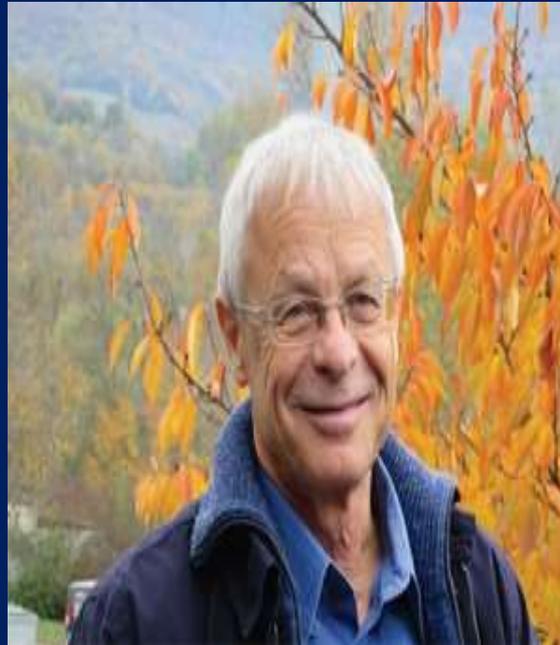


**Jack Masquelier  
(1922-2009)**

**investigateurs historiques en 1990  
de l'alimentation méditerranéenne  
(Ancel Keys, régime crétois, 1952)  
et du French Paradox**



**Serge Renaud  
(1927-2012)**



**Michel  
de Lorgeril**



**Patricia Salen**

**2005 –  
définition moderne d'un  
antioxydant**

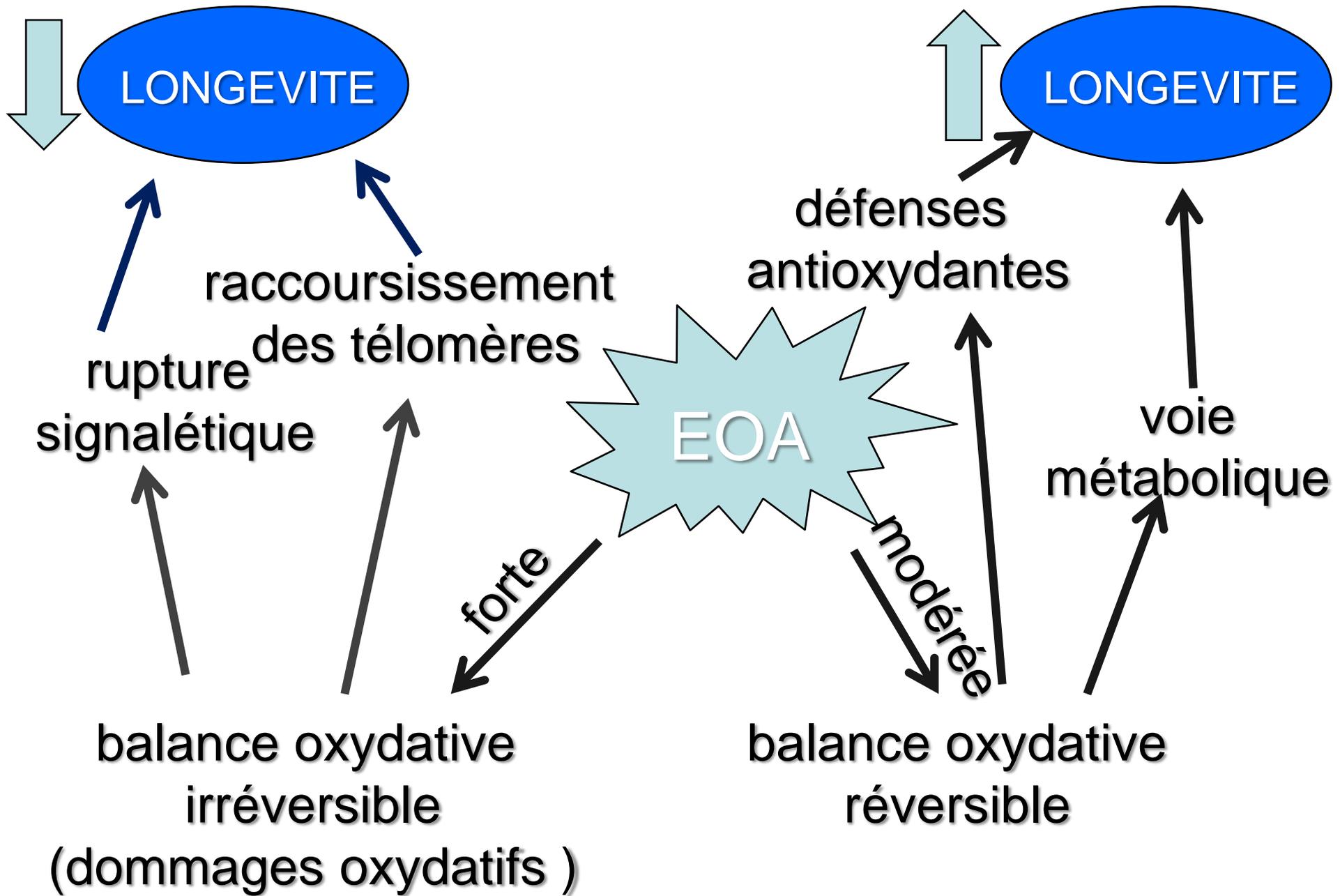
**stimulateur d'enzymes  
antioxydantes via un effet pro –  
oxydant modéré  
(effet hormétique)**



**Josiane et Pierre Cillard,  
un couple de pionniers français dans le  
domaine du stress oxydant**

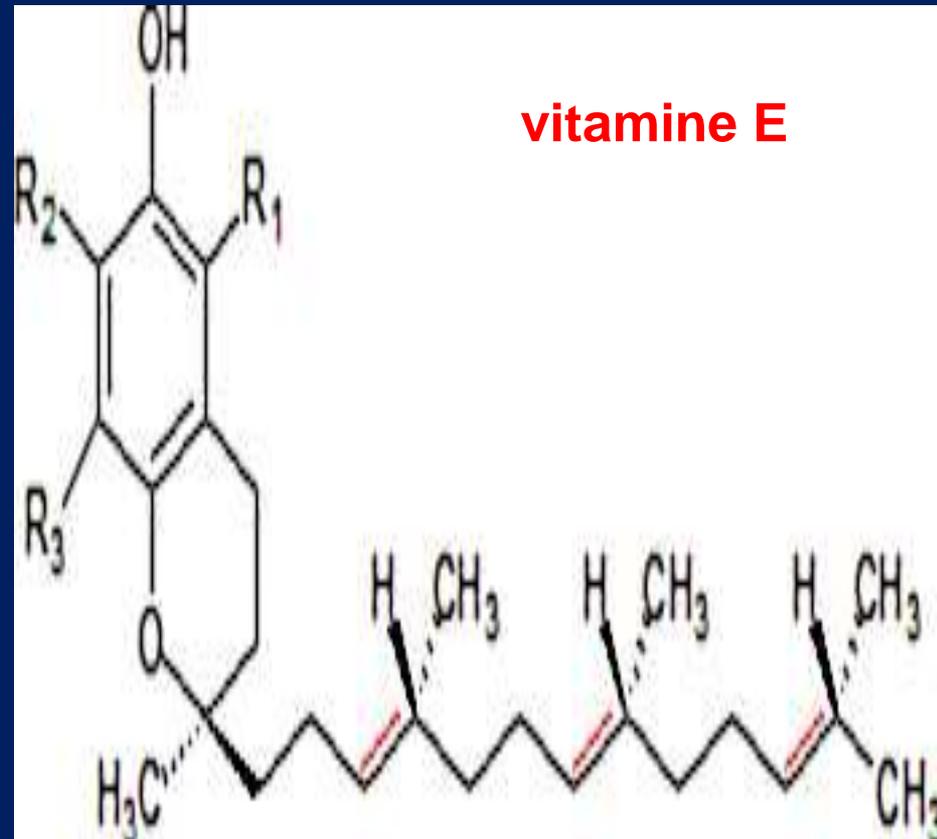
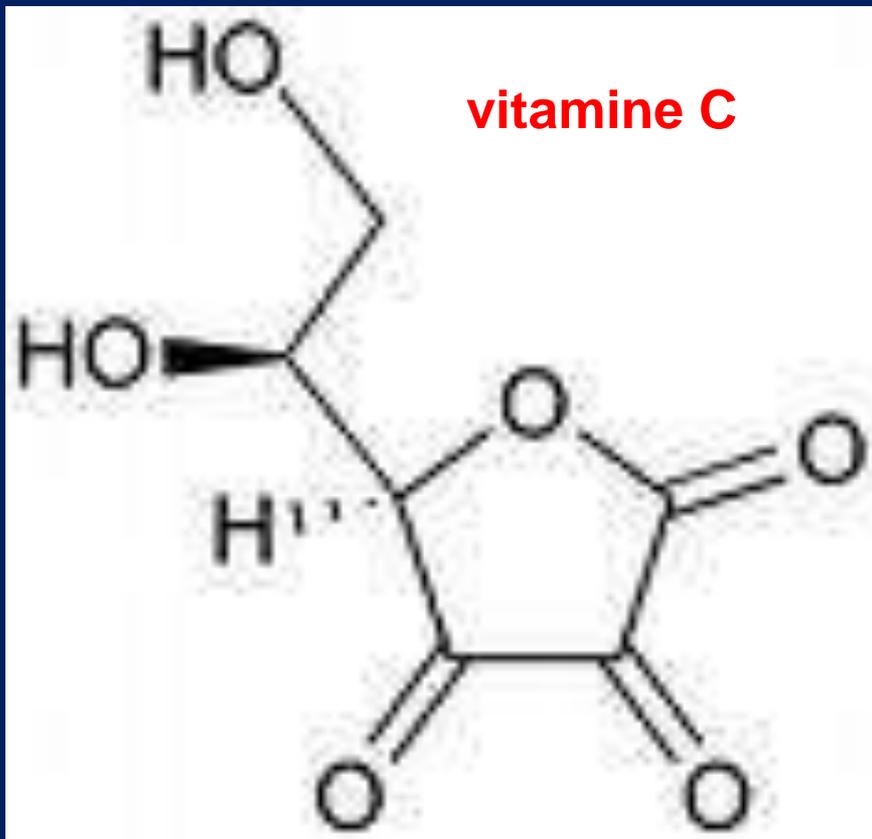
**Cillard et al. alpha-tocopherol prooxidant effect in aqueous  
media : increased rate of linoleic acid.  
Am Oil Chem Soc 57:252-255, 1980**

# le concept de la théorie radicalaire revisité



excellent symposium

# découverte des antioxydants naturels



1928 : Szent – Györgyi isole à partir du jus de citron le produit purifié correspondant à la vitamine C. Ce produit reçut en 1932 le nom d'acide ascorbique.

1936 : Evans et Emerson isolent à partir de germes de blé un facteur fertilisant X à qui le nom de vitamine E est donné.

**La plupart des études épidémiologiques indiquent que plus le l'apport naturel en antioxydants est bas, plus le risque de développer des maladies cardiovasculaires et de cancers est élevé (1980-2000)**

**The Nurses' Health study (1980) : 87245 hommes, 8 ans  
quintile haut en vit E : diminution de 34% de la  
fréquence d'un infarctus vs quintile bas**

**Iowa Women's Health Study (1986)  
34486 femmes ménopausées**

**Health Professionals Follow-up study (1998)  
39910 hommes, 4 ans**

**Zutphen study  
flavonoïdes du thé – risque d'AVC**

**La plupart des études épidémiologiques indiquent que plus le taux sanguin en antioxydants est bas, plus le risque de développer des maladies cardiovasculaires et de cancers est élevé. (1960-2000)**

**Basel study (1959) :**

**$\beta$ - carotène – cancer : oui**

**Basel study (1971-1973) : 2974 hommes, 12 ans**

**vit E – maladies cardiovasculaires : non**

**Edinburgh study (1983) : 6000 hommes,**

**Vit E – angine de poitrine : oui**

**WHO-MONICA study (1984) ; 33 régions en Europe,**

**Asie, Océanie et Amérique du Nord**

**vit E – maladies cardiovasculaires :  $r^2 = 0,62$ ;**

**vit C – maladies cardiovasculaires:  $r^2=0,11$**

le syllogisme suivant  
(raisonnement déductif appliqué à trois propositions logiquement  
impliquées) va naître pour expliquer les effets protecteurs des  
antioxydants non enzymatiques :

- 1° les EOA, et tout particulièrement les radicaux libres, produisent  
des dommages cellulaires oxydatifs irréversibles;
- 2° les antioxydants non enzymatiques peuvent piéger les radicaux  
libres (« free radical scavengers »);
- 3° donc les antioxydants non enzymatiques sont bons pour notre  
santé parce qu'ils peuvent interagir avec les radicaux libres.

**« anti – ageing »**

années 1980 - 2000

grandes études d'intervention avec les  
antioxydants (de synthèse) dans le cadre  
de la prévention cardio – vasculaire  
et des cancers

conclusions négatives sauf SUVIMAX  
(2007 à nos jours)



années 1990 – à nos jours

depuis l'avènement de la biologie moléculaire, la compréhension des mécanismes d'action des EOA et des antioxydants a fondamentalement changé.

années 1990 – à nos jours

les EOA ont des rôles physiologiques importants (messagers secondaires).

l'exposition à de faibles doses d'EOA renforce (de façon paradoxale en apparence notre système antioxydant enzymatique (adaptation)

années 1990 – à nos jours

les antioxydants peuvent inhiber des mécanismes protecteurs (e.g. l'apoptose) initiés par les EOA à faibles doses.

années 1990 – à nos jours

intérêt accru pour les antioxydants issus de l'alimentation, avec en figure de proue les polyphénols, basé sur trois axes de réflexion :

étude du régime méditerranéen (1952)

(patrimoine immatériel de l'Humanité)

French Paradox (1992)

(effet cardio – protecteur du vin rouge)

étude Zutphen (1993)

(relation inverse entre l'apport alimentaire en flavonoïdes et le risque cardiovasculaire)