

Colloque Adebiotech

**Modulation du stress oxydant :
nouveaux concepts
pour de nouvelles applications**

31 mai et 1er juin 2016

Biocitech, Cité des entreprises de santé et de biotechnologies, Romainville

Table des matières

Préface	5
Programme détaillé	6
Résumés des Conférences	11
<i>JOËL PINCEMAIL - UNIVERSITÉ DE LIÈGE.....</i>	<i>11</i>
<i>JOSIANE CILLARD - UNIVERSITÉ DE RENNES.....</i>	<i>12</i>
<i>JOËL PINCEMAIL - UNIVERSITÉ DE LIÈGE.....</i>	<i>12</i>
<i>JOËL PINCEMAIL - UNIVERSITÉ DE LIÈGE.....</i>	<i>13</i>
<i>THIERRY DURAND - UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER.....</i>	<i>14</i>
<i>BERTRAND FRIGUET - UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE, PARIS, PRÉSIDENT DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DES RADICAUX LIBRES.....</i>	<i>14</i>
<i>INÈS BIRLOUEZ-ARAGON - SPECTRALYS INNOVATION</i>	<i>15</i>
<i>DALILA LAOUDJ-CHENIVESSE - INSERM, UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER</i>	<i>16</i>
<i>JOËL PINCEMAIL - UNIVERSITÉ DE LIÈGE.....</i>	<i>17</i>
<i>VALÉRIE SCHINI-KERTH - UNIVERSITÉ DE STRASBOURG.....</i>	<i>17</i>
<i>OLIVIER DANGLES - UNIVERSITÉ D'AVIGNON.....</i>	<i>18</i>
<i>CATHERINE BENNETAU-PELISSERO - UNIVERSITÉ DE BORDEAUX.....</i>	<i>19</i>
<i>JULIEN BENSALÉM - ACTIV'INSIDE.....</i>	<i>19</i>
<i>IRÈNE MARGARITIS - ANSES.....</i>	<i>20</i>
<i>PASCAL FANÇA-BERTHON - NATUREX.....</i>	<i>21</i>
<i>PIERRE-ANDRÉ GERAERT - ADISSEO</i>	<i>22</i>
<i>PATRICE CHIAP - ATC PHARMA</i>	<i>23</i>
<i>BENOIT LEMAIRE - BIONOV.....</i>	<i>24</i>
<i>PIERRE DILDA - BIOPHYTIS</i>	<i>24</i>
<i>JESSICA TABART - UNIVERSITÉ DE LIÈGE.....</i>	<i>25</i>
<i>PATRICE RAT - FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS</i>	<i>26</i>
<i>CHRISTELLE KIENY - PIERRE FABRE DERMO-COSMÉTIQUE</i>	<i>26</i>
<i>LAURENT MARROT - L'ORÉAL</i>	<i>26</i>
<i>LAURENT SOUSSELIER - UNITIS</i>	<i>27</i>
<i>OLIVIER JOUBERT - UNIVERSITÉ DE NANCY.....</i>	<i>28</i>
<i>CLARENCE CHARNAY - UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER.....</i>	<i>29</i>
Résumés des posters.....	31
<i>SMAIL MEZIANE - INSTITUT EUROPÉEN DES ANTIOXYDANTS (IEA).....</i>	<i>31</i>
<i>HOURIA OULD CADI - LABORATOIRE DE BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA DIFFÉRENCIATION. UNIVERSITÉ AHMED BENBELLA. ORAN 1. ALGÉRIE</i>	<i>32</i>
<i>HOURIA OULD CADI - LABORATOIRE DE BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA DIFFÉRENCIATION. UNIVERSITÉ AHMED BENBELLA. ORAN 1. ALGÉRIE</i>	<i>32</i>
<i>PIERRE GROS - CNRS LABORATOIRE DE GÉNIE CHIMIQUE.....</i>	<i>33</i>
<i>JOËL PINCEMAIL - UNIVERSITÉ DE LIÈGE.....</i>	<i>34</i>
<i>MOURAD FERHAT - PROMEGA FRANCE</i>	<i>34</i>
<i>JULIETTE DEWEIRD - CRCTB, INSERM U1045, UNIVERSITÉ DE BORDEAUX.....</i>	<i>35</i>
<i>ELODIE OLIVIER - UMR CNRS 8638-CHIMIE TOXICOLOGIE ANALYTIQUE ET CELLULAIRE / SOLIANCE-GIVAUDAN</i>	<i>36</i>
<i>THIERRY DURAND - IBMM-UMR 5247-CNRS-UM-ENSCM.....</i>	<i>36</i>
<i>KAÏŠ AL-GUBORY - INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE (INRA).....</i>	<i>37</i>
<i>CHRISTELLE BAYRASY - CIRAD.....</i>	<i>38</i>
<i>JESSICA TABART - UNIVERSITÉ DE LIÈGE</i>	<i>38</i>
<i>OLIVIER JOUBERT - EA3452 CITHEFOR</i>	<i>39</i>
<i>OLIVIER JOUBERT - EA3452 CITHEFOR</i>	<i>40</i>

AXELLE HOGE - UNIVERSITÉ DE LIÈGE	40
THIERRY DURAND - IBMM UMR 5247-CNRS-UM-ENSCM	41
JOSETTE BEHRA-MIELLET - INSTITUT DE RECHERCHE CHARLES VIOLLETTE - EA 7394	42
JEAN-CLAUDE YADAN - TETRAHEDRON	43
XAVIER FORCEVILLE - SÉRÉNITÉ-FORCEVILLE	43
JEAN-LOUIS CONNAT - UNIV. DE BOURGOGNE	44
ANNIE BORGNE-SANCHEZ - MITOLOGICS	45
KHADIDJA ROMARI - METABOLIUM	46
FRANCE MASSICOT - FACULTÉ PHARMACIE PARIS	46

Parcours des intervenants et des membres des comités 49

CATHERINE BENNETAU-PELISSERO	49
JULIEN BENSALÉM	49
INÈS BIRLOUEZ	49
CLARENCE CHARNAY	49
PATRICE CHIAP	50
JOSIANE CILLARD	50
OLIVIER DANGLES	50
PIERRE DILDA	51
THIERRY DURAND	51
PASCALE FANÇA-BERTHON	51
BERTRAND FRIGUET	52
MANUEL GEA	52
PIERRE-ANDRÉ GERAERT	52
OLIVIER JOUBERT	53
CHRISTELLE KIENY	53
DANIELLE LANDO	53
DALILA LAOUDJ-CHENIVESSE	53
BENOÎT LEMAIRE	53
IRÈNE MARGARITIS	53
LAURENT MARROT	54
JOËL PINCEMAIL	54
ALEXIS RANNOU	54
PATRICE RAT	55
KHADIDJA ROMARI	55
VALÉRIE SCHINI-KERTH	55
LAURENT SOUSSELIER	55
JESSICA TABART	55
CLARISSE TOITOT	55

Sponsors..... 57

NOVAQ10	57
GIVAUDAN	59

Liste des Participants 61



Préface

AdebioTech est ravie de vous accueillir au colloque **Modulation du stress oxydant : nouveaux concepts pour de nouvelles applications**.

Les avancées récentes sur la connaissance de l'équilibre redox dans la cellule, chez l'Homme et l'animal conduisent à une approche plus rationnelle pour mieux comprendre les mécanismes en jeu et leur importance physiologique et physiopathologique.

C'est ainsi possible de mieux répondre aux attentes des industriels en particulier dans le domaine nutrition-santé et dermo-cosmétique.

Ce colloque a ainsi la particularité de réunir des laboratoires scientifiques publics et privés actifs dans la recherche et l'évaluation des effets du stress oxydant.

L'objectif est d'aider les entreprises qui souhaitent développer leur produit en répondant aux normes de la réglementation.

Les débats seront enregistrés en vue de rédiger les actes du colloque.

AdebioTech remercie le comité scientifique, les intervenants, les auteurs de posters et l'ensemble des participants pour leur contribution dans la réalisation du programme.

Nous souhaitons que ce premier colloque fondateur permette des échanges fructueux et favorise des collaborations entre tous ceux qui sont impliqués dans cette thématique ambitieuse et passionnante.

Danielle LANDO
Vice-Présidente

Manuel GEA
Président

Programme détaillé

Mardi 31 mai 2016

9h30 *Accueil café*

10h00 **Bienvenue, Manuel GEA**, Adebitech, Bio-Modeling Systems

10h15 **Introduction, Joël PINCEMAIL**, Université de Liège
Rappel historique sur le stress oxydant

10h30-12h00 Session 1 - Conférences plénières

10h30 **Josiane CILLARD**, Université de Rennes
Stress oxydant physiologique, modéré et pathologique

11h00 **Joël PINCEMAIL**, Université de Liège
Quels enseignements retirer des grandes études d'intervention avec des antioxydants de synthèse chez l'Homme ?

11h30 **Débats/discussions sur l'ensemble des présentations**

12h00-14h00 Buffet/Posters/Exposition

14h00-16h00 Session 2 - Marqueurs biologiques du stress oxydant

Coordinateur : Joël PINCEMAIL, Université de Liège

14h00 **Joël PINCEMAIL**, Université de Liège
Determination of in vivo oxidative stress in routine clinical practice. The expertise of the platform "Nutrition Antioxydante et Santé" in CHU of Liège, Belgium

14h20 **Thierry DURAND**, Université de Montpellier
Isoprostanes, Neuroprostanes, Phytoprostanes : Biomarkers of Lipid Peroxidation

14h40 **Bertrand FRIGUET**, Université Pierre et Marie Curie de Paris, Président de la Société Française des Radicaux Libres
Detection, quantification and identification of oxidized proteins in biological systems

15h00 Inès BIRLOUEZ-ARAGON, Spectralys Innovation
Controlling oxidation in infant formula: which challenge for the dairy industry

15h20 Dalila LAOUDJ-CHENIVESSE, INSERM, Université de Montpellier
Oxidative stress in patients with facioscapulohumeral: Requirement a case-by-case posology adjustment of antioxidants supplementation

15h40 Débats/discussions sur l'ensemble des présentations

16h00-16h30 Pause café/Posters/Exposition

16h30-18h30 Session 3 - Les polyphénols, des antioxydants aux multiples facettes

Coordinateur : *Khadidja ROMARI, Metabolium*

16h30 Joël PINCEMAIL, Université de Liège
Polyphenols : potent activators of enzymatic enzymes through the Keap1/Nrf2/ARE system

16h50 Valérie SCHINI-KERTH, Université de Strasbourg
Potential of polyphenol-rich food to improve vascular health and prevent endothelial senescence

17h10 Olivier DANGLES, Université d'Avignon
Biodisponibilité des polyphénols chez l'humain et sa nécessaire prise en compte dans la modélisation de leurs effets sur la santé

17h30 Catherine BENNETAU-PELISSERO, Université de Bordeaux
Polyphenols and epigenetics

17h50 Julien BENSALÉM, Activ'Inside
Polyphenol-rich formulation from grape and blueberry to prevent the age-related cognitive decline

18h10 Débats/discussions sur l'ensemble des présentations

18h30-19h30 Session Flash Posters

Session 2

18h30 Smail MEZIANE, Institut Européen des Antioxydants (IEA)
PAOT Technologies: Nouvelle approche pour évaluer le degré du stress oxydant dans les liquides et tissus biologiques

18h35 Pierre GROS, CNRS, Laboratoire de Génie Chimique
Capteur électrochimique de marqueurs antioxydants : application en biologie clinique et dermocosmétique

18h40 Mourad FERHAT, Promega France
ROS-Glo™ H2O2 Assay - Novel Luminescence-Based Assay for ROS Measurement

18h45 Elodie OLIVIER, CNRS-Chimie Toxicologie Analytique et Cellulaire/Soliance-Givaudan
Role of 25-hydroxycholesterol in keratinocyte differentiation during photoaging

18h50 Annie BORGNE-SANCHEZ, Mitologics
Ros production and mitochondrial damage

Session 3

- 18h55 **Olivier JOUBERT**, CITHEFOR
Valorisation de Bio-huiles obtenues par Conversion Thermo-chimique de la Biomasse pour leur Présence en Composés Phénoliques Antioxydants
- 19h00 **Axelle HOGE**, Université de Liège
Etude de validation d'un questionnaire de fréquence alimentaire pour la mesure de la consommation alimentaire en polyphénols : utilisation d'un biomarqueur urinaire – Résultats préliminaires

Session 4

- 19h05 **Jean-Claude YADAN**, Tetrahedron
L-ergothionéine: Etude de sécurité sur la fonction de Reproduction chez le rat

Session 5

- 19h10 **Xavier FORCEVILLE**, Sérénité-Forceville
Approche de rupture du sepsis : Marqueur précoce et de traitement
- 19h15 **Jean-Louis CONNAT**, Université de Bourgogne
Combination of ORAC and cell bioguidage to characterize antioxidant properties of fruit extracts. Exemple of dates from different varieties
- 19h20 **Khadidja ROMARI**, Metabolium
Activation des défenses endogènes contre le stress oxydant
- 19h25 **France MASSICOT**, Faculté Pharmacie Paris
Effets cytoprotecteurs de la Berbérine vis-à-vis du conservateur chlorure de benzalkonium
- 19h30 *Cocktail/Posters/Exposition*

Mercredi 1er juin 2016

8h30 *Accueil café*

9h00-11h50 **Session 4 - Obtention d'une allégation santé avec les modulateurs du stress oxydant en nutrition-santé**

Coordinateur : Alexis RANNOU, Soliance, Givaudan

- 9h00 **Irène MARGARITIS**, Anses
Antioxydants : scientific risk and benefit assessment
- 9h20 **Pascale FANÇA-BERTHON**, Naturex
Cocoa flavanols help maintain the elasticity of blood vessels, which contributes to normal blood flow
- 9h40 **Pierre-André GERAERT**, Adisseo
Oxidative stress in animal production: benefits of organic selenium
- 10h00 **Patrice CHIAP**, ATC Pharma
Mise en place d'études cliniques portant sur des antioxydants
- 10h20 **Benoit LEMAIRE**, Bionov
SOD et nutrition

10h40-11h10 *Pause café/Posters/Exposition*

11h10 **Pierre DILDA**, Biophytis
Development of Macuneos a promising drug candidate in an area of unmet medical need: dry AMD; a photo-oxidative stress-associated pathology

11h30 **Jessica TABART**, Université de Liège
What happens with the total antioxidant capacity measures?

11h50 **Table ronde : Allégations nutrition-santé**
Coordinateurs : Irène MARGARITIS, Anses, Alexis RANNOU, Soliance, Givaudan
Avec la participation des intervenants de la session 4

12h50-14h30 Buffet/Posters/Exposition

14h30-17h30 Session 5 - Stress oxydant : de nouvelles approches applicables en dermocosmétique et santé humaine

Coordinateur : Patrice RAT, Faculté de Pharmacie de Paris

14h30 **Patrice RAT**, Faculté de Pharmacie de Paris
Conservateurs biologiques lipidiques : un nouveau concept pour limiter les principaux stress induits par les conservateurs dans les cosmétiques

14h50 **Christelle KIENY**, Pierre Fabre dermo-cosmétique
Concept et applications des antioxydants en formulation cosmétique

15h10 **Laurent MARROT**, L'Oréal
Stimuler les défenses antioxydantes endogènes pour protéger la peau : cas du facteur Nrf2

15h30 **Laurent SOUSSELIER**, Unitis
Extraits végétaux : innovations cosmétiques et contraintes réglementaires

15h50 **Débats/discussions sur l'ensemble des présentations**

16h15-16h45 Pause café/Posters/Exposition

16h45 **Olivier JOUBERT**, Université de Nancy
Le point sur les nanoparticules en santé humaine

17h05 **Clarence CHARNAY**, Université de Montpellier
Polyphénols couplés à des nanoparticules : un bon ménage

17h25 **Discussions et débats généraux**

17h45 **Conclusions**

Résumés des Conférences

Rappel historique sur le stress oxydant

Joël PINCEMAIL - Université de Liège

Pincemail J. Département de Chirurgie Cardiovasculaire, Plateforme Nutrition Antioxydante et Santé (www.nas.be) CHU Liège, Sart Tilman 4000, Liège, Belgium.

Email : J.Pincemail@chu.ulg.ac.be

L'hypothèse de la toxicité des radicaux libres dérivés de l'oxygène pour notre organisme date du milieu du siècle passé. En 1954, Rebeca Gerschman, physiologiste argentine travaillant à l'Université de Rochester, USA publie son fameux article «Oxygen Poisoning and X-irradiation: A Mechanism in Common» dans la revue Science. Inspiré par les travaux de Gerschman, l'Américain Denis Harman propose en 1956 sa théorie radicalaire du vieillissement («Free Radical Theory of Ageing» ou FRTA) : *via* la production de radicaux libres, l'oxygène est à l'origine du processus de vieillissement cellulaire. A l'époque, beaucoup de scientifiques se sont montrés très sceptiques à l'idée que des radicaux libres oxygénés puissent exister dans l'organisme en raison notamment de leur durée de vie extrêmement courte (10^{-9} secondes).

Il faudra attendre la fin des années 1960 pour que soit prouvé de façon définitive leur existence *in vivo*. Cette découverte fondamentale est attribuée à l'Américain Irwin Fridovitch, considéré comme le père de la biologie de l'oxygène, et à son assistant Joe McCord. En 1969, ces deux chercheurs isolent en effet dans les globules rouges la célèbre superoxyde dismutase (SOD) dont l'activité enzymatique consiste à transformer l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène (accélération de la dismutation spontanée de l'anion superoxyde). Ce sera le point de départ de la belle aventure du stress oxydant.

Dans les années 1980, plusieurs équipes vont montrer que les dommages oxydatifs provoqués par les radicaux libres (il est plus correct maintenant de parler d'espèces oxygénées activées ou EOA) au niveau des lipides, de l'ADN et des protéines sont potentiellement impliqués dans le développement des maladies cardiovasculaires, des cancers et des troubles neuro-dégénératifs. Au cours des années 1990 seront lancées de vastes études d'intervention avec des compléments d'antioxydants (vitamines C et E, bêta-carotène, sélénium) afin de démontrer l'importance de ces apports dans un cadre de prévention santé. Ce fut malheureusement un retentissant échec puisque de nombreuses méta-analyses ont clairement mis en évidence une absence d'effet positif (excepté pour l'étude française SUVIMAX mais uniquement chez les hommes) voire même une hausse de la mortalité avec ces antioxydants synthétiques, surtout pris à fortes doses. Face à cet échec, les chercheurs ont plutôt réorienté leurs travaux sur l'étude des effets bénéfiques des antioxydants issus de notre alimentation avec, comme figure de proue, les polyphénols et le fameux régime méditerranéen (reconnu en 2012 comme patrimoine immatériel de l'Humanité).

L'avènement récent de la biologie va toutefois complètement bouleverser notre compréhension concernant le mode d'action des EOA et des antioxydants. Un élément qui fut assez difficile à admettre et à comprendre est que les EOA à faible dose puissent jouer au niveau cellulaire des rôles physiologiques très importants en agissant comme des messagers secondaires capables d'activer ou d'inactiver différents gènes. Ces effets sont en fait étroitement liés à la régulation du statut rédox de la cellule ou, en d'autres termes, à la capacité des EOA d'oxyder de façon réversible ou non le pool thiol (SH) des protéines selon qu'elles sont générées en quantités physiologique, modérée (effet d'hormésie ou d'adaptation) ou importante. Afin de prendre en compte tous ces éléments, le stress oxydant se définit donc comme étant "un déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants en faveur des premiers, avec une rupture de la signalisation cellulaire et la présence de dommages oxydatifs". Ceci a permis de comprendre notamment pourquoi la prise d'antioxydants de façon non raisonnée peut conduire *in fine* à des effets complètement opposés aux bénéfiques attendus. Plus

surprenant est la découverte que certains antioxydants, et tout particulièrement les polyphénols, peuvent *via* un effet pro-oxydant modéré (effet hormétique) être de puissants activateurs de gènes codant pour des enzymes antioxydantes connues pour avoir des pouvoirs de détoxification largement supérieurs à ceux des antioxydants de petite taille (vitamines C et E, caroténoïdes, glutathion, etc..).

En conclusion, après plus de 60 ans de recherche, nous sommes encore très loin de comprendre toutes les subtilités du stress oxydant et du mode d'action des antioxydants. Ceci doit donc nous inciter à la plus grande prudence quant aux messages que les scientifiques, les professionnels de la santé mais aussi les industriels peuvent délivrer sur ce sujet passionnant. (J. Pincemail, TestezEditions, Stress oxydant et antioxydants. Concepts nouveaux, 2014).

Stress oxydant physiologique, modéré et pathologique

Josiane CILLARD - Université de Rennes

Les organismes aérobies génèrent en permanence des espèces réactives de l'oxygène (EROs) et modulent leurs effets en synthétisant des antioxydants. Cette balance « redox » permet aux EROs d'une part d'exercer des fonctions physiologiques utiles au maintien du bon fonctionnement des organismes d'autre part de minimiser les dommages oxydatifs.

Les EROs jouent un rôle important dans la défense immunitaire et sont des messagers cellulaires intervenant dans la signalisation redox. Ainsi les EROs sont impliqués dans la prolifération cellulaire, l'apoptose, l'angiogenèse, la régulation de l'expression des gènes.

Une élévation modérée et transitoire des EROs conduit à une réponse adaptative (réponse hormétique) caractérisée par la synthèse de protéines antioxydantes cytoprotectrices (préconditionnement).

Certaines conditions peuvent entraîner une accumulation importante des EROs par excès de leur production ou par défaut de leur élimination. Ce déséquilibre de la balance oxydants/antioxydants en faveur des oxydants et qui entraîne des dommages oxydatifs des biomolécules (lipides, protéines, ADN) a été appelé « stress oxydant ».

Le stress oxydant contribue au développement et à la pathologie de nombreuses maladies (cancer, maladies d'Alzheimer, de Parkinson, maladies cardiovasculaires). La dualité des rôles des EROs : bénéfique à dose faible ou modérée et délétère à forte dose a conduit à redéfinir le stress oxydant pour prendre en compte la signalisation redox.

Quels enseignements retirer des grandes études d'intervention avec des antioxydants de synthèse chez l'Homme ?

Joël PINCEMAIL - Université de Liège

Une large majorité des études d'interventions avec des antioxydants de synthèse se sont majoritairement concentrées sur les effets en prévention primaire et secondaire de seulement quelques antioxydants à savoir les vitamines C et E, le b – carotène et le sélénium. Avec un succès plus que mitigé pour les raisons que nous développerons en détail. Il est important de dissocier les effets obtenus sur des sujets sains ou en bonne santé apparente de ceux observés chez des sujets présentant des facteurs de risque cardiovasculaire ou à risque de récurrence. A ce jour, aucune étude n'a pu prouver chez un sujet en bonne santé apparente qu'une prise d'antioxydants (vitamines C et E, b-carotène, sélénium) sous forme de complément (même à des doses nutritionnelles) puisse avoir un

effet positif en prévention santé si ce sujet dispose de défenses plasmatiques antioxydantes adéquates. La prise journalière de méga – doses d'antioxydants peut, par contre, s'avérer extrêmement délétère mais ceci sur du long terme (plusieurs années). Chez des sujets à risque cardio - vasculaire, ces méga – doses peuvent avoir temporairement des effets positifs mais cela reste encore à confirmer.

Determination of in vivo oxidative stress in routine clinical practice. The expertise of the platform "Nutrition Antioxydante et Santé" in CHU of Liège, Belgium

Joël PINCEMAIL - Université de Liège

*Pincemail J. Dept of Cardiovascular Surgery, CHU Liège, Sart Tilman 4000, Liège, Belgium
Email : J.Pincemail@chu.ulg.ac.be*

Increasing evidences are now emerging about the role of oxidative stress in the development of several pathologies including cardiovascular and neurodegenerative diseases, cancer, AIDS but also complications associated to diabetes. Oxidative stress is defined as an imbalance between oxidants (Reactive Oxygen Species or ROS) and antioxidants in favor of the oxidants, leading to a disruption of redox signaling and control and/or molecular damage.

Actually, a large battery of tests allow to evidence in a routine way the oxidative stress status (OSS) in blood sample of an individual. These include 1° the determination of antioxidants (superoxide dismutase, glutathion peroxidase, vitamins A, C, E, glutathion, ubiquinone, carotenoids, polyphenols, ...), 2° the analysis of trace elements (Se, Cu, Zn), 3° the evaluation of oxidative damage to lipids, DNA and proteins. Special focus is also given to the determination of isoprostanes as "gold standard" markers of lipid peroxidation. All these measurements require, however, to a precise and strict analytical protocol after the blood removal (immediate centrifugation of the samples followed by freezing at – 20° C or less until assay) due to fast degradation of analyzed molecules. Moreover, it is also important to establish normal reference values for the investigated parameters in order to evidence abnormalities. Only laboratories located in hospital centres and having a long and recognized expertise in the field of oxidative stress (e.g CHU of Liège, Belgium) are able to take in care and to respect such an scientific approach. If evidencing the presence of an oxidative stress is important, it is also primordial to identify the cause or the primary source of higtened production of ROS. In this way, disturbances in iron metabolism, increased glycemia or elevated levels in homocysteine are to be taken in consideration. It is also well – known that endothelium alteration may be an important source of ROS. Therefore, the determination of OSS in connection to the evaluation of the *in vivo* functionality of endothelium represents an novel and innovative way of investigation for pharmacological studies. Indeed, such an approach may afford considerable comprehension about the mechanisms by which some clinical treatments associated to the intake of pharmaceutical (e.g. multivitamins complex, ubiquinone) or natural antioxidants (enriched diet in fruits and vegetables) could reduce oxidative stress and improve clinical parameters.

Thierry DURAND - Université de Montpellier

*Institut des Biomolécules Max Mousseron, CNRS UMR 5247, Université de Montpellier, ENSCM, Montpellier (France).
Thierry.Durand@umontpellier.fr*

Cyclic oxygenated metabolites, commonly known as isoprostanes are formed *in vivo* through non-enzymatic free radical reaction of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) such as arachidonic acid (AA, C20:4 n-6), adrenic acid (AdA, C22:4 n-6), α -linolenic acid (ALA, C18:3 n-3), eicosapentaenoic acid (EPA, C20:5 n-3) and docosahexaenoic acid (DHA, C22:6 n-3).¹⁻³ Evidences have emerged for their use as biomarkers of oxidative stress and more recently as bioactive lipids acting at molecular level as secondary messengers; the most of these are related to n-3 PUFAs.⁴ This lecture will focus on isoprostanes, phytprostanes and neuroprostanes as well as isofurans, phytofurans and neurofurans generated from AA, AdA, ALA, EPA and DHA and precisely their use as biomarkers of lipid oxidation in human (urine, plasma, liver...), plants, nuts, seeds, oils, macroalgae...

References:

¹ J.D. Morrow, K.E. Hill, R.F. Burk, T.M. Nammour, K.F. Badr, L.J. Roberts, A series of prostaglandin F₂-like compounds are produced *in vivo* in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1990, 87, 9383–87.

² Jahn, U., J.M. Galano, and T. Durand, Beyond prostaglandins—chemistry and biology of cyclic oxygenated metabolites formed by free-radical pathways from polyunsaturated fatty acids. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2008. 47, 5894-955.

³ G.L. Milne, H. Yin, K.D. Hardy, S.S. Davies, L.J. Roberts, Isoprostane generation and function. *Chem Rev*, 2011, 111, 5973-96.

⁴ Galano, J.M., Lee, J.C.Y., Gladine, C., Comte, B., Le Guennec, J-Y., Durand, T., Non-enzymatic cyclic oxygenated metabolites of adrenic, docosahexaenoic, eicosapentaenoic and alpha-linolenic acids; bioactivities and potential use as biomarkers. *Biochim Biophys Acta*, 2015. 1851, 446-55.

Detection, quantification and identification of oxidized proteins in biological systems

Bertrand FRIGUET - Université Pierre et Marie Curie, Paris, Président de la Société Française des Radicaux Libres

Sorbonne Universités, UMR UPMC-CNRS 8256, INSERM U1164, Biological adaptation and ageing - IBPS, 75005 Paris, France

Oxidative damage to the cellular proteome, leading to the formation of carbonyl groups in proteins derives from direct oxidation of several amino acids side chains and through protein adducts formation with lipid peroxidation products and dicarbonyl glycation compounds. All these modifications have been implicated in cellular senescence, aging and age-related diseases (Baraibar and Friguét, 2013, *Exp. Gerontol.* 48 : 620-625). However, in most cases, the proteins targeted by these deleterious modifications as well as their consequences have not yet been identified.

In this context, quantitative proteomics approaches, including 2D-gel electrophoresis based methods, represent powerful tools for monitoring at the proteome level the extent of protein oxidative and related modifications and for identifying the targeted proteins. Based on 2D-Difference gel electrophoresis (2D-DIGE), we have recently developed a proteomic method called Oxi-DIGE for the detection, quantification and identification of carbonylated proteins with the potential to be used in any protein containing samples (Baraibar et al., 2013, *J. Proteomics* 92 : 63-70). The Oxi-DIGE technology provides a significant improvement in terms of reproducibility and statistical support of the data for proteomic analysis of carbonylated proteins, which is essential for the robust identification of proteins targeted by such a scarce modification. In particular, increased accuracy is provided due to: (i) reduced false positives by using an exogenous synthetic fluorescent tag; (ii) multiplexing, that is the possibility to run multiple samples on the same gel, (iii) the use of an internal standard on each gel derived from all proteins samples which can be run on all gels in a set of experiments. These result in diminishing the effects of gel-to-gel variation. The resolution of the carbonyl groups is improved, forming distinct spots that can be analyzed for quantification after 2D-DIGE and further identification by mass spectrometry

The identification of proteins targeted by carbonylation during cellular senescence, aging and age related diseases showed that they represent a restricted set within the total cellular proteome that fall in key functional categories, such as energy metabolism, protein quality control and cellular morphology (Baraibar et al., 2012, *Oxi. Med. Cell. Longev.*: 919832). Interestingly, cross comparison of these data sets indicates an overlap in the proteins targeted by these modifications to a certain extent. An important outcome is that several enzymes that catalyze intermediate metabolism, have been found as increasingly modified during aging and upon oxidative stress.

Controlling oxidation in infant formula: which challenge for the dairy industry

Inès BIRLOUEZ-ARAGON - Spectralys Innovation

Aliénor Coutouly, Fatma Allouche and Inès Birlouez-Aragon

Infant formulas are designed to reach a high standard quality and meet infant physiological needs when breast-feeding is not possible. Whereas nutritional composition is strictly regulated, no specification on manufacturing process is provided, neither quality indicators to control final quality. However, due to the highly reactive ingredients (PUFA, iron, vitamins...) composing the recipe, oxidation reactions among others may impact the final nutritional and functional quality of the product. The complex process applied to milk ingredients and to the formula before obtaining a white, homogenous and stable powder, include various heat treatment operations. Under such processes, oxidative reactions are favoured, which give rise to formation of carbonyl compounds that enter in the general Maillard reaction. The main consequences are a loss in some vitamins, especially vitamin C, and of PUFA, as well as blockage of peptidic lysine. Furthermore, irreversible crosslinking appear between proteins or between lipids and proteins, partly explaining formation of insoluble white dots, and decreasing the overall protein digestibility.

There is increasing evidence that ingestion of such Maillard products is associated with intestinal absorption and short term (15 days) impact on oxidative stress, inflammation and insulin efficiency. Various clinical studies, including the two ones carried out on infants and adults in the scope of the European ICARE project (2008), demonstrated significant increase in plasma glycoxidation compounds such as CML, and concomitant decrease in circulating vit C and E, while HOMA increased. Other studies revealed production of various cytokines, indicative of micro-inflammation.

Maillard reaction indicators are sometimes monitored in infant formula to quantify protein quality loss, including available lysine, furosine and carboxymethyllysine; but such techniques are time consuming and expensive explaining scarce control. Occasional assessment of vitamins and PUFA are also carried out to ascertain that the amount added in the formula is sufficient to reach the nutritional recommendations. Inter-batch variability supposes to better control the product quality. A rapid, non destructive and low cost technique has been developed by Spectralys for routine monitoring of the advanced Maillard reaction on the pH 4.6 soluble whey proteins (excitation/emission 340/430 nm) or on the whole powder non destructively. The FAST index is indicative of the concentration of advanced Maillard products cumulatively formed during the successive heat treatment operations and is correlated with carboxymethyllysine in infant formula models. The global product fluorescence measured is also deeply related to oxidative and glycation reactions developing in the product. Calibration models were successfully built to associate the fluorescence to various Maillard reaction indicators and allow real time and non destructive control of the final infant formula powder whatever the recipe and process applied.

In conclusion, there is a big challenge for the dairy industry for controlling early oxidation reactions and their common impact on the Maillard reaction in infant formulas, to ensure optimal safety and nutritional quality. Rapid spectral techniques such as fluorescence help reaching this objective by routine improved quality control.

Oxidative stress in patients with facioscapulohumeral: Requirement a case-by-case posology adjustment of antioxidants supplementation

Dalila LAOUDJ-CHENIVESSE - INSERM, Université de Montpellier

Rare disease Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) is a complex autosomal dominant disorder, referred to as the most common muscular dystrophy of adult life in Europe with a prevalence of 4/100000 (<http://www.orpha.net>) i.e. about 5000 patients in France. FSHD is a unique genetic disease in that its molecular aetiology involves alterations in chromatin structure at the chromosome 4q35 region that includes a polymorphic array of repeated 3.3-kb D4Z4 elements. Each D4Z4 repeat unit includes the promoter and open reading frame of Double homeobox 4 (*DUX4*) gene. Both a genetic and an epigenetic condition are required to develop FSHD. The genetic condition is the presence of a SNP creating a polyadenylation signal in the pLAM region just downstream of the distal D4Z4 unit and allowing for the expression of a stable mRNA and toxic DUX4 protein. The transcription of DUX4 gene is obtained either by contraction of the repeated series D4Z4 involved in the major form of FSHD (FSHMD1A) or by mutation (loss of function) of *SMCHD1* gene involved in other rarer form of FSHD (FSHD2, OMIM#614982) clinically indistinguishable from to FSHD1 or these two cumulative causes. Besides *DUX4* gene expression other genes in the 4q35 region (*DUX4c*, *FRG2*, *FRG1*...) could be activated by the chromatin opening and act as modifiers.

FSHD is characterized by muscle dysfunction that deeply impairs the quality of life and exercise tolerance. The decrease of muscle strength associated with loss of muscle mass is also a major cause of physical inactivity and is recognized as an aggravating factor leading, in severely affected patients, to a wheelchair-dependence for outdoor activities and to death. There is a wide variability in the clinical spectrum of the disease, ranging from very mild muscle weakness, with patients who are almost unaware of being affected, to severe symptoms with patients who are wheelchair-dependent. Its clinical expression is highly variable even within a single family. Patients complain of pain and fatigue, which are likely to also reduce the levels of their daily activity. Actually, analysis of genetic data alone does not allow to accurately predicting neither the severity nor the course of disease expression in a given individual. Due to its uncertain pathophysiology and the absence of animal model that would recapitulate all the pathological features, finding efficient treatments for FSHD is difficult. To date no curative therapy is available.

It is now assumed that systemic inflammation and oxidative stress are typical of FSHD. In an integrated study of FSHD muscle we have combined proteomic, cellular, molecular and physiological analyses with functional muscle evaluation of patients. Our study provided strong support to the hypothesis that systemic inflammation and oxidative stress contribute to the clinical development of the pathology. It became clear that decreasing oxidative stress through treatment with antioxidants might be an effective strategy to either stabilize or improve patient conditions. To this end, over the past three years, our Department of Clinical Physiology, University Hospital (Montpellier, France), in collaboration with our laboratory INSERM U1046/CNRS UMR 9214 « *Physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles* » has conducted a randomized double-blind placebo-controlled pilot clinical trial study (number: NCT01596803) designed to evaluate the synergic effect of a targeted antioxidants supplementation on muscle function of 53 patients with FSHD during 17 weeks. This antioxidants supplementation showed beneficial effect on physical performance and oxidative stress markers. Additionally, we showed that increased quadriceps strength of supplemented patients might be partly explained by the gain of muscular volume and by the change in qualitative characteristics of the muscle tissue (*manuscript in preparation*). We did not detect any adverse effects during 17 weeks supplementation, however, such antioxidants supplementation could generate some long-term deleterious side effects. Therefore, this supplementation requires a case-by-case posology adjustment to avoid long-term toxicity and to wider beneficial effects on muscle function. Hence, accordingly to the positive results of this pilot clinical trial and the need for specialised and personalised patients care, the necessity of a long term follow up has emerged. Given our experience acquired in oxidative stress and antioxidant evaluation of this disease, we recently developed a new clinical trial (June 2015) (number: NCT02622438). Its main objectives were as

primary outcome improvement of strength and as secondary outcomes decrease in urinary and systemic oxidative stress, increase in muscular mass and improvement of physical activity level and life quality. Analysis of systemic and urinary oxidative stress markers status of each patient allow us to optimise and adapt the posology of this supplementation case by case.

Polyphenols: potent activators of enzymatic enzymes through the Keap1/Nrf2/ARE system

Joël PINCEMAIL - Université de Liège

*Pincemail J. Dept of Cardiovascular Surgery, CHU Liège, Sart Tilman 4000, Liège, Belgium
Email : J.Pincemail@chu.ulg.ac.be*

A large number of animal models have evidenced that polyphenols have potent cardio and neuro-protective actions. In humans, epidemiological studies have shown that a large intake of polyphenols by diet is associated with a significant reduction of cardiovascular events and a slow-down of cognitive decline. Such effects are commonly explained by the antioxidant activity of polyphenols on the basis of *in vitro* experiments. However, the blood concentration of polyphenols, even after a meal enriched in these nutrients, only ranges within 1 to 10 μM , either a concentration respectively 6 and 3 three times lower than that of vitamins C and E. This excludes therefore that polyphenols can exert their beneficial activities *in vivo* by an antioxidant action through the direct scavenging of reactive oxygen species (ROS). In fact, the molecular biology has highlighted that polyphenols rather act by a pro-oxidant activity. This means that polyphenols are able to produce ROS by auto-oxidation but in a moderate concentration. In cells, this results in an adaptive response which induces the over-expression of genes coding for a larger number of antioxidant enzymes (Antioxidant Response Element or ARE). This important mechanism (called hormesis) is clearly linked to the activation of the transcription factor Nrf2. Some examples of the hormetic effect of polyphenols will be given in this presentation.

Potential of polyphenol-rich food to improve vascular health and prevent endothelial senescence

Valérie SCHINI-KERTH - Université de Strasbourg

Regular intake of polyphenol-rich food such as fresh fruits has been associated with a protective effect on the cardiovascular system. The beneficial effect has been attributable, at least in part, to their high level of polyphenols. Amongst potential mechanism are an improvement of the lipid profile, the prevention of platelet activation and inflammatory responses and possibly also a direct action on blood vessels. Indeed, grape- and red and black berry-derived products are potent inducers of endothelium-dependent relaxations of isolated blood vessels by causing a sustained formation of endothelium-derived nitric oxide (NO) and of endothelium-derived hyperpolarization, two potent vasoprotective mechanisms. The biological activity is dependent on the qualitative phenolic composition rather than on the quantitative phenolic content.

The sustained endothelial formation of NO involves both an early redox-sensitive Src/PI3-kinase/Akt-dependent activation of endothelial NO synthase followed by a redox-sensitive up-regulation of the expression of eNOS. In addition, intake of grape-derived products has been shown to prevent hypertension and endothelial dysfunction in several experimental models of hypertension, and also to prevent the induction of and to improve an established aging-related endothelial dysfunction. The beneficial effect might involve the ability of polyphenol-rich products to delay the induction of endothelial senescence, a cellular state characterized by oxidative stress, eNOS down-regulation and the induction of the local angiotensin system. Thus, polyphenol-rich products have the potential to enhance the endothelial formation of NO and, hence, to protect the vascular system.

Biodisponibilité des polyphénols chez l'humain et sa nécessaire prise en compte dans la modélisation de leurs effets sur la santé

Olivier DANGLES - Université d'Avignon

Les composés phénoliques (polyphénols) sont l'une des classes majeures de métabolites secondaires des végétaux et la principale classe de micronutriments non-essentiels. Sur la base d'études épidémiologiques, d'études cliniques et en modèle animal, les polyphénols des fruits et légumes apparaissent comme des composés concourant à la protection contre les maladies dégénératives, notamment les maladies cardiovasculaires. Pour autant, les études de biodisponibilité de ces dernières décennies ainsi que les travaux en modèles cellulaires ou acellulaires indiquent clairement que les mécanismes en jeu sont bien plus complexes que des effets antioxydants directs (par réduction des espèces oxygénées réactives impliquées dans le stress oxydant).

Quelques éléments à souligner dans l'interprétation de la bioactivité des polyphénols :

- sauf exception, les polyphénols ne sont fortement réducteurs que s'ils possèdent un noyau catéchol (1,2-dihydroxybenzène) voire pyrogallol (1,2,3-trihydroxybenzène) ;
- en préalable à l'accès à des cellules cibles (cellules endothéliales des artères et vaisseaux sanguins, neurones...), les polyphénols doivent être libérés de la matrice alimentaire (bioaccessibilité) et absorbés au travers de la paroi intestinale pour rejoindre la circulation sanguine générale via le foie ;
- bien que divers mécanismes d'absorption (selon les sous-classes de polyphénols) aient été mis en évidence au niveau de l'intestin grêle, voire même de l'estomac, il est clair que la majorité des polyphénols ingérés atteint le côlon, possiblement en association avec les fibres. Ils y subissent un fort catabolisme par le microbiote (hydrolyse, coupure de l'hétérocycle des flavonoïdes, hydrogénation, désoxygénation...), puis des réactions de conjugaison (glucuronidation, O-sulfonylation, méthylation des noyaux catéchols) par les enzymes de phase II présentes dans les cellules intestinales et hépatiques.

Au final, c'est un mélange complexe de métabolites mixtes (action des enzymes bactériennes et des enzymes humaines) qui est détecté dans la circulation générale et qui est susceptible d'exercer les effets biologiques en lien avec la protection contre les maladies dégénératives. Sauf exception, le métabolisme des polyphénols tend à abaisser le caractère réducteur, de sorte que leur action antioxydante directe *in vivo* paraît marginale. Pour autant, des phénomènes d'accumulation de métabolites sur les sites d'inflammation et de déconjugaison (propres à restaurer le caractère réducteur) ont été rapportés.

En revanche, les métabolites de polyphénols peuvent par interaction avec des protéines spécifiques (enzymes, récepteurs, facteurs de transcription) contribuer à l'inhibition du stress oxydant, la stimulation des défenses antioxydantes (effets antioxydants indirects) et la réponse anti-inflammatoire.

Enfin, polyphénols, sous leur forme native ou transformée par les procédés technologiques, peuvent, par des effets antioxydants directs, contribuer à la valeur nutritive des aliments, voire même du bol alimentaire au sein du tractus digestif supérieur, notamment en protégeant les lipides polyinsaturés contre l'oxydation.

Catherine BENNETAU-PELISSERO - Université de Bordeaux

Catherine Bennetau-Pelissero^{1,2,3}

1. Univ. Bordeaux, Physiopathologie de la plasticité neuronale, U1215, F-33000 Bordeaux, France
2. INSERM, Physiopathologie de la plasticité neuronale, U1215, F-33000 Bordeaux, France
3. Bordeaux Sciences Agro, 1 cours du Général de Gaulle, 33175 Gradignan, France

Epigenetic events modify gene expression without affecting the genome itself. They take place at the transcription level. They are transmissible from one generation to another and are also reversible. Epigenetic mechanisms are based on two main phenomena which are DNA methylation on CpG island and histone modifications. Histones are protein complexes around which the DNA is rolled up and which compose chromatin. Histone modifications are acetylation, methylation, phosphorylation, ubiquitination of histone tails which result either in a repression or an enhancement of the neighbouring gene expression. This essentially depends on the histone considered and on the modified amino-acid. Other mechanisms can affect gene expression and protein production from a gene, *i.e.* post-transcriptional events like miRNA or ncRNA regulation of mRNA translation, but they will not be evoked here.

The epigenetic effects of polyphenols seem to be variable from one compound to another and targeted toward specific tissue or organ although the precise pathway involved explaining such differences are usually unknown.

DNA epigenetic modifications are followed using specific probes looking for CpG island methylation, specific gene expression via their mRNA measurements and also following methylation enzymes activities. Histone modifications are essentially studied looking at gene expression, protein structures and epigenetic pathway enzymes activities and regulation.

The vast majority of data involving polyphenols were obtained *in vitro* in conditions which are far from the physiology. Several data however, were obtained *in vivo* in rodent or primate models and may be easier to extrapolate to the human health situation.

Nowadays most of the *in vitro* data have been obtained involving pharmacological doses of polyphenols which can be sometimes 1000 times higher than the doses encountered at the cell level. In these conditions authors usually agree in finding DNA global or targeted demethylation effects although methylation of DNA can be observed at nutritional doses. The CpG island methylation is generally associated with pathologic phenotypes. Other factors including time of exposure or environmental substances can interfere with the polyphenols epigenetic effects.

As a conclusion, epigenetic phenomena are far from being explained yet. How explaining the specificity of action of certain compounds? What are the cell pathways involved in epigenetic regulations by polyphenols? Are the doses used relevant? The epigenetic mechanisms have to be kept in mind when observing the effects of polyphenols on health issues. However, the association observed between polyphenol and pathology prevention is only correlative and other mechanisms may be more robust for our present understanding.

***Polyphenol-rich formulation from grape and blueberry
to prevent the age-related cognitive decline***

Julien BENSALÉM - Activ'Inside

Senior population is constantly increasing. With aging oxidative stress increases, involved in the development of cardiovascular or cognitive disorders. The age-related cognitive decline affects everyone's daily life. Epidemiological, clinical (in a less extent) and preclinical studies have

highlighted the beneficial role of polyphenols on memory functions and particularly during aging. These molecules known well known for their antioxidant properties could thus act as preventive nutritional strategy against memory decline.

In 2011, Activ'Inside has initiated a Europe-North America research collaboration dedicated to the research, and development of natural ingredients and products to prevent age-related cognitive decline in humans and pets. This consortium brings together scientists in the fields of phytochemistry, neuroscience, psychology and nutrition with companies specialized in the development of active ingredients and food supplements. The developed formulation has been evaluated through pre-clinical studies (in mice and dogs) and a 215 subjects, double blind, randomized, placebo control clinical trial.

Results demonstrated the efficiency of the formulation on the maintenance of memory performances in mice and dogs during aging, in particular through their antioxidant activity and their action on synaptic plasticity and neurogenesis. Moreover, results from the clinical trial have shown that polyphenols from grape and blueberry were able to reduce age-related memory impairments in elderly subjects. Finally, the formulation has displayed interesting synergistic effects which conducted to a patent application.

These promising results bring positive arguments on the interest of polyphenols to prevent the important health issue that the age-related cognitive decline is.

Antioxidants : scientific risk and benefit assessment

Irène MARGARITIS - Anses

French Agency for Food, Environmental and Occupational Health Safety (Anses)

It is usual to consider the U- or J-shaped curve of the dose-response relationship considering a given nutrient. Thereby, antioxidant risks as benefits have both to be evaluated. Firstly to prevent inappropriate antioxidant intake-induced adverse effects, secondly because health claims should not be likely to mislead the consumer: the consistency and validity of the messages is a major health issue. The use of nutrition and health claims made on foods refers to Regulation (EC) No 1924/2006 of the European Parliament and of the Council of the 20 December 2006.

A health claim is thus defined as any message or representation "that states, suggests or implies that a relationship exists between on the one hand, a food category, a food or one of its components, and secondly, the health". To enter the authorization procedure by the European Commission, health claims must be assessed on their validity by EFSA on the basis of available scientific data. Scientific expertise includes steps specified in the guidelines of EFSA (2011): I/the food or ingredient is defined and characterized; II/the claimed effect is defined and has a physiological benefit; III/a cause and effect relationship is established between consumption of the food/constituent and the claimed effect.

The evaluation focuses on: the nutritional composition of the product; the justification of the claim; the functional effects or health attributed to a given nutrient, the coherence with public health policies, and the formulation of the claim. The accuracy of target populations and conditions of use has to be subject to a special attention. The establishment of a sufficiently high standard of evidence to substantiate the claim remains a critical issue (see for review Mariotti et al, 2010). An isolated result of research cannot give rise to a transposable message in a consumer context. The applicant has to draw the most complete body of knowledge available in the wide spectrum of molecular biology to epidemiology supporting the validation of the claim. The availability or the production of quality clinical studies is a critical point of the outcome of the evaluation. The assessment of antioxidant claims raises the question of how far a molecule whose role has proven antioxidant biochemical behaves like an "antioxidant" systemically. EFSA questioned the validity of the claim

"antioxidant" for a lot of nutrients and rejected systematically the claims excepted in two cases (Boer et al., 2014). However, several opinions validated claims effects on the cell.

The evaluation focuses on the available studies, mostly on cells or animals, as the highlight of the antioxidant effect is a complex exercise for methodological reasons including those related to circulating markers in humans. The regulatory provisions do not guarantee the simultaneous evaluation of risks and benefits. Entering in force, regulation should encourage the coherence of research investments needed to substantiate the beneficial effects as well as to prove the lack of health hazards (intrinsic or loss of chance). The risk assessment has not to be devoted to the sole public authorities whose assessment highly depends on the scientific corpus available at a t-time of the expertise. The presentation will focus on the scientific evaluation of health claims regarding the European regulation and the safety issue. Its specificities, its advances and limitations will be discussed in a broader context of public health.

References

de Boer A, Vos E b, Bast A. Implementation of the nutrition and health claim regulation – The case of antioxidants. *Regulatory Tox and Pharmacol* 68 (2014) 475–487

European Parliament and Council. Corrigendum to Regulation (EC) No 1924/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on nutrition and health claims made on foods. *Official Journal of the European Union*. 18 January 2007; 2007:L 12/13.

EFSA. General guidance for stakeholders on the evaluation of Article 13.1, 13.5 and 14 health claims. *EFSA Journal* 2011; 9(4):2135 [24 pp.].

Mariotti F, Kalonji E, Huneau JF, Margaritis I. Potential pitfalls of health claims from a public health nutrition perspective. *Nutr Rev*, 2010, 68(10):624-38.

Cocoa flavanols help maintain the elasticity of blood vessels, which contributes to normal blood flow

Pascale FANÇA-BERTHON - Naturex

Pascale Fañça-Berthon, Naturex SA, 250 rue Pierre Bayle, 84911 Avignon, France

Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality worldwide. A healthy lifestyle (diet and physical activity) is a crucial factor in the prevention of atherosclerosis and therefore plays a major role in the primary and secondary prevention of CVD. The endothelium plays multiple pathological and physiological roles, including the regulation of smooth muscle tone, control of thrombosis, inhibition of leukocyte and platelet cell adhesion, promotion of intra-arterial permeability and release of numerous vasoactive substances, including nitric oxide (NO), the major mediator of vasodilation. Endothelial dysfunction is recognized as the earliest identifiable event in the process of atherosclerotic cardiovascular disease. Nutraceutical solutions that could maintain endothelial function could therefore be a useful tool in cardiovascular prevention.

Epidemiological studies suggest that cocoa rich products reduce the risk of cardiovascular disease. Flavanols found in cocoa have been shown to increase the formation of endothelial nitric oxide which promotes vasodilation and therefore blood pressure reduction. When measured appropriately, the assessment of endothelial function *via* flow mediated dilation (FMD) has been proposed to represent a functional bioassay for endothelium-derived NO bioavailability in humans.

We will present here the results of different clinical intervention studies that demonstrate the efficacy of cocoa flavanols to improve endothelial-dependent flow mediated dilation (ED-FMD) in healthy subjects or patients with coronary artery disease in an acute or chronic design (up to 12 weeks).

A recent study that aimed to investigate the effects of different doses of cocoa flavanols on ED-FMD, endothelin-1 (ET-1), pulse wave velocity (PWV), and systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) will be also presented. According to a randomized, double-blind, controlled, cross-over design, 20 healthy volunteers were assigned to receive five different treatments with daily intake of 10 g cocoa containing 0, 80, 200, 500 and 800mg cocoa flavanols in five periods lasting 1 week each.

Cocoa dose-dependently increased FMD from 6.2% (control) to 7.3, 7.6, 8.1 and 8.2% after the consumption of different flavanols doses ($P < 0.0001$). Cocoa also dose-dependently decreased PWV ($P < 0.0001$), office SBP and DBP, 24-h and daytime SBP and 24-h, daytime and night-time pulse pressure (PP) and ET-1 blood level.

These data allowed the validation of an EFSA proprietary claim for the consumption of 200 mg/day of cocoa flavanols that “help maintain the elasticity of blood vessels, which contributes to normal blood flow”.

The flavanols in cocoa consist mostly of monomeric catechins (mainly epicatechin) and oligomeric procyanidins ranging from dimers to decamers (i.e. flavanols with a degree of polymerisation from 1 to 10). The bioavailability of the cocoa flavanols originating from a cocoa extract has been compared with that of cocoa flavanols originating from cocoa powder or dark chocolate in a partially-blinded, controlled, cross-over study. The study demonstrated that plasma concentrations of monomeric flavanols were similar after consumption of the different formulations with 200mL of water and warranted the extension of the claim to the cocoa extract. The high-flavanol cocoa extract is therefore a validated practical ingredient that guarantees the daily intake of 200mg of cocoa flavanols as part of a balanced diet.

The patent protecting the method of obtaining a high-flavanol content cocoa extract from cocoa beans has been recently granted in Europe. It results in an optimal final product formulation for different nutraceutical applications.

Oxidative stress in animal production: benefits of organic selenium

Pierre-André GERAERT - Adisseo

Selenium is an essential element for animal nutrition and severe Se deficiency is related to the decreased growth and reproduction performances of animals. Commercial animal protein production systems use modern genotypes characterized by high level of production (eggs, milk) and high growth rate (meat). However, the consequence of such improvements in performance is that the animals eat a lot and have a high metabolic rate to transform this feed into nutrients and then to proteins. Their metabolism is thus generating lots of Reactive Oxygen Species (ROS) or free radicals which can oxidize lipids and proteins leading to impaired metabolism and performances. Moreover, with such high level of performance, animals are highly sensitive to various stresses such as ambient temperature, dietary changes, infections and physiological challenges (weaning, parturition, hatching).

In order to fight against oxidative stress, animals and humans possess antioxidant defence mechanisms among with the selenoproteins play an important role. Se-dependent enzymes, glutathione peroxidase (GSH-Px), methionine sulfoxide reductase (MSRB), thioredoxine reductase (TRx), deiodinase (DIO), belong to the first level of antioxidant defence, and are part of those 25 selenoproteins participating in various physiological functions and particularly involved in protection against oxidative stress via peroxidase/reductase activities and redox signaling. All these selenoproteins contain selenium as selenocysteine (SeCys) in their catalytic site. Se has thus to be supplied to guarantee optimum functioning of the metabolisms: growth, reproduction, immunity...

Since 70's, supplementing Se in animal feeds was done with mineral Se (selenite or selenate). However, it appeared to be not the best source of dietary Se due to its low bioavailability, its toxicity and its inefficacy to increase SeMet deposition. More recently, organic sources have been proposed to supplement Se in animal nutrition. However, as SeCys cannot be supplied by the diet but has to be synthesized *de novo*, organic Se sources are mainly based on OH-selenomethionine, selenomethionine or selenized yeasts. Those organic sources of Se have a high bioavailability, the capacity to increase the SeMet reserves and for the OH-SeMet the capacity to enhance the functional SeCys to a greater extent and all organic sources of Se possess a reduced toxicity compared to mineral Se.

Organic Se sources have shown their potential in animal nutrition for better health of breeders, poultry and swine as well as dairies and beef cattle. They also help to reinforce stress resistance of those animals. In reproductive animals, organic Se shows reduced mastitis occurrence, decreased placenta retention, better transfer through colostrum and milk to the neonates reinforcing oxidative and immune resistance. Recent works have clearly shown the potential of organic Se to enhance selenoprotein expression to better support antioxidant mechanisms. In growing animals, organic Se has shown its benefits on feed efficiency and growth. Reinforcing the antioxidant status of the growing or producing animals also helped to improve quality parameters such as egg freshness, fatty acid profile, meat color stability.

Furthermore, possible maternal effects of Se via epigenetic mechanisms attract additional attentions to this element from the breeder nutrition side. Lastly, animals are thus relevant models to study the health benefits of organic Se from physiology to immunity.

Mise en place d'études cliniques portant sur des antioxydants

Patrice CHIAP - ATC Pharma

Patrice Chiap, Advanced Technology Corporation (A.T.C. Pharma), CHU de Liège, Institut de Pharmacie, B36, Avenue Hippocrate 15, 4000 Liège, Belgique.

L'intérêt pour les produits antioxydants est incontestablement grandissant, qu'il s'agisse de compléments alimentaires ou d'aliments fonctionnels. Toutefois, faute de résultats fiables et suite aux réglementations récemment imposées par l'EFSA (European Food Safety Authority), l'industrie agro-alimentaire a besoin d'études cliniques pour vérifier le bien-fondé scientifique des molécules ou des ingrédients à caractère antioxydant qu'elle développe [1]. Il en va de même pour justifier ou valider des allégations nutritionnelles et de santé.

Dans un esprit de bonnes pratiques cliniques, il convient de respecter la Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001, transposée depuis lors dans les législations nationales (Loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine en Belgique, Loi de Santé Publique du 9 août 2004 en France, à titre d'exemples). Bien qu'elle s'applique aux médicaments, cette directive, qui fixe des dispositions spécifiques concernant la conduite des essais cliniques effectués sur des êtres humains, peut être suivie pour les études portant sur les antioxydants. Le respect des bonnes pratiques cliniques garantit la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des sujets participant aux essais cliniques, ainsi que la crédibilité des résultats de ces essais.

Un essai clinique ne peut commencer qu'après un avis positif d'un Comité d'éthique. Celui-ci formule son avis en prenant en compte, notamment, les principaux éléments suivants : la pertinence de l'essai clinique et de sa conception, le protocole, l'aptitude de l'investigateur et de ses collaborateurs, la brochure pour l'investigateur, la qualité des installations; le consentement éclairé, les modalités de recrutement des participants (critères d'inclusion et d'exclusion), ...

En termes de protocole clinique, une étude randomisée et croisée en simple ou double aveugle faisant appel à un placebo le cas échéant constitue un choix judicieux pour étudier ou comparer l'efficacité d'antioxydants ou leur biodisponibilité. Une analyse statistique appropriée des résultats obtenus revêt aussi son importance.

Parmi les antioxydants, les polyphénols représentent une classe essentielle. S'il faut étudier leur biodisponibilité, il convient de disposer de méthodes bioanalytiques particulièrement sensibles et sélectives, car les taux circulants de polyphénols sont relativement faibles. En outre, les formes libres absorbées peuvent subir au niveau intestinal puis hépatique des processus de conjugaison, de sorte que dans la circulation les polyphénols sont souvent présents sous formes conjuguées, essentiellement des dérivés méthylés, glucuronidés et sulfatés [2]. Par ailleurs, le dosage de biomarqueurs permettant la mise en évidence d'un éventuel état de stress oxydant lié notamment à

une augmentation de la peroxydation lipidique s'avère très utile dans le cadre d'études cliniques portant sur des antioxydants. Parmi plusieurs biomarqueurs proposés, le dosage des isoprostanes s'est imposé depuis peu comme le *gold standard* du reflet d'une peroxydation lipidique *in vivo* en raison de sa spécificité. La technique analytique probablement la plus performante pour doser de tels composés présents dans des milieux biologiques à l'état de traces est actuellement la spectrométrie de masse en tandem associée à la chromatographie liquide à ultra haute pression (UHPLC-MS/MS).

Ces différents aspects liés à la mise en place d'études cliniques portant sur des antioxydants seront illustrés par des exemples concrets.

[1] *Guidance on the scientific requirements for health claims related to antioxidants, oxidative damage and cardiovascular health*, EFSA Journal 9 (12):2474 (2011).

[2] C. Morand et D. Milenkovic, *Innovations Agronomiques* 42, 47-62 (2014).

SOD et nutrition

Benoit LEMAIRE - Bionov

Présentation des dernières études sur la SOD B de Bionov.

Mécanisme d'actions et potentiel d'application en nutrition humaine.

Development of Macuneos a promising drug candidate in an area of unmet medical need: dry AMD; a photo-oxidative stress-associated pathology

Pierre DILDA - Biophytis

*Pierre Dilda, Research Director
Biophytis, Parc BIOCITECH, 102 Avenue Gaston Roussel, 93230 Romainville, France*

The retina resides in an environment that is primed for the generation of reactive oxygen species (ROS) and resultant oxidative damage. It is (one of) the highest oxygen-consuming tissue(s) in the human body. This micro-environment together with abundant photosensitizers and visible light exposure supports a highly oxidative milieu. However, oxidative damage is normally minimized by the presence of a range of antioxidant and efficient repair systems. As we age, oxidative damage increases, antioxidant capacity decreases and the efficiency of reparative systems becomes impaired. It appears that these age-related oxidative changes are a hallmark of early age-related macular degeneration (AMD).

AMD is the major cause of blindness in the elderly. The disease affects the macula at the center of the eye and as a consequence results in a progressive loss of central vision. AMD is broadly divided into two forms: dry and wet that account for about 85% and 15% of cases, respectively. Wet AMD, the most severe form of AMD, is generally associated with subretinal neovascularization and considerable amelioration can be achieved with the use of antiangiogenic agents (e.g. Lucentis and Avastin). By contrast, dry AMD, often referred to as atrophic or non-exudative, exhibits slow progression of disease. Dry AMD presents as areas of hyper- and hypo-pigmentation of the retinal pigment epithelium (RPE), elevated retinal autofluorescence due to a potent photoinducible generator of ROS (lipofuscin), the formation of Drusen and RPE cell death. Unfortunately, unlike wet AMD, there is currently no established treatment for dry AMD.

The dysfunction of heterophagy and autophagy processes of RPE cells is the first step in the development of AMD and is correlated with the accumulation of visual pigment by-products, notably A2E (*N*-retinylidene-*N*-retinylethanolamine, a pyridinium bisretinoid), the most studied of the

potential photosensitizer molecules in lipofuscin. In the presence of blue light and oxygen, A2E undergoes photo oxidation. It generates small amounts of singlet oxygen and can be cleaved to small reactive aldehydes that contribute to the deleterious effects of this molecule. Long-term studies have established the protective role of formulas containing zinc and various antioxidants (vitamins C and E) and carotenoids (AREDS studies). The rationale for using specific carotenoids (lutein, zeaxanthin and meso-zeaxanthin) relies in the fact that these compounds are naturally present in the macula where they are expected to act both as antioxidants (singlet oxygen quenchers), phase II enzyme inducers, display anti-inflammatory properties and attenuate A2E formation.

Biophytis develops a drug candidate (Macuneos) based on a di-apo-carotenoid, as API in collaboration with the Institut de la Vision. Macuneos showed an improved photo-protection to primary cultures of RPE as compared with lutein or zeaxanthin. In various *in vivo* models where the drug was administered either intravitreally, intraperitoneally or orally, (i) Macuneos demonstrated significant functional (electroretinogram) and histological (number of photoreceptor cells) protection of the retina against blue light- induced phototoxicity, and (ii) Macuneos reduced A2E accumulation in RPE in *in vitro* and *in vivo* settings. The detailed mechanism of action of Macuneos is currently under active investigation, and is not necessarily identical to that of lutein and zeaxanthin. The potential of the drug is probably not limited to dry AMD treatment. Potential expansion of the initial indication to other retinopathies also deserves further investigations.

Macuneos appears promising for the development of an oral treatment of dry AMD, and its potential will be assessed in a forthcoming multicentric clinical trial.

What happens with the total antioxidant capacity measures?

Jessica TABART - Université de Liège

Jessica TABART¹, Claire KEVERS¹, Joël PINCEMAIL², Jean-Olivier DEFRAIGNE², Jacques DOMMES¹

¹ University of Liège, Plant Molecular Biology and Biotechnology Unit B22, Sart-Tilman, B-4000 Liege, Belgium

² CREDEC, Pathology Tower B23, Sart-Tilman, B-4000 Liege, Belgium

According to numerous epidemiological studies, the antioxidants from foods appear to be closely related to prevention of several pathologies, including different types of cancer, cardiovascular and neurological diseases, and aging-related disorders. It is therefore of great interest to assay properly the antioxidant capacity of the foods we consume. We need convenient methods for a quick and simple quantification of antioxidant capacity.

The methods most commonly used to determine the total antioxidant capacity fall into two major groups: assays based on single electron transfer reaction, and assays based on a hydrogen atom transfer reaction, where the antioxidant and the substrate (probe) compete for free radicals.

Hydrogen transfer (HAT) reaction assays include the crocin bleaching assay, the total peroxyl radical-trapping antioxidant parameter (TRAP) assay, the oxygen radical absorbance capacity (ORAC) assay, and the total oxidant scavenging capacity (TOSC) assay. Electron transfer (ET) reaction assays include the ferric reducing antioxidant power (FRAP), the copper reduction (CUPPRAC) assay, and the Folin-Ciocalteu (FC) assay. Other assays are based on mixed-mode (ET- and HAT-based) methods, such as the Trolox equivalent capacity (TEAC) assay, and the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radical scavenging capacity assay. Other methods have been developed by scientific producers (i.e. the photochemiluminescence assay by Analytik Jena (AG)), but also for specific determination such as all assays about lipid peroxidation or with specific instrument/probe such as ESR and Red Blood Cell Haemolysis. Each method has advantages and disadvantages.

We have compared the antioxidant activity values obtained by 5 different methods (TEAC, DPPH, ORAC, red blood cell haemolysis, and ESR) for various standard compounds (mainly phenolics) known as antioxidants. We can show that these antioxidant compounds react differently among themselves but also depending on the method used. We can also see that the use of Trolox as standard could be

discussed. For each standard, we have also proposed calculating a global antioxidant capacity as a weight mean of the results obtained by four assays (DPPH, ORAC, haemolysis and ESR). On this basis, gallic acid appears as the best antioxidant, with a weighted average of 4.2.

On the other hand, we have calculated a Global Antioxidant Score (GAS) by means of seven parameters measuring antioxidant capacity (TEAC, ORAC, DPPH, FRAP, and ESR) and antioxidant compounds (Total phenolics (FC) and ascorbic acid contents)(i.e., 10 commercial blackcurrant juices). We have also demonstrated how multivariable graphical techniques (e.g., principal component analysis, Chernoff faces and stars) can help to develop and illustrate these GAS.

In conclusion, no single *in vitro* test, even the most popular ORAC assay, is able to compare the antioxidant capacity of food matrix. All these methods are based on different mechanisms, and finally give very different results. By combining elements from a large battery of tests assessing antioxidant capacity, it is possible to improve discrimination of a food matrix by establishing a global antioxidant score that correlates well with graphical representations like Chernoff faces or stars.

Conservateurs biologiques lipidiques : un nouveau concept pour limiter les principaux stress induits par les conservateurs dans les cosmétiques

Patrice RAT - Faculté de Pharmacie de Paris

Résumé non parvenu

Concept and applications of antioxidant to cosmetic formulation

Christelle KIENY - Pierre Fabre dermo-cosmétique

Antioxidants are substances that can be introduced to the composition of various skin care products. After a short presentation of the conception and development of a dermo-cosmetic product, we will focus on the use of antioxidants. The concept behind is to protect the skin against environmental stress that can severely damage the skin by oxidizing and deteriorating the cells, such as free radicals.

The biological consequences are wrinkling, photo ageing or pigmentation. Thus, the claim anti-oxidative properties is often used in anti-ageing or antipollution skin care but also in sunscreens. To be effective when topically applied, considerations should be made when formulating antioxidants: they should have a high anti-oxidative capacity, the product stabilization should be verified (since antioxidants are unstable), and they must be properly absorbed into the skin. Examples of products will be given.

Stimuler les défenses antioxydantes endogènes pour protéger la peau : cas du facteur Nrf2

Laurent MARROT - L'Oréal

Skin is particularly exposed to oxidative insults, either due to environmental stressors such as sunlight, pollution or as a consequence of specific impairments in antioxidant status associated with specific pathologies or with aging. If not correctly repaired, oxidative lesions can lead to cell

senescence, transformation or death. Traditionally, antioxidant products are provided exogenously (topical application or oral route) in order to neutralize pro-oxidant species. Vitamins C or E, carotenoids or polyphenols are often extensively used in formulations.

This method is efficient in protecting skin surface, but it can be uncertain when living epidermis and/or dermis are targeted. In fact, antioxidants must be at the right place at the right time and at the right concentration: this constitutes an uneasy challenge. Since about a decade, another approach based on stimulation of endogenous antioxidant defense pathways has been proposed.

Some natural compounds, often used in traditional medicine, have been shown to stimulate endogenous antioxidant pathways through activation of specific transcription factors TF. Nrf2 is one of these TF and it is currently considered as the most potent one. In our lab, we have investigated how to modulate Nrf2 in epidermis, in order to provide a natural endogenous protection. Resveratrol (RSV) was reported to display such an activity in various tissues, but data about mechanisms of action in skin are scarce. Here we could show that, in primary cultured normal human keratinocytes (NHK) or in reconstructed human skin, RSV activated Nrf2 pathway at nontoxic doses. Among Nrf2 downstream genes, glutamyl-cysteinyl-ligase (GCL) and glutathione peroxidase-2 (GPx2) were induced at mRNA and protein levels. In parallel, a significant increase of glutathione content was observed in both models. Nrf2 gene silencing experiments performed in NHK confirmed that Nrf2 was involved in RSV-induced modulation of cellular antioxidant status, in part through increasing cellular glutathione content.

Finally, improvement of endogenous defenses induced in RSV-pretreated reconstructed skin ensured protection against acute toxic oxidative stress induced by cumene hydroperoxide (CHP). In fact after RSV pretreatment, in response to CHP stress, GSH content did not decrease as in unprotected samples. Cellular alterations at dermal-epidermal junction were clearly prevented. Together, these complementary experiments demonstrated the beneficial effects of RSV, beyond its direct antioxidant properties, by stimulating natural defense mechanisms “from the inside” of skin.

Extraits végétaux : innovations cosmétiques et contraintes réglementaires

Laurent SOUSSELIER - Unitis

La production et la commercialisation d'extraits végétaux sont au cœur de l'activité des membres d'Unitis. Unitis est une association professionnelle européenne regroupant une quarantaine de PME. Ses membres proposent des solutions innovantes aux marchés de la cosmétique et de la nutraceutique mais doivent faire face à de multiples contraintes réglementaires. En particulier depuis l'arrêt des tests sur animaux, comment réaliser le dossier d'information produit complet prévu au règlement cosmétique européen ?

Comment lutter contre le stress oxydant en dermocosmétique ? Pour satisfaire les demandes du marché qui souhaite de plus en plus de produits d'origine naturelle et pour répondre aux besoins des consommateurs, plusieurs membres d'Unitis proposent des extraits originaux et les objectivent grâce à de nombreux tests originaux. Parmi ceux-ci :

- **Greentech** vient de lancer un extrait de fleurs de *Buddleja officinalis*. Riche en verbascoside et echinacoside, cet actif protège la peau des effets néfastes des radiations lumineuses, maintient l'homéostasie cutanée en réduisant la conversion de l'acide trans-urocanique en cis-urocanique et maintient également la balance redox de la peau en inhibant la peroxydation lipidique.
- **ID Bio** propose un nouvel actif issu de graines de sarrasin. Un test *ex vivo* montre que soumise à des polluants, la peau est protégée par cet extrait et que les claudines 1 et 4 : protéines constituant les jonctions serrées, sont protégées.
- **LETICC** offre un extrait de bois de chêne. Celui-ci est riche en xylopolyphénols. Cet actif protège les kératinocytes du stress oxydant créé par le rayonnement UV. Il prévient également l'apparition

de « sunburn cells » et le rougissement de la peau après exposition aux UV.

- **Provital Group** recommande un extrait d'un « super fruit » : l'airelle rouge. Il réduit la production de peroxyde d'hydrogène créé par les rayons IR et en facilitant la phosphorylation rapide et transitoire de la p38, il augmente les défenses naturelles de la peau contre le stress oxydatif. Un test in vivo montre une protection des effets causés par les UV-A du soleil d'été.

Innover est indispensable en cosmétique, mais comment répondre complètement aux exigences du règlement européen et prouver l'absence d'effets néfastes sans réaliser de tests animaux ? A cette fin **UNITIS** est en train de lancer un projet innovant qui doit répondre à ces deux questions : **NCS TOX**. Il s'agit de réaliser une base de données prédictive permettant de déterminer le profil toxicologique des extraits de plantes.

Le projet repose sur un principe simple : la mise à disposition des données de sécurité sur les molécules constitutives des plantes et leurs extraits (littérature et résultats des entreprises) permettra de suppléer à l'impossibilité de tester des centaines d'extraits de manière complète. A partir de ces données validées et par l'utilisation de modèles (QSARs), il deviendra possible d'établir le profil toxicologique de tout constituant naturel et d'en déterminer les seuils d'utilisation sans risque (TTC).

A l'issue du projet, avec une analyse complète d'un extrait (une méthodologie sera proposée dans le projet), l'utilisation de la base NCS TOX mettra à disposition de ses utilisateurs les éléments permettant de documenter la sécurité d'emploi dudit extrait grâce à la connaissance toxicologique des composés le constituant.

Le point sur les nanoparticules en santé humaine

Olivier JOUBERT - Université de Nancy

Université de Lorraine, Faculté de Pharmacie de Nancy, EA 3452 CITHÉFOR, France

A l'occasion d'un discours au CalTech en 1959, Richard Feynman, Prix Nobel de Physique 1965, disait «There is plenty of room at the bottom». Il émit ainsi l'hypothèse qu'il devrait être possible de travailler à l'échelle de l'atome et a décrit un monde dans lequel on manipulerait les atomes un à un, en construisant ainsi des structures cohérentes de très petites tailles. Cette vision avant-gardiste s'est concrétisée avec l'apparition des nanotechnologies qui peuvent être définies comme l'ensemble des techniques permettant la manipulation de la matière à l'échelle atomique et moléculaire. Elles consistent à concevoir et manipuler des structures qui ne dépassent pas, selon la définition communément admise, 100 nm dans au moins une de leurs dimensions et auxquelles a été donné le nom générique de «nanoparticules» (NP). Les nanotechnologies présentent un potentiel d'applications considérables dans de multiples domaines et ceci est dû au fait qu'à cette dimension, les propriétés physicochimiques des matériaux sont modifiées, par exemple, la réactivité de surface est augmentée de manière exponentielle.

Les exemples de nano-objets développés depuis sont extrêmement nombreux citons les NP de dioxyde de titane utilisées comme agent blanchissant en cosmétique et dans l'industrie alimentaire (E171), les NP d'argent dans l'industrie textile pour leurs propriétés antiseptiques. Des nanosystèmes de composition et de propriété biologiques différentes ont été développés pour véhiculer des principes actifs ou des gènes. Les nanoparticules utilisées comme véhicules pour les médicaments (Drug Delivery System, DDS) ont une taille inférieure à 500 nm de diamètre. Elles sont composées de différents éléments biodégradables ou non, tels les polymères naturels ou synthétiques, des lipides ou de métaux.

De nombreux articles décrivent les avantages des nanoparticules comme DDS. La taille et les propriétés uniques des nanomatériaux ont cependant conduit à un intérêt croissant cette fois-ci concernant leur toxicité potentielle.

Ces nouveaux nanomatériaux ont des caractéristiques physico-chimiques uniques : petite taille, forme, importante surface spécifique. Ainsi, ils peuvent présenter de nouveaux effets toxiques et poser un danger pour la santé et l'environnement. Le manque actuel de connaissances à ce niveau conduit donc à un besoin urgent de développer des tests pour s'assurer de leur innocuité.

La présentation fera le point sur les potentialités ouvertes par cette technologie en santé, et les dangers potentiels, en prenant comme exemple le travail du laboratoire sur des donneurs de S-nitrosoglutathion.

Polyphénols couplés à des nanoparticules : un bon ménage

Clarence CHARNAY - Université de Montpellier

*Clarence Charnay, Institut Charles Gerhardt Montpellier, UMR 5253 CNRS-UM-ENSCM
Université de Montpellier, Place Eugène Bataillon - Bâtiment 17 – CC1701 34095 Montpellier cedex 5 - France
clarence.charnay@umontpellier.fr, Tel: (+33) 4-67 14 38 64*

Rapid advances and applications in nanomedicine are expected to result from the development of nano-sized materials. Nanoparticles of gold, silver, zinc oxide, titanium oxide, graphitic nanocarbon, composite mesoporous materials, etc... are nowadays investigated in many fields of biomedical applications such as drug nanocarriers, new therapeutic strategies, diagnosis, theragnosis... However, it is now recognized that nanoparticles in interaction with cells and tissues have the potential to induce oxidative stress responses. Finally, it has been emphasized that nanomedicine and nanotoxicology are two sides of the same coin.

Mesoporous silica nanoparticles (MSNs) were extensively studied as nanocarriers because of their large pore volume and their ease of functionalization involved for targeted drug delivery. In the present study MSNs were covalently functionalized with common catechol-containing antioxidant molecules, either caffeic acid (MSN-CAF) or rutin (MSN-RUT), in order to protect cells against the deleterious effects of reactive oxygen species (ROS). Physicochemical characterization and antiradical assay showed that antioxidant capacities of these grafted molecules were preserved during the chemical coupling procedures. Cytotoxicity studies performed in keratinocyte HaCaT cell line showed that 50-200 µg/mL of MSN-CAF or MSN-RUT were much less cytotoxic than naked-MSNs, the highest effect being obtained with MSN-RUT. After 24 h incubation of cells with MSN-RUT, intracellular ROS level was diminished in HaCaT, whereas incubation with other MSNs led to an increase of ROS level.

In conclusion, the coupling of rutin to silica nanoparticles was beneficial in term of ROS production, cellular viability, and protective effects mediated through the activation of the Nrf2 antioxidant pathway in keratinocyte cell line.

Résumés des posters

POSTER #1 - SESSION 1

PAOT Technologies: Nouvelle approche pour évaluer le degré du stress oxydant dans les liquides et tissus biologiques.

Smail MEZIANE - Institut Européen des Antioxydants (IEA)

*Smail MEZIANE (Ph.D), Stéphane DOSOBRY
Institut Européen des Antioxydants (IEA) Université de Lorraine
2 Avenue de la forêt de haye, 54518, Vandoeuvre-Les-Nancy
smeziani@ie-antioxydants.com*

The notion of antioxidant is born at the end of the XIXth century. Numerous studies are going to be led and allow to acquire new knowledge in particular on the preservation of food, the protection against the early aging and against certain diseases. We were so able to bring out the various foods that contain antioxidants and to establish a classification. Various local, national and international actors manage their analysis, on manufacturing and marketing.

We note that the natural antioxidants tend to be privileged over synthetic antioxidants because they are more effective and less toxic when we need to extract them. In addition it is important to dose them to make a qualitative and quantitative analysis. There are many methods allows to evaluate the antioxidant activities and the main ones are: ORAC, FRAP, DPPH. Techniques and processes seem to be standardized in order to homogenize and compare results.

Being involved in many areas such as nutraceuticals, food and cosmetics, antioxidants can overcome some diseases. The organism is marked by many oxidation reactions, each leading consequence on this one. In this way, antioxidants intervene on these phenomena and thus constituting a set of mechanisms of action. Diseases resulting from oxidative stress are numerous. But studies show that it is difficult to understand the role and the importance of antioxidants in the treatment and prevention of these multifactorial diseases.

The work describes a new method of determining antioxidant/oxidant activity (PAOT/POT) of biologicals solutions and tissues.

Evaluation de quelques marqueurs du stress oxydatif chez des patients atteints de cancer colorectal dans la région de l'Oranie

Houria OULD CADI - Laboratoire de Biologie du Développement et de la Différenciation. Université Ahmed BENBELLA. Oran 1. Algérie

Houria OULD CADI, Fatima Zohra BENSAAADA, Mohcen GHALEK, Tewfik SAHRAOUI, Fatima Zohra EL KEBIR

Le stress oxydatif est défini comme un déséquilibre entre les radicaux libres et les capacités antioxydantes d'un organisme, d'un compartiment cellulaire ou d'une cellule. Il est impliqué dans l'étiologie de plusieurs pathologies. Notre étude cas-témoin vise à évaluer quelques marqueurs de ce phénomène chez 30 patients atteints de cancer colorectal (CCR) (sex-ratio : 19/11) d'un âge moyen de $53,61 \pm 9,53$ ans dans l'Ouest algérien. A cet effet, nous avons réalisé le dosage des TBARS et l'activité de la catalase au niveau plasmatique comparée à 20 personnes saines (sex-ratio : 07/13) d'un âge moyen de $48,22 \pm 6,39$ ans. Le taux des TBARS comme marqueur de l'attaque radicalaire est dosé selon Quintanilha et al., 1982, et le taux de l'activité de la catalase comme marqueur de l'activité antioxydante a été évalué selon Goth L., 1991. L'étude statistique a été réalisée par le test t de student pour comparer les valeurs entre les deux populations étudiées. Les résultats des tests révèlent chez les cancéreux une augmentation hautement significative des taux des TBARS $6,451 \pm 2,390$ $\mu\text{mol/l}$ contre $2,058 \pm 0,602$ $\mu\text{mol/l}$ chez les témoins (p

Evaluation du stress oxydatif chez des patients atteints de cancer colorectal dans la région de l'Oranie

Houria OULD CADI - Laboratoire de Biologie du Développement et de la Différenciation. Université Ahmed BENBELLA. Oran 1. Algérie

Houria OULD CADI, Fatima Zohra BENSAAADA, Zineb TAHARI, Tewfik SAHRAOUI, Fatima Zohra EL KEBIR

Le cancer colorectal (CCR) est le 3ème cancer dans le monde, après le cancer du poumon en 1ère place et le cancer du sein dans la seconde place. Le stress oxydatif, qui résulte d'une formation de radicaux libres non compensée par le système antioxydant interne, est impliqué dans l'étiologie de plusieurs pathologies comme le cancer. Notre objectif est d'évaluer le statut oxydatif chez des patients atteints de CCR dans la région de l'Oranie en comparaison avec celui d'une population saine.

Nous avons réalisé une étude cas-témoin chez 14 patients atteints de CCR et 15 personnes saines bénévoles recrutés au sein du centre hospitalo-universitaire d'Oran. Les prélèvements sanguins ont été faits sur place à partir de la veine du pli du coude sur des tubes héparinés. Une séparation du plasma des échantillons puis un dosage illico du statut oxydatif a été réalisé avec des kits tests : kit FORT (Free Oxygen Radical test) pour évaluer l'attaque radicalaire et kit FORD (Free Oxygen Radical Defense) pour évaluer la capacité antioxydante) selon méthode colorimétrique en utilisant le photomètre FORM plus (FORM®, CR30 00, Calegari, Italie). L'étude statistique a été réalisée par le test t de student pour comparer les valeurs FORD et FORT entre les deux populations étudiées. L'âge moyen de notre population cancéreuse est de $54,20 \pm 8,68$ ans. La population témoin est âgée de $49,93 \pm 6,66$ ans. Les résultats des tests révèlent chez les cancéreux une augmentation hautement significative des niveaux de l'attaque radicalaire FORT $2,70 \pm 1,20$ mmol/l H₂O₂ contre $1,76 \pm 0,21$ mmol/l H₂O₂ chez les témoins avec p

Capteur électrochimique de marqueurs antioxydants : application en biologie clinique et dermocosmétique

Pierre GROS - CNRS Laboratoire de Génie Chimique

Pierre GROS, Laboratoire de Génie Chimique, Université de Toulouse, CNRS, INPT, UPS, Toulouse

Le stress oxydant, résultat d'un déséquilibre métabolique entre antioxydants et radicaux libres, est depuis de nombreuses années un enjeu biomédical et sociétal majeur [1]. Dans ce contexte, évaluer rapidement et de manière fiable la capacité antioxydante de liquides physiologiques et produits cosmétiques est devenu un objectif auquel la communauté électrochimique peut apporter des solutions pertinentes.

Notre équipe travaille depuis une quinzaine d'années sur la mise au point de capteurs pour le dosage simultané de marqueurs antioxydants, et le développement de méthodes électrochimiques pour l'étude des mécanismes catalytiques de régénération d'actifs antioxydants.

Concernant les capteurs, les travaux ont mis en évidence les propriétés electrocatalytiques particulières du polymère poly(3,4-éthylènedioxythiophène) (PEDOT) pour la détection et le dosage simultané des acides ascorbique (AA) et urique (UA). Le capteur correspondant a montré des performances analytiques intéressantes (sélectivité, sensibilité, interférences et justesse) aussi bien en solution modèle [2] que dans le sérum sanguin [3]. Les résultats obtenus sont en cohérence avec les méthodes de référence. Le greffage supplémentaire d'un sel de diazonium sur l'électrode a permis d'augmenter la stabilité de l'interface. Le capteur conserve alors 80% de son efficacité initiale au bout d'un mois[4].

Des méthodes électrochimiques classiques (électrolyse à potentiel constant, voltammétrie...) et plus sophistiquées (microscopie électrochimique à balayage) ont par ailleurs été appliquées pour étudier des réactions d'oxydoréduction spontanées entre actifs antioxydants en milieu homogène ou à l'interface solution hydrophile / solution hydrophobe. Les résultats ont permis de mettre en évidence des mécanismes synergiques de régénération entre molécules antioxydantes, par couplage d'une réaction électrochimique et d'une réaction chimique [5]. Ces méthodes ont été appliquées pour le choix d'associations d'antioxydants efficaces [6] et testées dans des produits cosmétiques [7].

Le poster montrera les résultats majeurs obtenus pour ces deux applications.

[1] J. Delattre et al., *Radicaux libres et stress oxydant: Aspects biologiques et pathologiques 2005*, Lavoisier.

[2] F. Sekli-Belaidi et al., *J. Electroanal. Chem.* 2010, 647, 159.

[3] F. Sekli-Belaidi et al., *Comb. Chem. High Through. Screen.* 2013, 16, 84.

[4] W. Richard et al., *Electroanalysis* 2014, 26, 1390.

[5] F. Sekli-Belaidi et al., *Electrochem. Commun.* 2011, 13, 423.

[6] C. Guittou et al., *J. Cosmet. Sci.*, 2005, 56, 79.

[7] C. Barus et al., *Int. J. Electrochem. Sci.* 2012, 7, 5429.

Oxidative stress or not in healthy older subjects ?

Joël PINCEMAIL - Université de Liège

Pincemail Joël¹; Christelbach Sophie²; Gillain Sophie²; Ricour Celine²; Dardenne Nadia³; Cheramy-Bien Jean-Paul¹; Defraigne Jean-Olivier¹ and Petermans Jean²

¹CHU of Liège, Dept of Cardiovascular Surgery, Belgium

²CHU of Liège, Dept of Geriatry, Belgium

³University of Liège, Dept of Public Health Sciences, Belgium

The normal ageing process is thought to be associated with increased oxidative stress (OS). However, we have to admit that there is a large number of discrepancies about this matter. In order to better understand the presence or not of OS in the ageing process, we propose therefore to check if mean (or individual) blood values of fifteen OS biomarkers in older but robust subjects (65 to 85 years, n = 38, 19 men and 19 women) are or not in the normal reference values (used in a clinical routine*) established on populations of being healthy subjects (n = 60 to 120) aged between 18 and 60 years.

Data indicated that the mean blood value of antioxidants in older subjects (vitamin C, alpha and gamma - tocopherol, beta - carotene, thiol proteins, ubiquinone, total glutathione, SOD and GPx) ranged within the normal reference values. With respect to trace elements, selenium was at the limit of the inferior normal value while zinc and copper were inside the reference values. However, the ratio Cu/Zn was a little bit higher than the upper value. The mean concentration of lipid peroxides detected by their - OOH function was widely above the upper value (608 µM vs 432 µM) while oxidized LDL and isoprostanes ranged, by contrast, within the normal values. Statistical analysis revealed a strong correlation between the Cu/Zn ratio and circulating lipid peroxides ($r = 0.72$, $p < 0.0001$). Women exhibited a significant higher mean value in lipid peroxides than men (808 /-340 µM vs 407 µM /174 µM, $p < 0.0001$), consequently to a higher Cu/Zn ratio (1.45 /-0.40 vs 1.12 /-0.24, $p = 0.0039$).

In conclusion, our study raises the question to define which marker or group of associated OS markers must be investigated in order to evidence of not the presence of OS in healthy older subjects.

** Pincemail et al. On the potential increase of the oxidative stress status in patients with abdominal aortic aneurysm. Redox Report 17:139-144, 2012. This work was supported by FIRS grant, CHU of Liège.*

ROS-Glo™ H2O2 Assay - Novel Luminescence-Based Assay for ROS Measurement

Mourad FERHAT - PROMEGA FRANCE

Gediminas Vidugiris, Sarah Duellman, John Shultz, Jolanta Vidugiriene, Hui Wang, Jean Osterman, Wenhui Zhou, Poncho Meisenheimer and James J. Cali

H2O2 is a reactive oxygen species that is measured in cells as a marker of oxidative stress. It is also measured as a marker of enzyme activities that either consume or produce H2O2. It is desirable to screen chemical compounds for their capacity to alter H2O2 levels in cultured cells or for their effects on H2O2 levels in enzyme reactions. Current fluorescent assay formats are prone to false hit rates that are too high for efficient screening applications. We describe a novel luminescent H2O2 assay

(ROS-Glo™) that detects H₂O₂ directly, minimizes false hit rate and provides simple formats for cell-based and enzymatic assays.

Oxidative stress plays an important role in airborne particulate matter and nanoparticles - induced damages

Juliette DEWEIRDT - CRCTB, INSERM U1045, Université de Bordeaux

Many epidemiological studies have revealed a correlation between airborne particulate matter (PM) pollution, included nanoparticles (NPs), and excess of cardiovascular and respiratory mortality and morbidity. The accumulation and retention of PM and NPs are determining factors for the exacerbation of pre-existent cardiovascular and lung diseases such as pulmonary hypertension (PH). Indeed, after inhalation, it has been shown that the finest particles such as NPs can accumulate in pulmonary alveoli, cross the epithelial barrier and seem able to reach the pulmonary circulation. Thus, endothelial cells, which line the inner surface of pulmonary arteries, should have direct contact with particles whereby they could exert their harmful effects. Oxidative stress is a critical event involved in the physiopathology of PH. Moreover, it is well known that after inhalation, particles trigger an oxidative stress with overproduction of reactive oxygen species (ROS), often associated with a pulmonary pro-inflammatory response, which is also a characteristic of PH. Size and chemical composition are the main determinants of the particle-induced molecular and cellular effects via oxidative stress. NPs are associated with an increased surface reactivity that is involved in intrinsic free radical production. Transition metals and organic compounds are present in surface area of PM and they are known to produce, by the Fenton reaction or by the redox cycling, reactive radicals able to induce oxidative lesions at the cellular and macromolecular scale.

However, only a few studies have investigated the direct effect of airborne PM and NPs on human pulmonary artery endothelial cells (HPAEC). In this context, it seemed interesting to evaluate on HPAEC cells different oxidative stress endpoints with PM_{2.5} (particulate matter: 2.5µm diameter) and black carbon NPs (FW2: 13nm diameter) inducing toxic effects.

The experiments are performed in acellular condition for 1h with PM_{2.5} and FW2 from 1 to 150µg/ml. And also using HPAEC exposed for 4h to PM_{2.5} and FW2 from 1 to 50µg/cm². Different endpoints are studied (i) production of reactive oxygen species by a fluorescent probe (H₂DCF-DA) (ii) production of superoxide anion by electronic paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy (iii) production of superoxide anion in mitochondria by MitoSOX probe (confocal microscopy).

The results show, that exposition to PM_{2.5} and FW2 NPs induced in a concentration-dependent manner a significantly increase of global ROS levels in HPAEC, as well as superoxide anion production. These results suggest that these three complementary techniques are easily adapted methods for the evaluation of PM_{2.5} or NPs ROS generation in HPAEC. Moreover, airborne PM_{2.5} and FW2 NPs induces ROS production in HPAEC. And this generation of reactive oxygen species as superoxide anion could present a cardiovascular disease risk.

Role of 25-hydroxycholesterol in keratinocyte differentiation during photoaging

Elodie OLIVIER - UMR CNRS 8638-Chimie Toxicologie Analytique et Cellulaire / Soliance-Givaudan

Elodie OLIVIER^(a,b), **Mélody DUTOT**^(a,c), **Anne REGAZZETTI**^(a), **Delphine DARGERÉ**^(a), **Nicolas AUZEIL**^(a), **Olivier LAPREVOTE**^(a), **Patrice RAT**^(a)

^(a) Laboratoire Chimie Toxicologie Analytique et Cellulaire (CNRS UMR 8638), Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Pharmacie, Paris, France (patrice.rat@parisdescartes.fr)

^(b) Soliance-Givaudan, Route de Bazancourt, 51110 Pomacle, France

^(c) Yslab, 2 rue Félix Le Dantec, 29000 Quimper, France

Oxysterols (oxidized derivatives of cholesterol) are known to induce important toxic effects and are involved in several aging-associated diseases. Cellular mechanisms induced by oxysterols are poorly understood. The purpose of our study was to characterize the effects of oxysterols on skin cells to study photoaging, a multisystem degenerative process.

Oxysterol levels in cell membranes were quantified after UV irradiation in keratinocytes (human HaCaT cell line) by mass spectrometry. Then, we studied the effects of 25-hydroxycholesterol (25-OH) on different keratinocyte differentiation hallmarks: cell morphology, actin cytoskeleton, autophagy, involucrin level and intracellular calcium, to assess cellular degeneration and photoaging.

Mass spectrometry dosage showed that 25-OH is formed in keratinocytes after UV irradiation. After a 48h-incubation with 25-OH, cells are thicker and disruption in actin cytoskeleton is observed. Moreover, autophagy, involucrin level and intracellular calcium are increased. Consequently, 25-OH plays a key role in keratinocyte differentiation during photoaging. To conclude, oxysterols could be considered as biomarkers of skin degeneration and cell photoaging.

Synthesis and evaluations of lipo-phenolic derivatives as anti-carbonyl stressors in retina pathologies

Thierry DURAND - IBMM-UMR 5247-CNRS-UM-ENSCM

Céline Crauste^a, **Philippe Brabet**^b, **Thierry Durand**^a et **Joseph Vercauteren**^a

^a - Institute of Biomolecules Max Mousseron (IBMM), UMR5247-CNRS-UM-ENSCM, Department of Bioactive Lipids Synthesis, Montpellier

^b - Inserm U1051, Institute for Neurosciences of Montpellier (INM)

Purpose: Carbonyl and oxidative stress play a substantial role in various neurodegenerative diseases such as Alzheimer's Disease, Parkinsonism or Age-related Macular Degeneration (AMD). In retinal pathologies, both mechanisms are involved in the transformation of all-trans-retinal (AtR, reactive aldehyde) to bisretinoid A2E. Since accumulation of trans-retinal and A2E contribute to photoreceptor apoptosis, we designed and synthesized a resorcinol derivatives (phloroglucinol and resveratrol) featuring enhanced anti-carbonyl stress properties.

Methods: Structural modifications include alkylation to increase nucleophilic and carbonyl trap properties. To improve their bioavailability and to induce a vectorization process to retinal tissue, more lipophilic derivatives have been considered. Regarding the high level of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) present in the membrane of photoreceptors, the phenolic moiety was linked by chemical process to polyunsaturated lipid moieties such as docosahexaenoic acid (DHA, C22:6 n-3), sn2- Lyso-PC-DHA, eicosapentaenoic acid (EPA, C20:5 n-3), alpha linolenic acid (ALA, C18:3, n-3) and

linoleic acid (LA, C18:2, n-6).

Results and Conclusion: Exposure of RPE cells to carbonyl stressors (trans-retinal) caused dose-dependent decreases in cell viability, whereas pre-treatment with Phloroglucinol-isopropyl-DHA and LA significantly reduced the decline. Biological evaluations pointed out the benefit of the isopropyl and PUFA substituents for cell survival in the presence of a carbonyl stressor.

Keywords: lipophenol, carbonyl and oxidative stress, PUFA

References

Crauste et al. *European Journal of Organic Chemistry*, 21, 2014, 4548-4561

Crauste et al. *Biochimie*, 126, 2016, 62-74

POSTER #9 - SESSION 3

Effets de l'apport périconceptionnel d'un extrait de grenade riche en polyphénols sur le développement placentaire et la survie fœtale

Kaïs AL-GUBORY - Institut National de la Recherche Agronomique (INRA)

Catherine Garrel¹, Angèle Krawiec¹, Sandra Grange¹, Laurence Puillet-Anselme¹, Charline Rousseau², Philippe Bolifraud³, Kaïs H. Al-Gubory^{3*}

¹Unité Biochimie Hormonale et Nutritionnelle, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, 38043 Grenoble, France

²Société Oxylent d'Aliments Naturels, 7822 Ghislenghien, Belgique

³Unité Biologie du Développement et Reproduction, INRA-ENVA-Université Paris Saclay, 78350 Jouy en Josas, France

*kais.algubory@jouy.inra.fr

Contexte et objectif

Le stress oxydant est impliqué dans les troubles de la gestation, tels que la mortalité embryonnaire et fœtale, l'avortement spontané et la restriction de croissance intra-utérine. La composition du régime alimentaire maternel est un des facteurs environnementaux qui influencent la santé maternelle et le développement pré et post-natal. Des carences périconceptionnelles en antioxydants nutritionnels peuvent influencer le développement prénatal. Des études sont donc nécessaires pour déterminer les besoins maternels en antioxydants qui pourraient assurer une croissance embryonnaire et fœtale optimale, en particulier chez les populations à risque élevé de troubles liés à la gestation. Les polyphénols sont les antioxydants les plus abondants dans le régime alimentaire, et leurs principales sources sont les fruits et légumes. Les propriétés antioxydantes des polyphénols ont été largement étudiées et il est établi que le mécanisme d'action des polyphénols est la modulation du stress oxydant. Le fruit du grenadier a reçu une grande attention au cours de la dernière décennie en raison de sa forte teneur en polyphénols. Notre objectif est de fournir des stratégies thérapeutiques pour réduire la mortalité fœtale dans un modèle rongeur ♀ CBA/J x ♂ DBA2/J présentant un stress oxydant placentaire et une restriction de croissance intra-utérine.

Méthodologies

Vingt-quatre souris femelles CBA/J accouplées avec des mâles DBA2/J étaient réparties en 4 groupes : groupe 1 recevant un régime de base (contrôle). Groupes 2, 3 et 4 alimentés respectivement avec un régime de base et supplémenté avec Oxylent à base de 1%, 5% ou 10%. Les animaux de quatre groupes sont alimentés quotidiennement à volonté avec leurs régimes alimentaires respectifs pendant 7 à 10 jours avant la conception et durant les 14 premiers jours de la gestation. L'abattage a lieu au 14,5^{ème} jour de la gestation. Plusieurs marqueurs du développement fœtal et placentaire ont été déterminés à l'abattage : nombre des sites d'implantation embryonnaire, taux de mortalité fœtale, poids du placenta et du fœtus.

Résultats

L'apport d'un extrait de grenade riche en polyphénols (Oxylent) améliore le développement placentaire et fœtal et diminue la mortalité fœtale chez le modèle de souris ♀ CBA/J x ♂ DBA2/J. Ces

effets de la supplémentation en Oxylent sur le développement prénatal ne sont pas liés à une modification dans le gain du poids maternel avant la conception et durant la gestation.

Conclusions

Les effets bénéfiques des antioxydants sur le développement prénatal sont d'un grand intérêt pour la prévention et le traitement des complications induites in utero par le stress oxydant. La supplémentation alimentaire avec des régimes riches en polyphénols peut ouvrir de nouvelles possibilités thérapeutiques pour réduire les anomalies de gestation chez les animaux de rente et chez l'homme.

POSTER #10 - SESSION 3

Impact of the location of rosmarinate esters in cellular system on their antioxidant activity.

Christelle BAYRAS - CIRAD

Bayras C, Laguerre M, Chabi B, Wrutniak - Cabello C, Villeneuve P

Nowadays, it is admitted that cell damages are partly induced by oxidative stress caused by an imbalance between ROS and antioxidants. Since mitochondria are the major site of ROS production, they represent therefore a prime subcellular target to deliver antioxidants. To target mitochondria and consequently to improve the antioxidant properties, we developed here a brand new strategy consisting in fine-tuning the hydrophobicity of phenolic compounds with medium lipid chain length. This lipophilization has been achieved on rosmarinic acid to obtain rosmarinate esters with varying alkyl chain length (methyl to octadecyl). The incubation of these lipophilized antioxidants on cancerous ROS-overexpressing fibroblasts showed a cut-off effect of the alkyl chain length on the antioxidant activity with an optimal activity for the decyl rosmarinate. Indeed, increasing the chain length leads to an increase of the antioxidant activity until a threshold is reached for medium chain and beyond which any lengthening of the alkyl chain resulted in a collapse. Interestingly, we evidenced by confocal microscopy that esters localize in different subcellular compartments: mitochondria for medium chain and cytosol for long chain. Furthermore, dynamic light scattering demonstrated that rosmarinate esters with medium and long alkyl chains assemble in nanoobjects. Taken together, these results suggested that the penetration of antioxidant in mitochondria is size-dependant and that only a medium chain confers to the corresponding ester the adequate size to enter the mitochondria.

POSTER #13 - SESSION 3

Effect of *Ribes nigrum* leaf extracts on endothelium-dependent vasorelaxation

Jessica TABART - Université de Liège

TABART J.¹, SHINI-KERTH V.², PINCEMAIL J.³, KEVERS C.¹, PIROTTE B.⁴, DEFRAIGNE J.O.³, DOMMES J.¹
University of Liège: ¹Plant Molecular Biology and Biotechnology Unit, ³CREDEC, and ⁴Laboratory of Medicinal Chemistry; University of Strasbourg: ²Biophotonic and Pharmacology Laboratory.

Background : Endothelial cells produce various vasodilating substances such as endothelium-derived factors or nitric oxide (NO), endothelium-derived hyperpolarizing factors (EDHF) and

vasodilator prostaglandins. NO produced by endothelial-type nitric oxide synthase (eNOS) is a key factor in vascular protection. Endothelium dysfunction which is characterized by a reduced NO synthesis, can lead to hypertension. Among several properties, polyphenols are known to restore a good endothelial function by stimulating eNOS. Among the berries, blackcurrants are those with the higher amount of phenolic compounds, especially anthocyanins. This aim of the study was to investigate the effect of blackcurrant leaf extract (BLE) on *in vitro* and *ex-vivo* endothelium relaxation.

Results: BLE concentrations between 300 and 750 µg/ml induced a significant increase of NO production (11.04 +/- 0.9 µM to 22.1 +/- 2.8 µM) by endothelial cells after 12 hours of incubation. Using semi quantitative RT-PCR, we observed with 250 µg/ml of BLE an significant increase (30%) of eNOS mRNA level after 6 hours of incubation. Such an expression reached a steady state at 12 hours (80%) and remained still present until 48 hours. In organ bath experiments, LBE induced a significant dose-dependent relaxation of porcine aortic rings precontracted with U46619, a stable thromboxane A₂ agonist. A relaxation of 100% was observed with a concentration at 30 µg/ml. The endothelium-dependent relaxation was further characterized using pharmacological inhibitors: indomethacin, N^G-nitro-L-arginine, apamin and charbdotoxin, and various combinations of them. All results indicate that BLE was a strong *ex-vivo* inducer of endothelium-dependent relaxation.

Conclusion: BLE is able to up-regulate the production of NO and the expression of eNOS mRNA by endothelial cells. Experiments on isolated porcine aortic rings indicated that BLE could also induce a pronounced endothelium-dependent relaxation involving NO. These observations could potentially contribute to develop a food complement in the field of the cardiovascular protection.

POSTER #16 - SESSION 3

Etude des Capacités Antioxydantes et Antimicrobiennes de la Plante *Retama sphaerocarpa*

Olivier JOUBERT - EA3452 CITHEFOR

Akila BENAÏSSA, Radia CHERFIA, Laetitia CANABADY-ROCHELLE, Dominique PERRIN, Patrick CHAIMBAULT, Olivier JOUBERT, Caroline GAUCHER, Mohamed BOUHELASSA, Noredine KACEM CHAOUICHE

Ces travaux de recherche traitent de l'extraction des métabolites secondaires (Polyphénols) présents dans les parties aériennes de la plante *Retama sphaerocarpa* pour leurs propriétés antioxydantes et leurs propriétés antimicrobiennes. Différents solvants d'extraction ont été utilisés : le chloroforme, l'acétate d'éthyle et le n-Butanol. Dans chacune des fractions, les polyphénols totaux et les flavonoïdes ont été respectivement quantifiés par la méthode de Folin-Ciocalteu et par la méthode colorimétrique au chlorure d'aluminium. La concentration en polyphénols était plus élevée dans l'extrait de chloroforme (121.4 ± 0.3 mg GAE/g), que dans l'extrait de n-butanol (111.7 ± 0.1 mg GAE/g) ou dans l'extrait d'acétate d'éthyle (73.0 ± 0.4 mg GAE/g). L'évaluation du contenu en flavonoïdes a aussi montré une forte teneur en flavonoïdes dans l'extrait de chloroforme (20.9 ± 0.2 mg QE /g DM) ; cependant, les extraits d'acétate d'éthyle et de n-butanol des feuilles de *Retama sphaerocarpa* contiennent des quantités similaires de flavonoïdes avec 16.5 ± 0.8 mg QE /g MS et 15.3 ± 0.7 mg QE /g MS, respectivement. Les extraits obtenus de *R. sphaerocarpa* ont aussi été évalués pour leur activité antioxydante en utilisant le test anti-radicalaire DPPH. Ces trois extraits (i.e. chloroforme, acétate d'éthyle et n-butanol) ont montré par ailleurs une très grande activité anti-radicalaire de 73 ± 0.8 , 75.6 ± 1.9 et 81.5 ± 0.3 (%), respectivement. Nous avons aussi étudié l'activité antimicrobienne de ces trois extraits en utilisant la méthode de diffusion de disque. Chacun de ces trois extraits était actif contre *Bacillus* sp. avec une valeur moyenne du diamètre moyen de la zone d'inhibition égale à 11 mm pour les extraits de chloroforme et d'acétate d'éthyle, et une zone d'inhibition de 9 mm pour l'extrait de n-butanol.

Valorisation de Bio-huiles obtenues par Conversion Thermochimique de la Biomasse pour leur Présence en Composés Phénoliques Antioxydants

Olivier JOUBERT - EA3452 CITHEFOR

Laetitia CANABADY-ROCHELLE, Laetitia CESARI, Marie-Anne FRANCOIS, Katalin SELMECZI, Olivier JOUBERT, Caroline GAUCHER, Anthony DUFOUR, Fabrice MUTELET

La biomasse ligno-cellulosique (bois, déchets de paille, etc.) est composée de cellulose, hémicellulose et de lignine. Celle-ci est une source importante de composés phénoliques, potentiellement valorisables pour l'industrie pharmaceutique et chimique. En effet, les bio-huiles obtenues par conversion thermochimique de la biomasse ligno-cellulosique (pyrolyse, liquéfaction, etc.) sont riches en certains composés phénoliques mais sont encore peu exploitées à l'heure actuelle. Habituellement produits à partir du pétrole, les composés phénoliques sont reconnus pour leurs propriétés antioxydantes et comme molécules de base en synthèse chimique. Le pouvoir antioxydant est un terme générique recouvrant divers mécanismes chimiques, tels que le pouvoir réducteur, anti-radicalaire ou encore la capacité à complexer des métaux de transitions, comme le fer et le cuivre. En effet, en chélatant ces métaux responsables de la formation d'espèces réactives de l'oxygène (EROs), les réactions radicalaires en chaîne sont inhibées. Dans le cadre de ces travaux de recherche, le pouvoir antioxydant de huit composés phénoliques modèles (i.e. o-crésol, p-crésol, m-crésol, gâïacol, phénol, syringol, pyrocatechol et vanilline) potentiellement valorisables et présents dans les bio-huiles de bois a été étudié. Deux tests antioxydants ont été réalisés sur ces composés phénoliques modèles : un test anti-radicalaire utilisant la méthode ABTS (acide 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonique) et un second type de test antioxydant basé sur les mécanismes de chélation de métaux (Fe²⁺ et Cu²⁺). Les 8 composés phénoliques étudiés présentent un pouvoir anti-radicalaire variant de 0,25 à 1,5 fois celui du Trolox[®], molécule modèle de référence utilisée dans ce test. Sur ces 8 molécules modèles, seuls le syringol, le pyrocatechol et la vanilline chélatent faiblement le fer dans les conditions expérimentales de notre étude. Par ailleurs, le test de chélation du cuivre réalisé selon la méthode Wu et al (2003) ne semble pas adaptée à l'étude de ces composés phénoliques du fait de phénomènes d'interférences pour certains d'entre eux, notamment pour le syringol. Un test spectrophotométrique direct de chélation du cuivre, avec un suivi du Cu²⁺ libre est en cours de développement pour ce type de molécules.

Wu et al. Journal of Food and Drug Analysis. Vol. 11, n°2, 2003, p148-157.

Etude de validation d'un questionnaire de fréquence alimentaire pour la mesure de la consommation alimentaire en polyphénols : utilisation d'un biomarqueur urinaire – Résultats préliminaires

Axelle HOGÉ - Université de Liège

Axelle Hoge, Michèle Guillaume, Anne-Françoise Donneau, Adelin Albert, Jean-Paul Cheramy-Bien, Jessica Tabart, Claire Kevers, Jean-Olivier Defraigne, Joël Pincemail
Plateforme Nutrition Antioxydante et Santé, CHU de Liège

La validation des outils d'enquête alimentaire est un élément particulièrement important puisqu'une information incorrecte peut conduire à des associations erronées entre l'alimentation et

la survenue de certaines pathologies. L'utilisation de biomarqueurs comme méthode de référence permet d'obtenir une estimation des apports nutritionnels indépendante de la déclaration des sujets et de tenter la validation d'outils utilisés en approche populationnelle. La présente étude vise à évaluer la validité du questionnaire de fréquence alimentaire (FFQ) utilisé dans l'étude NESCaV (Nutrition, Environnement et Santé CardioVasculaire) pour la mesure de l'exposition aux polyphénols alimentaires. 53 adultes volontaires, âgés entre 20 et 60 ans, ont été inclus dans l'étude. Les apports nutritionnels en polyphénols totaux estimés à partir du FFQ ont été comparés aux résultats obtenus à partir d'un enregistrement alimentaire de 3 jours (EA) ainsi qu'aux concentrations urinaires en polyphénols totaux déterminés par la méthode de Folin-Ciocalteu. La composition des aliments en polyphénols a été estimée via la base de données Phenol-Explorer. Les apports médians en polyphénols estimés à partir du FFQ et de l'EA sont, respectivement, de 2270.92 mg par jour et de 1203.63mg par jour. Les concentrations urinaires médianes en polyphénols sont de 10678.57 µg d'équivalent d'acide gallique par gramme de créatinine. Une association modérée mais significative a été observée entre les résultats du FFQ et les concentrations urinaires en polyphénols ($r=0.30$; $p=0.0319$). En conclusion, cette étude montre l'intérêt d'associer à la fois les données d'enquête alimentaire et celles de biomarqueurs nutritionnels pour estimer l'exposition aux polyphénols dans une population donnée.

POSTER #2 - SESSION 4

Polymeric nanocapsules prevent oxidation of core-loaded un-saturated fatty acids: evidence based on the effects of do-cosahexaenoic and neuroprostane acid on breast cancer cells

Thierry DURAND - IBMM UMR 5247-CNRS-UM-ENSCM

Jérôme Roy¹, Liliam Teixeira Oliveira^{1,2}, Camille Oger³, Jean-Marie Galano³, Valerie Bultel-Poncé³, Sylvain Richard¹, Andrea Grabe Guimaraes², José Mário Carneiro Vilela⁴, Margareth Spangler Andrade⁴, **Thierry Durand**⁵, Pierre Besson⁵, Vanessa Carla Furtado Mosqueira², Jean-Yves Le Guennec¹

¹: Inserm U1046, UMR CNRS 9214, Physiologie et Médecine Expérimentale du Cœur et des Muscles – PHYMEDEXP, Université de Montpellier, France

²: Laboratório de Desenvolvimento Galênico e Nanotecnologia - CiPharma, Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil

³: Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM), UMR 5247, CNRS, Université de Montpellier, ENSCM, France

⁴: Centro Tecnológico CETEC SENAI/FIEMG–Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

⁵: Inserm U1069, Nutrition, Croissance et Cancer, Université François-Rabelais de Tours, France

Nanocapsules as a delivery system are able to target drugs and other biologically sensitive molecules to specific cells or organs. However, the mechanism of improved activity of the nanoencapsulated molecules is far from being understood at the cellular and subcellular levels. Epidemiological studies suggest that dietary polyunsaturated fatty acids (PUFA) can reduce the morbidity and mortality from breast cancer. It has been suggested that the anti-proliferative properties of docosahexaenoic acid (DHA) are enhanced by a pro-oxidant agent. Thus, the effect of encapsulation of PUFA on breast cancer cell proliferation in different oxidative medium was evaluated in vitro. We compared the proliferation of the human breast cancer cell line MDA-MB-231 and of the non-cancer human mammary epithelial cell line MCF-10A. DHA possessed anti-proliferative properties that were prevented by alpha-tocopherol (antioxidant Vitamin E, VitE), and enhanced by pro-oxidant hydrogen peroxide, that confirms that DHA has to be oxidized to exert its antitumoral properties. We also evaluated the anti-proliferative effects of 4(RS)-4F4t-neuroprostane, a bioactive, non-enzymatic oxygenated metabolite of DHA known to play a major role in the prevention of cardiovascular diseases. Nanocapsules filled with DHA were less potent than non-encapsulated DHA while encapsulation of DHA with H₂O₂ maintained the inhibition of proliferation. In general the encapsulation reduces the anti-proliferative effects when the drug loaded in NC. Concerning the 4(RS)-4F4t-neuroprostane that is more hydrophilic and probably released slowly from NC in cell

medium, the NC slightly improves the anti-proliferative effect. These results suggest that the sensitivity of tumor cell lines to DHA involves oxidation metabolites even in cell culture conditions. They also indicate that neuroprostane is a metabolite participating in the cytotoxicity of DHA, but it is not the sole. This result also suggests that NC protects encapsulated drug for oxidation.

***Delftia acidovorans*, une bactérie qui rend l'eau antioxydante : des propriétés bénéfiques pour notre santé ?**

Josette BEHRA-MIELLET - Institut de recherche Charles Viollette - EA 7394

Tourret M. ⁽¹⁾, Dhulster P. ⁽¹⁾, Behra-Miellet J. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Univ.Lille, INRA, ISA, Univ.Artois, Univ.Littoral Côte d'Opale, EA 7394 – ICV-Institut Charles Viollette, F-59000 Lille, France

Après avoir mis en évidence le pouvoir antioxydant d'une eau de source de montagne, en sont isolées des bactéries responsables d'une activité anti-radical anion superoxyde. Une souche de *Delftia acidovorans* est identifiée. Essentielle pour la dégradation de la lignine, elle fait partie des populations bactériennes trouvées dans des eaux de boisson, par exemple minérales embouteillées. Son intérêt vient de ses propriétés symbiotiques envers les plantes et de ses capacités à détoxifier des sites pollués par des composés chimiques complexes qui vont des acides carboxyliques insaturés, aux acides aromatiques, stérols et polluants comme le tributylphosphate... Nous montrons ici le remarquable pouvoir antioxydant des métabolites qu'elle rejette dans l'eau, surtout visible envers peroxyde d'hydrogène et radical hydroxyle.

L'extrait bactérien « E » est constitué du surnageant obtenu par centrifugation pendant 1 h à 20000 x g d'une suspension en eau distillée de cette souche pure, préalablement agitée pendant 20 h à 4°C. Des dénombrements bactériens sont effectués, avant et après les 20 h d'extraction. Des modèles *in vitro* acellulaires permettent de produire et doser O₂ .-, H₂O₂ et HO. par spectrophotométrie, face à des concentrations croissantes de E. Après dosage des protéines de E, 500 µg sont dessalés pour une séparation en gels bidimensionnels natifs. Après leur coloration, les données des gels sont acquises par densitométrie, montrant des spots protéiques d'intérêt.

Les dénombrements prouvent la viabilité de la bactérie durant l'extraction en eau distillée. Une inhibition des 3 espèces réactives de l'oxygène est observée en fonction de la concentration en extrait bactérien. Elle est majeure sur H₂O₂ avec une concentration inhibitrice à 50% (CI50) de 46 µL d'extrait/mL et sur HO. (CI50 de 87 µL d'extrait/mL). Nous observons au sein des gels des spots intenses qui donneront lieu à une identification protéique ultérieure, à la recherche d'enzymes ou protéines de stress.

Conclusion : La bactérie rejette directement dans l'eau distillée des éléments antioxydants, comme elle le fait sûrement naturellement dans son environnement et pourrait présenter un intérêt dans la modulation du stress oxydant chez l'Homme.

L-ergothionéine: Etude de sécurité sur la fonction de Reproduction chez le rat

Jean-Claude YADAN - TETRAHEDRON

Jean Claude Yadan⁽¹⁾, *Pramila Singh*⁽²⁾, *François Spézia*⁽²⁾, *Dominique Papineau*⁽²⁾, *Caroline Sabadie*⁽²⁾, *Irene Erdelmeier*⁽¹⁾, *Marc Moutet*⁽¹⁾ and *Roy Forster*⁽²⁾

La L-ergothionéine (L-ET) est une bêtaïne naturelle dérivée de la L-histidine. D'origine fongique, elle est retrouvée dans le monde végétal et animal de façon ubiquitaire. Chez l'homme, qui est auxotrophe et ne peut l'obtenir qu'à travers son alimentation, elle est présente dans tous les organes (cerveau, foie, coeur, reins, poumons). De nombreux travaux ayant mis en évidence ses propriétés cyto-protectrices dans des conditions de stress oxydant, la L-ET est considérée comme "a physiological antioxydant" pour l'homme. Très récemment, il a été mis en évidence l'activation du facteur de transcription Nrf2 par la L-ET à très faible doses. En conséquence, la supplémentation en L-ergothionéine suscite un intérêt croissant pour la prévention des maladies liées à l'âge.

Nous avons évalué la toxicité potentielle de la L-ET sur la fonction de reproduction chez le rat Sprague-Dawley. La L-ET a été administrée à des doses particulièrement élevées en mélange alimentaire à des mâles F0 (67-615mg/kg/jour pendant 10 semaines avant la période d'accouplement et 3 semaines durant celle-ci) et à des femelles F0 (73-715mg/kg/jour pendant 13 semaines avant la période d'accouplement, durant l'accouplement et la gestation, et jusqu'au 5ème jour de lactation). L'exposition systémique augmente selon un effet dose, mais pas proportionnellement à la dose, suggérant une saturation du processus d'absorption. Aucun signe clinique de toxicité n'a été observé ainsi qu'aucun effet du traitement sur les performances d'accouplement et de reproduction ou sur les paramètres de la fertilité. Tous les animaux se sont accouplés normalement et les taux de gestation sont élevés aussi bien dans le groupe contrôle que dans les groupes traités. Aucun effet du traitement n'a été observé sur la durée de la gestation, sur le nombre de naissances ou sur l'index de viabilité, pas plus que sur les paramètres des portées (taille, signes cliniques, poids corporel ou sex ratio). En conclusion, la L-Ergothioneine a été parfaitement tolérée jusqu'aux doses très élevées ($\leq 614-715$ mg/kg/jour) et n'a présenté aucun effet secondaire sur les fonctions de la Reproduction chez le rat. Sur la base de l'étude toxicologique complète, le statut GRAS (USA) a été obtenu récemment et un dossier NOVEL FOOD a été déposé auprès de l'EFSA.

Approche de rupture du sepsis : Marqueur précoce et de traitement

Xavier FORCEVILLE - Sérénité-Forceville

X Forceville MD PhD eMBA; D Harari HEC HBS; V Cotereau PharmD

Le sepsis (sepsis sévère - choc septique) réaction à l'infection majeure, fréquent (3 cas/1000 hab. an, hors pandémie), mortel (mortalité en réanimation de 30% - 50% pour un coût de 30 à 50 k€ / pat.), (survivingsepsis.org, world-sepsis-day.org) induit un stress oxydant. 1ere cause de mortalité à l'hôpital, il consomme 6% du coût hospitalier US, soit 20 Mds\$. Il reste sans solution spécifique ni marqueur, (sauf le lactate trop tardif), ni médicament. D'autres agressions, exp. brulures, trauma, irradiations (bioterrorisme ou guerre) entraînent une réaction similaire.

L'approche de Sérénité-Forceville est née de la constatation inattendue d'un effondrement du sélénium plasmatique chez les patients en état de choc (Forceville, 1998) conduisant à un

rapprochement avec une école mondiale de biochimie travaillant depuis 50 ans sur les éléments trace et l'oxydation et à un 1er brevet thérapeutique de rupture.

Sur le plan diagnostique, la diminution précoce du sélénium plasmatique lors du sepsis a été retrouvée de manière constante chez les mammifères et les patients. Elle a été rattachée à une diminution de la sélénoprotéine-P chez les patients et la souris septiques (1er brevet 2001, enveloppe Soleau déposée pour un 2e brevet d'amélioration en attente de financement). Elle pourrait être un marqueur précoce du sepsis, indiquer l'instant optimal thérapeutique et être un composant du traitement.

En thérapeutique, sans tenir compte de l'action propre oxydante du sélénite (Forceville, 2013) de nombreux essais cliniques ont été conduits avec du sélénite comme fournisseur de sélénium, sans étude animale préalable, avec parfois des effets positifs en phase II chez les patients en état de choc. Nous avons conduit des essais animaux avec le CRSSA-IRBA, l'ULB de Bruxelles et de Berlin pour comprendre les mécanismes d'action de la sélénoprotéine-P et du sélénite et en déduire leur utilisation thérapeutique. En juin 2015, un essai sur un modèle de rat septique a été conduit à l'ENVA avec un résultat significatif sur le lactate avec seulement 3 rats dans le groupe traité (sélénoprotéine-P comme protecteur de l'endothélium et sélénite de sodium à visée oxydante anti-polynucléaires) conduisant au dépôt d'un 2e brevet thérapeutique (Cotereau).

Nous recherchons un financement ou un partenariat pour faire progresser cette solution de rupture de diagnostic précoce (théranostique) et de médicament spécifique du sepsis.

POSTER #20 - SESSION 5

Combination of ORAC and cell bioguidage to characterize antioxidant properties of fruit extracts. Exemple of dates from different varieties.

Jean-Louis CONNAT - Univ. de Bourgogne

Zahia Benmeddour^a, Stéphanie Delemasure^c, Patrick Dutartre^{bc}, Hayette Louaileche^a and Jean-Louis Connat^{bc}

^a : Université de Béjaia, Département des Sciences Alimentaires, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Laboratoire de Biochimie Appliquée. Route de Targa-Ouzemour 06000 Béjaia, Algérie

^b : Université de Bourgogne, Faculté de Médecine, U866, LPPCM, 7bd Jeanne d'Arc, 21000 Dijon, France

^c : COHIRO Biotechnology, 7bd Jeanne d'Arc, Faculté de Médecine et Pharmacie, Université de Bourgogne, 21000 Dijon, France

Oxygen Radical Absorbance capacity (ORAC) allows to evaluate the antioxidative properties of fluids. This biochemical assay is based on the measurement of the fluorescence decay of an internal marker protein added to the extract when it is artificially attacked by free radicals.

Higher ORAC number, the greater amount of antioxidant power in the substance being tested. During the past years, ORAC score of many foods, including drinks, vegetables and fruits, have been measured and registered in the USDA Database. Food with high ORAC score were thought to contain a lot of antioxidants, and thus beneficial for human health.

Recently however, although research has shown that consumption of fruits and vegetables rich in antioxidants can slow the oxidation process associated with aging, a polemic about the specific validity of the ORAC values of foods extracts emerged. We thus investigated the ORAC values of standardized acetonic extracts from date fruit extracts issued from 10 different cultivars, and we tested the different extracts on a human monocyte cell line stressed with oxygen peroxide to quantify their cytoprotective properties.

ORAC values of acetonic extracts from date ripe fruits belonging to 10 different cultivars, namely, Mech Degla, Deglet Ziane, Deglet Nour, Thouri, Sebt Mira, Ghazi, Degla Beida, Arechti, Halwa and Itima (provided by Tolga station, Biskra, Algeria) were measured. We observed a great disparity between the different varieties. In Trolox equivalent (TE) they range from 791 $\mu\text{mol TE}/100\text{g}$ of fresh weight in the Deglet Nour variety to 2802 $\mu\text{mol TE}/100\text{g}$ in the Ghazi one. ORAC values were ordered

as follow: Deglet Nour = Deglet Ziane = Arechti = Itima = Thouri < Degla Beida < Sebt Mira = Mech Degla = Halwa < Ghazi.

We tested the extracts in a human cell assay. Briefly, cells were stressed with hydrogen peroxide concentration inducing 50% cell death. When the optimal concentration was determined, cells were or not pretreated with date extracts for 24 hours before the oxidative stress. Viability and metabolic activity of the cells were then determined 24 hours later and compared to non treated cells. Two different concentrations of date extracts were used to assess a possible dose effect. Although certain extracts presented a high ORAC value, they did not rescue any cell viability, whatever the concentration used. At the opposite, some extracts with low ORAC values induced a significant rescue of the cell viability.

Our results point out the necessity to combine human cell bioassays to ORAC studies to evaluate the potential usefulness of fruit extracts as anti-oxidant health products before investigating in further expensive clinical studies.

Mots clés: Bioguidage, cellules humaines, stress oxydatif, antioxydants, extraits de fruits, dattes

POSTER #23 - SESSION 5

Ros production and mitochondrial damage

Annie BORGNE-SANCHEZ - MITOLOGICS

Nelly BURON, Mathieu PORCEDDU, Claire PERTUISET AND Annie BORGNE-SANCHEZ

The mitochondrion is deeply involved in the production of reactive oxygen species (ROS) through electron leak that occur in the respiratory chain. Superoxide anions (O₂⁻) are mainly produced at the level of the mitochondrial respiratory chain (MRC) complexes I and III, and by some enzymes involved in the fatty acid oxidation pathway (ETF/ETF-QO). Measurement of mitochondrial ROS is a useful approach to evaluate the consequences of MRC inhibition, electron leak, complex I dysfunction and stimulation of some oxidative pathways induced by chemicals or natural products. These parameters measured on isolated mitochondria through MiToxView® platform allow identification of direct mitochondrial impairment with subsequent toxicity on skin, blood or organs.

On the other hand the mitochondrion is itself a target of ROS (vicious circle or cellular ROS) which may lead to irreversible damage of mitochondrial DNA or mitochondrial membrane lipids and proteins, resulting in mitochondrial dysfunction and ultimately cell death. For example, permeability transition pore (mPTP) susceptibility to oxidative stress is observed in various pathological cases such as aging, neuronal injury, cardiac reperfusion injury... The MitoXpert® platform includes screening assays on isolated mitochondria from different sources to identify mitochondrial protective molecules against oxidative stress induced-mPTP opening.

In conclusion, simultaneous assessment of mitochondrial integrity, function and ROS production on isolated mitochondria is a valuable toolbox to identify the risk of compound-induced liability in human, in particular regarding organ toxicity. Such approach can also be used to identify antioxidant properties of chemicals or natural compounds in order to preserve mitochondrial integrity and cell life.

Activation des défenses endogènes contre le stress oxydant

Khadidja ROMARI - METABOLIUM

Pour se protéger du déséquilibre oxydatif et donc des effets délétères de ces radicaux libres en excès, l'organisme dispose d'un ensemble complexe de défenses antioxydantes. On distingue deux sources d'antioxydants : l'une est apportée par l'alimentation riche en vitamines C, E, caroténoïdes, ou glutathion. L'autre système de défense est endogène et fait intervenir des enzymes endogènes (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase). En effet, chaque organisme vivant est capable de produire ses propres antioxydants, à la demande. Nos cellules ont la capacité de synthétiser des enzymes antioxydantes lorsque le besoin s'en fait sentir. Un taux élevé de radicaux libres active automatiquement le facteur de transcription Nrf2, dont le rôle principal est « d'ouvrir la porte » à la production d'antioxydants plus performants naturellement fabriqués par l'organisme et d'enzymes de détoxification.

Les avancées récentes sur le rôle important des facteurs de transcription type Nrf2 dans l'activation des défenses enzymatiques endogènes bouleversent le concept de prise d'antioxydants exogènes pour lutter contre le stress oxydant. En effet, les antioxydants exogènes comme vitamine C, vitamine E etc. piègent tous les radicaux libres sans tenir compte du rôle physiologique de certains d'entre eux. Ainsi, l'activation du facteur de transcription Nrf2 devient une cible privilégiée pour moduler le stress oxydant.

METABOLIUM a développé un procédé permettant d'enrichir les microalgues, d'une part, en sélénium organique sous forme de sélénométhionine à partir d'une molécule originale qui est le HMSeBA®. Et d'autre part, en différents activateurs du facteur de transcription NRF2 permettant ainsi le déclenchement des enzymes antioxydantes endogènes.

Ce procédé a été testé sur différentes espèces de microalgues et une preuve de concept a été établie sur l'équin.

Effets cytoprotecteurs de la Berbérine vis-à-vis du conservateur chlorure de benzalkonium

France MASSICOT - Faculté Pharmacie Paris

France Massicot, Sarah Braham, Patrice Rat

Les ammoniums quaternaires sont des agents tensioactifs utilisés comme conservateurs. Le plus utilisé est le Chlorure de Benzalkonium (BAC) qui possède cependant de nombreux effets indésirables. La Berbérine, alcaloïde végétal très utilisé en médecine traditionnelle, a un spectre pharmacologique très large et surtout des propriétés anti-inflammatoires.

Pour cela, nous avons étudié l'impact d'un traitement avec le BAC 0,01% pendant 30 min sur des monocytes U937 et des macrophages humains pré-incubés ou non avec la Berbérine à des concentrations comprises entre 50 et 500 µmol/L.

Nous avons tout d'abord démontré que le BAC induit une mort cellulaire par apoptose, en induisant une activation des récepteurs P2X7 et des canaux pannexine-1 ainsi que la condensation de la

chromatine. Le BAC induit aussi un stress oxydant qui se manifeste par une production d'espèces réactives de l'oxygène et par une altération de l'activité mitochondriale. Ces effets semblent être plus importants et plus précoces dans les macrophages que dans les monocytes U937.

Notre étude montre aussi que la Berbérine est dépourvue de toxicité, et qu'elle inhibe l'activation des récepteurs P2X7 et des canaux pannexine-1 induites par le BAC. Elle a donc un effet anti-apoptotique et de régulation des mécanismes de mort cellulaire induits par le BAC. On a vérifié également son effet anti-inflammatoire qui se manifeste par une inhibition de la production d'IL-1 et d'IL-6 comparativement au BAC seul.

Parcours des intervenants et des membres des comités

Catherine BENNETAU-PELISSERO

Professeur en Sciences Animales et Nutrition Santé Humaine.

Après un doctorat en Biologie Marine puis un doctorat en Endocrinologie de la Reproduction, obtenus en 1988 et 1990 à l'Université de Bordeaux elle a réalisé un stage post-doctoral à l'Université Brunel d'Uxbridge près de Londres sur les Perturbateurs Endocriniens estrogéniques. Elle a rejoint Bordeaux Sciences Agro en 1993 comme enseignant-chercheur. Elle est titulaire d'une HDR depuis 1998 et Professeure depuis 2002. Elle travaille avec l'Université de Bordeaux au sein d'une Mention de Master Biologie Agrosociétés depuis 2016.

Son activité de recherche a débuté par l'étude de la reproduction de l'esturgeon Sibérien. Ces travaux ont participé à l'émergence de la filière caviar d'Aquitaine. Elle a découvert sur l'esturgeon les effets estrogéniques des phyto-estrogènes de soja. Elle a développé un test de screening des xénoestrogènes, retenu par l'OCDE pour tester les estrogènes et pro-estrogènes de l'environnement.

Depuis les années 2000 elle a développé ses recherches chez l'homme en allant de la synthèse organique des biomolécules jusqu'aux études cliniques, en passant par des tests in vitro et chez l'animal modèle. Après avoir examiné les effets de ces molécules sur l'ostéoporose, le cancer du sein, les bouffées de chaleurs, elle travaille aujourd'hui sur leur prévention du déclin cognitif lié à l'âge.

Elle est expert auprès des agences sanitaires Françaises et Européennes sur les phyto-estrogènes.

Elle propose aujourd'hui un nouveau parcours de master sur les compléments alimentaires de qualité avec l'Université de Bordeaux. Ce parcours : Plantes à Valeur Santé et Biomolécules d'Intérêt propose 3 modules de **formation à distance** ouverts aux professionnels de santé et aux industriels.

Ces trois modules complémentaires :

- Agronomie des Plantes à Valeur Santé
 - Compléments alimentaires : Sécurité, Efficacité, Innovation
 - Compléments Alimentaires : Approches Physiologiques et Médicales
- permettent d'obtenir des Diplômes d'Université (DU).

Julien BENSALÉM

Dr Bensalem is Innovation Project Manager at Activ'Inside. This French company develops and commercializes innovative botanical active ingredients and formulations for nutrition and well-being markets. Dr Bensalem has realised his PhD at the interface between Nutrition and Neurosciences on the effect of polyphenols on the age-related cognitive decline. His field of expertise range from in vitro/in vivo studies to clinical trials. He is also the manager of different projects aiming to assess the effectiveness of innovative actives on specific health targets.

Recent publications:

- Bensalem J, Servant L, Alfos S, Gaudout D, Layé S, Pallet V and Lafenetre P (2016) Dietary Polyphenol Supplementation Prevents Alterations of Spatial Navigation in Middle-Aged Mice. *Front. Behav. Neurosci.* 10:9. doi: 10.3389/fnbeh.2016.00009
- Bensalem J, Dal-Pan A, Gillard E, Calon F, Pallet V (2016) Protective effects of berry polyphenols against age-related cognitive impairment. *Nutrition and Aging.* 3:2-4. doi: 10.3233/NUA-150051

Inès BIRLOUEZ

Ingénieur agronome et docteur en Biochimie, IB a réalisé une carrière d'enseignant chercheur à AgroParisTech/INRA, centrée sur l'étude et la caractérisation de la qualité nutritionnelle et santé des aliments. Elle a en particulier étudié la vitamine C, tant sous son angle nutritionnel avec la détermination des apports nutritionnels conseillés pour la population française (2001), que sous son rôle anti- et pro-oxydant in vivo et dans les aliments. Elle a également mené des recherches sur la réaction de Maillard in vivo et dans l'aliment et a notamment mis en évidence la biodisponibilité de certains composés pro-inflammatoire et pro-oxydants in vivo.

Clarence CHARNAY

Dr Clarence CHARNAY got PhD in 1999 from the University of Montpellier, France in Colloid Chemistry. After a post doctoral position at the Centre de Recherche Paul Pascal in Bordeaux (CRPP) and in the laboratory for Nanoengineered Photonics and Plasmonics managed by Professor Naomi Halas at Rice University, Houston USA, he joined the Institut Charles Gerhardt de Montpellier (ICGM) in 2002 as assistant professor. Since then, his current research interests are focused on advanced nanostructured materials for targeted applications in biology and catalysis, formulation and interfacial control of colloidal systems for morphological and textural tuning of porous particles, on the synthesis of mesoporous nanoparticles with in -

situ pore insertion of molecules or metallic nanoparticles based on a strategy related to micellar solubilization.

Clarence Charnay has co-authored 45 articles in international peer-reviewed journals and 1 patent.

Patrice CHIAP

Pharmacien, Maître et Docteur en Sciences Pharmaceutiques (Université de Liège, Belgique). Chercheur post-doctoral durant un an à la Ludwig-Maximilians University of Munich (Germany), University Hospital Grosshadern, Institute of Clinical Chemistry.

Directeur de l'installation d'essai BPL d'Advanced Technology Corporation (A.T.C.), depuis 2005. A.T.C. est un prestataire de services en pharmacologie préclinique et clinique pour l'industrie pharmaceutique et celle des compléments alimentaires. Directeur d'étude et Responsable Principal des essais dans l'installation d'essai BLP d'A.T.C., depuis 2006. « Chief Science Officer » au sein de l'unité préclinique et analytique d'A.T.C., depuis 2015. Scientifique R&D et Production au CHU de Liège, depuis 2015.

Directeur Général d'A.T.C. et responsable de son unité préclinique et analytique de 2005 à 2015. Attaché hospitalier scientifique au CHU de Liège de 2005 à 2014.

Chargé de cours adjoint à l'Université de Liège, depuis 2005. Professeur invité de Chimie Analytique à la Haute Ecole de la Ville de Liège, Institut Supérieur d'Enseignement Technologique, depuis 2005. Membre correspondant de la Commission Belge de Pharmacopée : sous-commission de Chimie Pharmaceutique, depuis 2004. Chercheur, puis Assistant à l'Université de Liège (Service d'Analyse des Médicaments), de 1993 à 2005.

Auteur, dernier auteur et co-auteur de 101 articles (F.I. global : 240,994; h-index : 28), 3 chapitres de livre, 22 communications courtes (F.I. global : 4,13) et 194 résumés de communications pour des présentations orales (16 conférences sur invitation) et des posters.

Spécialiste en : chromatographie liquide, préparation d'échantillons biologiques, validation de méthodes (bio)analytiques, bioanalyse, contrôle qualité, chimiométrie et élucidation de la structure chimique de métabolites, d'impuretés et de produits de dégradation.

Josiane CILLARD

Josiane Cillard est Professeur émérite à l'Université de Rennes1. Elle a enseigné la Biologie Cellulaire et Moléculaire ainsi que la Biologie Radicalaire à la Faculté de Pharmacie de Rennes. Elle est Pharmacien et Docteur Es Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Rennes1. Elle est Docteur Honoris Causa de l'Université de Buenos Aires. Elle est actuellement « President Elect » de la SFRR Europe (Society for Free Radical Research) et assurera la Présidence en 2017 et 2018.

Ses activités de recherche portent sur la modulation du stress oxydant par les antioxydants et l'exercice physique. Elle a montré très tôt (1976-1981) que l' α tocophérol (vitamine E) à fortes concentrations pouvait avoir un effet prooxydant qui est supprimé par la vitamine C.

Dès 1986 elle met en évidence que les flavonoïdes sont de bons piègeurs des radicaux hydroxyle et peroxy et qu'ils protègent les cellules de la toxicité du fer grâce à leur capacité à former des complexes avec le fer « libre » intracellulaire. Elle montre que le flavonoïde myricétine induit les enzymes de réparation de l'ADN et réduit les oxydations des bases de l'ADN. Un autre axe de recherche du Dr Cillard est l'étude du rôle protecteur du NO dans la toxicité du fer et de l'alcool. Actuellement le Dr Cillard poursuit ses recherches sur l'adaptation au stress oxydant par l'exercice.

Olivier DANGLES

Professeur des Universités (classe exceptionnelle) Section CNU 32 (chimie organique, minérale, industrielle)

Principales responsabilités administratives et de recherche - Directeur-adjoint de l'Unité Mixte de Recherche 408 'Sécurité et Qualité des Produits d'Origine Végétale' associant l'Université d'Avignon et l'INRA (depuis 2004) Sites web: <http://www6.paca.inra.fr/sqpv> <http://www.univ-avignon.fr/fr/recherche/laboratoires.html> - Directeur de l'Ecole Doctorale Agrosociétés & Sciences de l'Université d'Avignon (depuis 2012) - Responsable de l'Equipe Chimie des Antioxydants de l'UMR408 (2000-2014).

Parcours dans l'enseignement supérieur et titres universitaires: - Octobre 1981 - Juin 1985: Ecole Normale Supérieure de Cachan - Juin 1984: Agrégation de sciences physiques, option chimie - Juin 1989: Thèse de chimie organique (Université Paris-Sud, Orsay) - Octobre 1993: Habilitation à Diriger des Recherches (Université Louis Pasteur, Strasbourg)

Emplois et expériences de recherche antérieures : - Octobre 1989 - Août 1992: professeur agrégé (PRAG) à l'Université Louis Pasteur (Strasbourg) - Septembre 1992 - Août 1995: chargé de recherche détaché au CNRS (Université de Strasbourg) - Septembre 1995 - Août 2000: professeur à l'Université Claude Bernard-Lyon I

Thématiques de recherche : propriétés physico-chimiques des antioxydants d'origine végétale, (principalement, polyphénols et caroténoïdes), en relation avec leurs propriétés dans l'aliment et au sein de l'organisme humain: synthèse chimique d'antioxydants et de leurs métabolites chez l'humain, étude des propriétés antioxydantes (notamment au travers de modèles dotés de signification nutritionnelle et mimant le tractus digestif), étude des interactions des antioxydants avec les protéines, les ions métalliques et les lipides, étude des mécanismes d'expression des couleurs naturelles par les anthocyanes.

Distinction : Prix scientifique du Groupe Polyphénols, décerné à l'occasion de la 27e Conférence Internationale sur les

Polyphénols (ICP), Nagoya, Japon, 2-6 Septembre 2014. Production scientifique: environ 90 articles, pour l'essentiel parus dans des revues du 1er quartile (catégories: chimie appliquée, chimie multidisciplinaire, chimie organique, biochimie & biologie moléculaire).

Production scientifique: environ 90 articles, pour l'essentiel parus dans des revues du 1er quartile (catégories: chimie appliquée, chimie multidisciplinaire, chimie organique, biochimie & biologie moléculaire).

Pierre DILDA

Dr Pierre Dilda is currently Director of Research at Biophytis. He is a research scientist in the fields of pharmacology and cell biology. He completed his undergraduate degree, majoring in Physiology & Physiopathology (University Paris V, France), in 1991. After receiving his PhD in pharmacology in 1994 (University Paris V, France), he moved to the Atomic Energy Centre (CEA, France) then was recruited in the pharmaceutical industry (Mayoly Spindler Laboratories, France) where he worked for 6 years as project leader then junior group leader.

Dr Dilda joined Prof. Hogg's group at the Lowy Cancer Research Centre (Sydney, Australia) in 2002 where is specialized in organo-arsenical anti-cancer compounds and became head of the Tumour Metabolism Group. He characterized at sub-cellular and molecular levels the mechanism of action of metal-based anticancer drugs and focused his investigations on mitochondria and oxidative stress-induced cell death.

Dr Dilda has demonstrated his success working on basic research projects developable into clinical research. He contributed significantly to the transformation of two lead compounds he co-invented into drugs currently in clinical trial. His research was notably published in the top 3 cancer biology journals (Cancer Cell, the Journal of the National Cancer Institute, Cancer Research) and commented in Nature Reviews Cancer and Science-Business eXchange. This work was supported by the Australian federal government (NHMRC), the Cancer Institute NSW, the Cancer Council NSW and the Australian Academy of Science. He has received to date AU\$2.66m in competitive grant funding as chief investigator.

Dr Dilda serves as External Assessor for the National Health and Medical Research Council (NHMRC) and expert Assessor for the Australian Research Council (ARC), External Expert Assessor for the Medical Research Council (MRC, UK). He was review editor at Frontiers in Pharmacology (Experimental Pharmacology and Drug Discovery) and guest editor at Pharmaceuticals (Mitochondrial targeted-based Drug Discovery).

Thierry DURAND

Thierry Durand studied chemistry at University of Paris VI, and then moved to Montpellier and received his PhD degree at University of Montpellier I in 1990. After a postdoctoral training at Florida Institute of Technology in Melbourne, USA, with Joshua Rokach, he became Chargé de Recherche CNRS at the University of Montpellier I in 1991. He finished his Habilitation in 1996 and became Directeur de Recherche CNRS in 2002. He is a group leader at the Institute of Biomolécules Max Mousseron. His research interests include the total synthesis of oxygenated cyclic and non cyclic metabolites of polyunsaturated fatty acids, mainly leukotrienes, iso-, phyto- and neuroprostanes, as well as dihydroxylated PUFAs and more recently lipophenols and the understanding of the role of such bioactive lipids and lipophenols by developing collaborations with chemists, biochemists, biologists and clinicians over the world.

Pascale FANÇA-BERTHON

Nutrition & Health Food engineer, Pascale obtained her Ph.D. in Physiology and Nutrition in 2009. She was working on intestinal microbiota development and host/microbiota interactions during neonatal life and their health consequences in adulthood.

After 4 years as a R&D manager and Scientific Director at Olygose, producing soluble fibers of natural origin, Pascale joined Naturex as a scientific coordinator in 2013. Working at the Innovative Platform, Nutrition & Health department, she is responsible for the implementation and coordination of global research program in order to develop and investigate an extensive portfolio of botanical extracts for food, nutraceutical, pharmaceutical industries in relation to their health benefits. Her main responsibilities include design and monitoring protocols and preclinical and clinical research, writing literature reports and scientific articles, support the technical development of plant extracts to expand the portfolio of products, scientific evaluation of companies in order to make mergers and acquisitions, preparation of products registration and health claims application to health or food authorities, public and private collaborations, European project partner representative (FP7 SATIN, COST Positive action)...

Bertrand FRIGUET**Professeur (PRCE) à l'Université Pierre et Marie Curie – Sorbonne Universités.**

Parcours : Ecole Normale Supérieure de Cachan de 1978 à 1983 puis Thèse de 3ème cycle (1984) et thèse d'Université (1987); Habilitation à diriger des Recherches (1991).

Enseignant-chercheur depuis 1985 et professeur depuis 1998 à l'Université Paris 7 – Denis Diderot puis à l'Université Pierre et Marie Curie depuis 2007.

Chercheur associé dans le laboratoire du Dr Earl Stadtman aux NIH, Bethesda, USA en 1993 et 1994; Membre junior de l'Institut Universitaire de France de 1995 à 2000.

Directeur du laboratoire de "Biologie et biochimie cellulaire du vieillissement" de l'Université Paris 7 – Denis Diderot de 1997 à 2008. Directeur de l'équipe "Biologie cellulaire du vieillissement" et de l'UR4 – UPMC de 2009 à 2013. Co-responsable de la spécialité Biologie du vieillissement et de la longévité du Master Biologie Intégrative de l'UPMC depuis 2007.

Depuis 2014, co-responsable de l'équipe " Vieillesse cellulaire intégrée et inflammation" et directeur de l'Unité mixte de recherche UPMC CNRS 8256 "Adaptation biologique et vieillissement" (B2A) et de l'ERL INSERM U1164 : <http://www.ibps.upmc.fr/fr/Recherche/umr-8256>

Directeur (ou co-directeur) de treize doctorants depuis 1995 (dont deux en cours). Coordinateur puis partenaire de plusieurs projets européens PCRD 5, 6 et 7.

142 publications référencées dans des journaux internationaux; répertorié parmi les scientifiques les plus cités (Biology and Biochemistry) avec un total de 7803 citations et un h-index de 49 (Web of Science) au 01/03/2016.

Communications orales invitées: 91 - Brevets: 5.

Co-fondateur et conseiller scientifique de la start-up OxiProteomics SAS : <http://www.oxiproteomics.fr/>

Manuel GEA

Manuel Gea has a long experience in innovation and business. Is Co-founder & C.E.O & VP R&D Information Systems Bio-Modeling Systems, President of the Supervisory board of Pherecydes Pharma and founding-Administrator of the computing firm Formitel.

Previously to his current positions, Manuel Gea served as CEO of Hemispherx Biopharma Europe, McKinsey executive, creator of Practice Pharma services in France, division Managing Director with Boehringer-Ingelheim France, international business manager Colgate-Palmolive Company (US), and product manager and Industrial/logistic manager Colgate-Palmolive France,

Manuel Gea's main domain of interest is focused on how to create and sustain the best environment to generate and develop disruptive innovations in the field of life sciences. His professional and associative live are supporting and implementing his vision.

For this objective, Manuel Gea is fully involved in professional associations and organizations to explain and implement his vision. He is founder and President of Centrale-Santé; co-founder and Vice President of the Biotech Committee of the Pharma industry association in France (Leem); member of the R&D committee and executive board of Medicen Paris-Region; the World class biocluster of Paris region; vice-president AdebioTech; co-founder and committee member of Paris Biotech (leading biotech incubator). Member of BiO US; co-leader of the Prospective group of the MEDEF (French Business Confederation) life sciences and healthcare committee.

Because any vision needs proof of concept to be valid, a group of scientist, met inside Centrale-Santé Think Tank, created in 2004 Bio-Modeling Systems, the first company applying their disruptive innovation principles. Today their company, a leading integrative systems biology company that delivers is recognized as a successful pioneer in terms of research and business model and has already created disruptive innovative spin-offs from his research.

For more information: www.bmsystems.net / www.centrale-sante.net.

Pierre-André GERAERT**Director Innovation Marketing**

Currently in charge of Innovation and Scientific Marketing of New Products for Adisseo. Graduated Agronomist in 1983, he then performed his PhD between INRA in France and the Roslin Centre in Scotland, UK. He was a research scientist in energy metabolism at INRA working on the regulation of energy expenditure focusing on diet-induced thermogenesis and adaptation to hot climates. In 1996, he joined Rhone-Poulenc Animal Nutrition to manage the research and technical support to poultry nutrition. The company became Adisseo in 2002 and he was promoted R&D Nutrition Director, responsible of technical support, research development and particularly innovation programs for all species and all products. Adisseo is a Bluestar Company from China since 2006. From 2010, Pierre-André is in charge of enlarging the R&D scope of the company, looking at innovation strategies and develop the scientific marketing of new products. He particularly developed the new form of organic selenium: hydroxy-selenomethionine, a source of functional selenium, enhancing the storage of selenium as selenomethionine and increasing the synthesis of selenocysteine, key component of selenoproteins involved in anti-oxidant mechanisms.

He has also been the President of the French branch of the WPSA (World's Poultry Science Association) for 12 years, and member of various scientific associations.

Olivier JOUBERT

Après une thèse de doctorat d'université en bactériologie médicale effectuée à l'Université de Strasbourg, le Dr Olivier Joubert a développé au CNRS de Nice Sophia Antipolis et au CEA Saclay des outils pour mieux comprendre les réponses cellulaires aux toxiques. Recruté en 2009 comme maître de conférences en toxicologie et sécurité sanitaire à l'Université de Lorraine, il développe sa thématique de recherche au sein de l'équipe « Cible thérapeutique et expertise préclinique du médicament » et passé son Habilitation à Diriger les Recherches en 2015. Plus précisément, il s'intéresse à l'identification de marqueurs géniques d'exposition et d'effets aux nanoparticules d'origine industrielle ou vectrices de médicament. Pour cela, il a notamment mis en place une plate-forme d'analyse transcriptomique par microarray dédiée à l'étude des interactions nanoparticules / cellules en culture ou animal entier.

Christelle KIENY

Après avoir débuté sa/ma carrière au sein des Laboratoires Servier en tant que cadre de Pharmacologie dans le Département Maladies Endocrino-métaboliques où je mettais en place des tests de screening de molécules à visée antidiabétique, Christelle a/ j'ai rejoint, en 2004, la société Pierre Fabre Dermo-cosmétique pour travailler au sein de la Direction Médicale des Laboratoires dermatologiques Avène. Elle avait/j'avais pour objectif de promouvoir les résultats des études fondamentales et cliniques liés aux différents produits de la Marque. Puis, en 2011, elle a /j'ai évolué vers un poste d'Attachée de Direction en Recherche et Développement, ce qui lui a / m'a donné une vision globale de la conception et du développement des produits cosmétiques ainsi qu'une approche des matières premières controversées entrant dans la composition des produits.

Danielle LANDO

Danielle Lando est titulaire d'un doctorat d'état obtenu à l'Institut Pasteur pour la recherche en virologie. Elle a effectué sa carrière dans l'industrie pharmaceutique où elle a exercé des fonctions de chercheur en pharmacologie cellulaire et moléculaire avant de prendre la responsabilité des biotechnologies au sein de Roussel Uclaf devenu Aventis. Elle a œuvré pour des rapprochements entre son entreprise et le secteur académique en soutenant des projets collaboratifs. Elle a été membre nommé au Comité National du CNRS de 1995 à 2000.

Depuis 2001, elle exerce des activités scientifiques bénévoles au sein du comité Adebitech et est actuellement Vice-présidente de Adebitech.

Dalila LAOUDJ-CHENIVESSE

Since September 2013: Permanent position, Professor (Montpellier University, Medicine, Department of Physiology). Head of the group "FSHD" INSERM U1046-UMR CNRS 9214, Montpellier Hospital (Montpellier, France). ***Oxidative stress in FSHD: Characterisation and potential treatments***

2006-2013: Permanent position, Associate professor (Montpellier 1 University, Medicine, Department of Physiology) Head of the group "Faciocapulohumoral muscular dystrophy (FSHD)" in the INSERM team "Muscle dysfunction in acquired and inherited skeletal muscle disorders" within the Unit 1046 of INSERM, Montpellier Hospital (Montpellier, France). Accreditation (diploma) to supervise research. Montpellier University (December, 2009). ***Involvement of oxidative stress in the pathophysiology FSHD***

Benoît LEMAIRE

Benoit Lemaire has spent over 25 years in the development of extraction and purification of innovative plant extracts and in the scientific & marketing support of active ingredients.

In the 90s, he is in charge of the business development at Archimex a Private R&D center on natural extracts and purification processes.

In 2002, he joined Berkem the French polyphenols specialist as Business & Marketing Director. He created the division "Innovative Active" and developed the market of active ingredients supported by clinical studies (Svetol®, Cyracos®, Powergrape® and Lifenol®).

In 2008, Naturex bought the division "Innovative Active" and Benoit Lemaire joined the Naturex's board as VP for the active ingredients business. He was particularly in charge of the Nat'Life division for global markets.

In 2010, Benoit Lemaire created Activ'Inside, specialized in natural extraction and developing premium high quality active ingredients like SkinAx² & Memophenol.

In addition of Activ'Inside and since the end of 2011, Benoit Lemaire joined the world's leading producer of vegetal SOD, Bionov as Business & Marketing Director.

Irène MARGARITIS

Irène Margaritis, Professeur des Universités, est chef de l'Unité d'évaluation des risques nutritionnels à l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) depuis 2006. Auteure de publications internationales, ainsi que d'ouvrages destinés aux scientifiques, praticiens et étudiants, dans les domaines de la

physiologie de l'exercice et de la nutrition humaine, ses travaux ont été initialement centrés sur le stress oxydant induit par l'exercice et les réponses adaptatives des systèmes antioxydants modulés par les apports alimentaires et l'activité physique. Experte du Comité d'Experts Spécialisés en nutrition humaine de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) de 2000 à 2006, puis de groupes d'experts à l'Autorité européenne de sécurité sanitaire des aliments (Efsa), elle a dirigé la Faculté des Sciences du Sport de l'Université Nice Sophia-Antipolis de 2000 à 2006 avant de prendre ses fonctions actuelles.

Laurent MARROT

L'OREAL Senior Research Associate Responsable Pôle de Recherche sur l'homéostasie redox cutanée Département des Recherches Biologiques et Cliniques L'OREAL Recherche Avancée/L'OREAL R&I

Ingénieur Biochimiste de l'INSA Lyon, Docteur en Biophysique Moléculaire de l'Université d'Orléans. Chez L'Oréal depuis 26 ans. Chercheur puis responsable d'une équipe de recherche.

Expertise Scientifique - 34 articles dans des journaux à comités de lecture dans les domaines suivants :

- **Photobiologie** : Impacts moléculaires des UV solaires et des UVA dans les cellules humaines cutanées et dans les modèles de peaux reconstruites. Travaux sur la phototoxicité chimique dans le cadre d'un programme européen BioMed.
Publications dans *European Journal of Dermatology* (1998); *Photochemistry Photobiology* (2000, 2002); *British Journal of Dermatology* (2004), *Journal of Investigative Dermatology* (2003)...
- **Pigmentation cutanée**: Mélanogénèse et stress oxydant dans les mélanocytes humains. Publications dans *Photochemistry Photobiology* (2005, 2007), *Journal of Investigative Dermatology* (2014)
- **Stress oxydatif dans la peau**: Rôle de Nrf2 comme contrôle central des antioxydants cutanés. Caractérisation des effets de sa modulation par des composés naturels tels que le resvératrol. Publications dans *Pigment Cell and Melanoma Research* (2008), *Journal of Investigative Dermatology* (2010), *Free Radical Biology and Medicine* (2015)

Joël PINCEMAIL

Chimiste de formation, Joël Pincemail est Docteur en Sciences Biomédicales de l'Université de Liège en Belgique. Actuellement, il travaille comme Maître de Recherche au CHU de Liège sous la houlette du Professeur Jean – Olivier Defraigne, chef du Service de Chirurgie Cardiovasculaire au CHU de Liège. Depuis près de 30 ans, ses recherches se sont focalisées sur le rôle du stress oxydant et des antioxydants, et plus particulièrement des polyphénols, en clinique humaine avec à la clé la publication de plus de deux cents articles dans des revues scientifiques nationales et internationales. Parmi ses nombreux travaux, citons l'étude ELAN (Etude Liégeoise sur les Antioxydants) qui a permis de faire la cartographie unique du statut de stress oxydant de près de 900 personnes vivant en région liégeoise. Depuis peu, Joël Pincemail est le responsable scientifique de la plate - forme hospitalo - universitaire « Nutrition Antioxydante et Santé » (www.nas.liege.be) au CHU de Liège qui regroupe une dizaine de laboratoires différents travaillant dans le domaine du stress oxydant. Une des missions de cette plate - forme est de répondre aux besoins des industriels de l'agro-alimentaire, des fabricants de compléments alimentaires et des industries pharmaceutique et cosmétique qui souhaitent promouvoir la valorisation de leurs produits à caractère antioxydant. Joël Pincemail s'occupe également de la gestion d'antiO2Xinfo dont le but est d'informer à l'aide d'exposés didactiques tous les professionnels de la santé mais aussi le grand public sur l'intérêt des antioxydants contenus dans diverses matrices alimentaires en matière de santé humaine. Enfin il est aussi l'auteur du livre "Stress oxydant et antioxydants. Revue critique des processus d'action des antioxydants" paru en 2014 chez Testezéditions et co - auteur du livre "Les secrets de la cuisine antioxydante" paru en 2007 aux éditions Blouard. Adresse email : J.Pincemail@chu.ulg.ac.be

Alexis RANNOU

Ingénieur Agricole Lasalle Beauvais 1991, arrive chez ARD en R&D en tant qu'ingénieur d'études sur l'extraction et purification de sucres non digestibles par l'homme (Acide galacturonique, arabinose etc...) pour les valoriser dans le domaine des tension-actifs.

En 1995 prend en charge le pilote industriel ARD et développe des technologies d'extraction et de purification puis un business de sous traitances.

En 1997 rejoint la société Soliance en tant que directeur technique où il gère et développe l'outil et l'organisation industrielle. Gère l'ADV et l'animation commerciale auprès des distributeurs.

Devient Directeur Général Adjoint en Charge de l'industriel en 2000 Mise en place d'investissements en 2004 (2 M€) pour tripler la capacité de production. Développe des sous traitances industrielles. Participe aux acquisitions des sociétés Laboratoire Bomann (2000) Acorane – Somaig (2004) puis Naturactiva (2005).

Gère le site de l'île grande de 2005 à 2009 et supervise l'équipe biotech marine.

En 2007 met en place une équipe innovation multidisciplinaire et devient DGA en charge de l'innovation et key account l'Oréal. Impulse une stratégie de différenciation sur les produits historique de Soliance (HA et DHA) tout en développant une nouvelle gamme d'actifs. Développe un réseau d'innovation académique et technique depuis 2008 pour renforcer l'image scientifique de Soliance.

Suite au rachat de Soliance par Givaudan devient site Manager et directeur des opérations ACI et process développement sur Pomacle et supervise un investissement de 10 M€ sur le site de Pomacle.

Avec l'acquisition d'Induchem vient d'être nommé Directeur des opérations et Process R&D Active Cosmetic Ingredient

Givaudan pour les sites de Pomacle (F) et de Volkestwil (CH).

Patrice RAT

Khadidja ROMARI

Khadidja ROMARI, Docteur en Génie des Procédés et Biologie Moléculaire de l'Université Montpellier II, a un parcours académique et industriel qui l'a conduit successivement à l'Institut Pasteur, au CNRS à Roscoff et à Bigelow Laboratory for Ocean Sciences aux USA. Khadidja a contribué au développement des sociétés américaines Albany Molecular Research et Targeted Growth avant de diriger successivement depuis 2010 le développement scientifique et technologique de Fermentalg puis de la totalité des activités de Greensea jusqu'en 2014. Elle occupe actuellement le poste de Directrice Générale Déléguée et Directrice Scientifique de la société METABOLIUM.

Valérie SCHINI-KERTH

Valérie Schini-Kerth est Professeur de Pharmacologie à la Faculté de pharmacie de l'Université de Strasbourg depuis 2000. Elle est titulaire d'un diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie et d'une thèse d'Université en pharmacologie moléculaire et cellulaire de l'Université de Strasbourg. Elle a ensuite effectué un parcours international de 12 ans dans des laboratoires de recherche cardiovasculaire aux Etats-Unis (Mayo Clinic, Rochester, Baylor College of Medicine, Houston) et en Allemagne (Clinique Universitaire Johann Wolfgang Goethe, Frankfurt sur le Main). Elle dirige l'équipe de « Pharmacologie Thérapeutique et Expérimentale » de l'UMR CNRS 7213 qui se consacre à l'étude des mécanismes moléculaires et cellulaires responsables de l'initiation et du développement de pathologies cardiovasculaires majeurs et à leur modulation pharmacologique. Elle a dirigé le Master de pharmacologie de la Faculté de pharmacie pendant 10 ans et est auteur de 176 publications internationales dans le domaine de la fonction vasculaire endothéliale. L'objectif final de l'équipe est de proposer de nouvelles pistes thérapeutiques et/ou nutritionnelles pour la prévention de la dysfonction vasculaire liée au stress oxydant qui s'installe progressivement au cours des pathologies chroniques comme l'athéromatose, l'hypertension artérielle, le diabète et également au cours du vieillissement physiologique.

Laurent SOUSSELIER

Dr Laurent Sousselier est titulaire d'un doctorat en chimie des polymères. Il a plus de 25 ans d'expertise dans les cosmétiques où il a occupé divers postes tant en R & D qu'en marketing et gestion d'entreprise. Il a également créé une start-up dans le domaine des ingrédients cosmétiques naturels, Naturactiva. Il est actuellement conseiller scientifique du conseil d'UNITIS, une association professionnels regroupant les fabricants d'ingrédients naturels.

Dr Sousselier appartient à la SFC (Société Française de Cosmétologie) et faisait partie des organisateurs scientifiques du congrès IFSCC - Paris2014. Il est également expert à l'ISO dans le groupe TC 217 cosmétiques.

Jessica TABART

Biochimiste de formation, Jessica Tabart est actuellement chargé de recherches au sein de l'asbl CEDEVIT depuis 2011. Depuis 1985, ce centre (Centre de développement de l'in vitro) aide les entreprises wallonnes concernées par la culture de végétaux. Depuis 2005, cette asbl réalise également, pour diverses entreprises, des mesures de la capacité antioxydante. Installé dans le département des Sciences de la Vie de l'Université de Liège, l'asbl bénéficie de la collaboration du laboratoire de Biologie Moléculaire et de Biotechnologie Végétales et de la plate-forme hospitalo-universitaire « Nutrition Antioxydante & Santé ».

Elle est titulaire d'un diplôme de Docteur en Sciences de l'Université de Liège depuis 2011. Ses recherches sont consacrées à l'étude des composés antioxydants dans les matrices alimentaires mais également dans les fluides biologiques, plus particulièrement l'étude des polyphénols. Elle est auteur ou co-auteur de 16 publications internationales dans le domaine de la capacité antioxydante.

Clarisse TOITOT

Clarisse TOITOT est issue d'une formation universitaire classique, licence master et doctorat, entre les universités de Reims, Lille et l'UTC Compiègne, et est spécialisée dans les biotechnologies végétales. En 2005, elle intègre le laboratoire UMR/INRA 1281 « Stress Abiotiques et Différenciation des Végétaux Cultivés » à l'université de Lille 1 (Nouvellement Institut Charles Violette, université Lille 1) où elle travaille sur le séquençage d'une banque de données de lin, puis sur l'acclimatation du pois au froid (Estrées Mons, institut Pasteur de Lille). Elle se spécialise alors dans la technologie de biopuces à ADN (puces à façon et puces à oligonucléotides). En 2009, elle intègre le laboratoire Génie Enzymatique et Cellulaire où elle fait la rencontre du Professeur Daniel Thomas qui lui enseignera les grands principes des biotechnologies et sa vision de la Bioraffinerie. Ainsi, en 2012, elle participe au colloque Adebitech « Bioraffinerie des sous-produits de l'industrie et de l'environnement » en tant que rédactrice du compte rendu de cet évènement. En 2014, ayant les mêmes centres d'intérêts pour la valorisation des filières biotechnologiques et désirant encourager les actions d'Adebitech, elle intègre l'Association en tant que Chargée de mission. Sa mission est de créer des liens entre les industriels et académiques pour développer et créer de nouvelles filières dans les biotechnologies.

Sponsors



Premier coenzyme Q10 micellaire amphiphilic

Non seulement vital pour la respiration cellulaire aérobie, il est un puissant antioxydant reconnu avec une biodisponibilité 4 fois supérieure aux produits classiques. NovaSol formulation NovaQ10 représente une innovation reconnue dans le monde entier -

Récompenses Frost & Sullivan 2006 & 2014, UNESDA, Step Award, Beverage Innovation Award 2009.

La micellisation naturelle de la CoQ10, une encapsulation à l'échelle nanométrique

Ce coenzyme Q10 est enrobée de micelles naturelles de taille nano (diamètre < 30 nm, soit moins que la longueur d'onde de la lumière) qui vont servir de transporteurs.

- Alors que 75 % des nutriments sont dégradés au niveau de la barrière de l'intestin grêle, cette structure naturelle de taille nanométrique permet de passer les villosités intestinales sans difficulté. Une fois la muqueuse atteinte, les micelles naturelles se dissolvent, les micelles naturelles s'ouvrent et libèrent leurs actifs, intacts de toute oxydation, directement diffusés dans le flux sanguin. Une biodisponibilité exceptionnelle !

7 bonnes raisons de choisir NovaQ10®

INNOVATION	- Une technologie unique et brevetée
HYDROSOLUBILITÉ	- La 1ère coenzyme Q10 hydrophile micellaire naturelle
BIODISPONIBILITÉ	- 4 fois mieux assimilée, sous une forme préservée de l'oxydation
NATURALITÉ	- Obtenue par fermentation bactérienne
TRAÇABILITÉ	- Origine et production européenne (Allemagne)
SECURITÉ	- Quadruplement certifiée : casher, halal, non testé sur les animaux et sans OGM
STABILITÉ	- (plus que les émulsions ou les liposomes) : Très grande stabilité due à la protection micellaire : protection contre l'oxydation, l'acidité gastrique et sucs digestifs, protection mécanique et thermique

Et demain ?

De plus en plus d'études scientifiques sont publiées sur le COQ10

La nouvelle loi sur les allégations santé au Japon devrait ouvrir de nouvelles possibilités pour le Q10

Aux USA, la polémique gronde autour du COQ10 lorsqu'il n'était pas autorisé dans les traitements d'insuffisants cardiaques... Alors que des vies auraient pu être épargnées...

Une population mondiale qui vieillit => Les seniors actifs (ou non) ont besoin de produits pour leur cœur, leurs muscles, leur cerveau, leur peau, leurs rides... le CoQ10 répond à tous ces besoins !

Le rôle de la coenzyme Q10

La recherche européenne a résolu une partie de la controverse entourant un supplément que l'on trouve dans de nombreux rayons de magasins bio, la coenzyme Q10 (CoQ10).

Les travaux du projet ont été publiés dans la revue Human Molecular Genetics et dans BBA Molecular Basis of Disease. L'ubiquinole 10 pourrait ainsi augmenter l'efficacité du traitement par la CoQ10 dans le cas d'une déficience en coenzyme Q et être utilisée pour d'autres maladies neuro- dégénératives ainsi que pour le traitement plus général de troubles liés au vieillissement. Les entreprises pharmaceutiques ont montré un grand intérêt pour ces données sur l'ubiquinole 10. Elles contribueront également aux objectifs formulés par le Consortium international de recherche sur les maladies rares.

(La Commission Européenne)

NovaQ10 est fabriqué par la société Aquanova en Allemagne et distribué en France et en Suisse par Phaona à Londres. Pour en savoir davantage, rendez-vous sur notre site Web www.NovaQ10.com



Active Beauty

Fiche synoptique

Présentation générale

Soliance fait partie du Groupe Givaudan depuis Juin 2014. Son acquisition par le leader mondial des arômes et de la parfumerie a permis d'étendre la division cosmétique du Groupe. En Aout 2015, Givaudan a de nouveau confirmé sa volonté de devenir un acteur majeur dans le secteur des actifs cosmétiques en acquérant la société induchem. Lors du salon in-cosmetics à Paris en avril 2016, nous avons présenté la nouvelle image de cette division cosmétique désormais appelée Active Beauty.



Givaudan Active Beauty offre un vaste portfolio d'ingrédients actifs cosmétiques innovants créé pour apporter la beauté au monde. Inspirée par les tendances beauté des consommateurs partout dans le monde, Active Beauty dispose d'une gamme complète de produits répondant à des besoins spécifiques tels que l'anti-âge, l'autobronzant, l'apaisement, l'hydratation, le rafraîchissement et bien d'autres encore. Nos technologies de pointe puisent dans la science et la nature pour créer des molécules hautement performantes ainsi que des agents fonctionnels, des systèmes d'encapsulation et de vectorisation. Active Beauty est l'un des leaders du marché pour la création de produits innovants grâce à sa forte expertise en science avancé et appliquée.

Nos technologies

Biotechnologie Marine Ressources: Microalgues Macroalgues Technologies: Biotechnologie marine Culture de microalgues Extraction	Biotechnologie Blanche Ressources: Sucres Technologies: Fermentation, bioconversion, biocatalyse, séparation, purification	Extraction de plantes Ressources: Plantes et végétaux Technologies: Extraction Fractionnement Déréplication	Vectorisation Concept: Capture d'ingrédients dans des billes ou formes 3D Technologies: Visualisation des ingrédients actifs Incorporation d'ingrédients solubles Personnalisable	Métagénomique Concept: Exploration de la microflore de la peau Technologies: Extraction ADN Séquençage global du génome Analyse ARN 16S Bioinformatique - Biostatistique
---	---	--	--	--

Développement Durable

Nous nous engageons pour une culture où chacun s'implique en faveur de la protection de l'environnement, de la santé et de la sécurité de ses collègues, des clients, des visiteurs, des partenaires ainsi que de l'ensemble de la communauté, aujourd'hui et pour les générations futures. Notre politique RSE fait partie intégrante de notre business model.

Notre site de production basé à Pomacle près de Reims est intégré au sein d'une plateforme industrielle innovante appelée Bioraffinerie. Des synergies se font entre les différentes sociétés présentes sur le site telles que la circulation des matières premières, l'optimisation des sources d'énergie, de l'eau... Tous les acteurs sont engagés et constituent un parfait exemple de métabolisme industriel en France.

www.givaudan.com/activebeauty

Active Beauty

(Givaudan SAS) 17-23 rue de la Voie de Bans FR-95100 Argenteuil, France | (Soliance SA) Route de Bazancourt, 51110 Pomacle, France
 (Soliance Centre Biotech. Marine) Anse de Pors Gelin - Ile Grande, 22560 Pleumeur-Bodou
 (Induchem AG) Industriestrasse 8a, CH-8406 Volketswil, Switzerland | (Induchem USA Inc.) 535 Fifth Avenue, NY 10017, US

Givaudan

Liste des Participants

Jean-Daniel.....	ABRAHAM.....	BIO-RAD
Kaïs.....	AL-GUBORY.....	OXYLENT
Patrice.....	ANDRE.....	BOTANICOSM'ETHIC
Eric.....	ANDRES.....	OROXCELL
Sandrine.....	ARBOGAST.....	INSERM
Hilaire.....	BAKALA.....	UPMC
Nathalie.....	BALLET.....	LESAFFRE INTERNATIONAL
Martin.....	BARAIBAR.....	OXIPROTEOMICS
Renaud.....	BARBIER.....	L'OREAL
Philippe.....	BAUCHART.....	DEINOVE
Isabelle.....	BAUDRIMONT.....	UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
Christelle.....	BAYRASY.....	UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
Oriane.....	BEAUDUC.....	CVA
Josette.....	BEHRA-MIELLET.....	INSTITUT CHARLES VIOLLETTE
Lise.....	BELTZUNG.....	ANDREW LLOYD & ASSOCIATES
Catherine.....	BENNETAU-PELISSERO.....	UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
Julien.....	BENSALEM.....	ACTIV'INSIDE
Olivier.....	BERNARD.....	ETUDIANT
Inès.....	BIRLOUEZ.....	SPECTRALYS INNOVATION
Annie.....	BORGNE-SANCHEZ.....	MITOLOGICS
Philippe.....	BRABET.....	INSERM
Nelly.....	BURON.....	MITOLOGICS
Julian.....	BURSZTYKA.....	HCS PHARMA
Jeanne.....	CADIOU.....	AGROPARISTECH
Amandine.....	CANIN.....	IDENA
Corino.....	CARLO.....	UNIVERSITÀ STATALE DI MILANO
Andréa.....	CAVAGNINO.....	OXIPROTEOMICS
Gwendoline.....	CHAIX.....	VIRBAC
Hanane.....	CHAJRA.....	LIBRAGEN/GIVAUDAN
Clarence.....	CHARNAY.....	UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
Jean.....	CHAUDIÈRE.....	UF DE BIOLOGIE
Patrice.....	CHIAP.....	ATC PHARMA
Josiane.....	CILLARD.....	UNIVERSITÉ DE RENNES
Nora.....	COSTA.....	L'OREAL
Marie-Elisabeth.....	CUVELIER.....	AGROPARISTECH
Olivier.....	DANGLES.....	UNIVERSITÉ D'AVIGNON
Aurélia.....	DEL BUFALO.....	L'OREAL
Antoine.....	DELBRUT.....	MICROPHYT
Olivier.....	DELMAS.....	INERIS
Juliette.....	DEWEIRD.....	UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
Pierre.....	DILDA.....	BIOPHYTIS
Juliette.....	DOS SANTOS.....	ANDREW LLOYD & ASSOCIATES
Valérie.....	DUMONT.....	INSA - CRITT BIO INDUSTRIES
Sandrine.....	DURAND.....	METABRAIN RESEARCH
Thierry.....	DURAND.....	UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
Mélody.....	DUTOT.....	YSLAB
Dominique.....	DUVAUCHELLE.....	METABOLIUM
Pascale.....	FANÇA-BERTHON.....	NATUREX
Nathan.....	FAVEREAU-FORESTIER.....	NOVAQ10
Maghin.....	FEDERICA.....	UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
Mourad.....	FERHAT.....	PROMEGA FRANCE
Xavier.....	FORCEVILLE.....	SÉRÉNITÉ-FORCEVILLE
Victor.....	FRAGUA.....	SPF
Bertrand.....	FRIGUET.....	UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE
Manuel.....	GEA.....	BMSYSTEMS
Pierre-André.....	GERAERT.....	ADISSEO

Florence.....	GONDRET	INRA
Pierre.....	GROS.....	CNRS
Axelle.....	HOGÉ.....	UNIVERSITÉ DE LIÈGE, BELGIQUE
Laurent.....	INTES.....	ISOCELL NUTRA
Francine.....	JOLY.....	SEPHRA
Olivier.....	JOUBERT.....	UNIVERSITÉ DE NANCY
Arnaud.....	KARABOGA.....	HARMONIC PHARMA
Christelle.....	KIENY.....	PIERRE FABRE DERMOS-COSMÉTIQUE
Danielle.....	LANDO.....	ADEBIOTECH
Dalila.....	LAOUDJ-CHENIVESSE.....	UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
Jean-Marc.....	LELIEVRE.....	INRA
Benoit.....	LEMAIRE.....	BIONOV
Marie-Noëlle.....	MAILLARD.....	AGROPARISTECH
Julie.....	MARCHETTI.....	METABOLIUM
Irène.....	MARGARITIS.....	ANSES
Laurent.....	MARROT.....	L'OREAL
Clarisse.....	MARTEAU.....	LVMH
France.....	MASSICOT.....	FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS
Smail.....	MEZIANE.....	IEA
Jean-François.....	MICHELET.....	L'OREAL
Laura.....	MIEL.....	AMADÉITE
Philippe.....	MILLET.....	ACTIF'S MAGAZINE
Mahdi.....	NADIM.....	BIOALTERNATIVES
Elodie.....	OLIVIER.....	CNRS / SOLIANCE-GIVAUDAN
Houria.....	OULD CADI.....	LBDD
Guy.....	PARC.....	M2C2 BIOTECHNOLOGIE VÉGÉTALE
Aurélia.....	PERNIN.....	AGROPARISTECH
Joël.....	PINCEMAIL.....	UNIVERSITÉ DE LIÈGE
Jean-Michel.....	POMET.....	ALGOSOURCE
Michel.....	PROST.....	LARA SPIRAL
Aïna.....	QUEIROZ.....	ID BIO
Alexis.....	RANNOU.....	GIVAUDAN
Patrice.....	RAT.....	FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS
Sophie.....	RAYNAL.....	METABRAIN RESEARCH
Khadidja.....	ROMARI.....	METABOLIUM
Sylvie.....	ROMET.....	CITOLAB FRANCE
Michèle.....	SAINSON.....	SOPHIM
Patrick.....	SALAUN.....	PROMEGA FRANCE
Valérie.....	SCHINI-KERTH.....	UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
Laurent.....	SOUSSELIER.....	UNITIS
Jessica.....	TABART.....	UNIVERSITÉ DE LIÈGE
Sandrine.....	TACHER.....	INRA
Hélène.....	TALBOT.....	LABORATOIRES EXPANSCIENCE
Clarisse.....	TOITOT.....	ADEBIOTECH
Mélissa.....	TOURRET.....	INSTITUT CHARLES VIOLLETTE
Mégane.....	TRAVERSIER.....	LABORATOIRES CLARINS
Vincent.....	USACHE.....	MICROPHYT
Philippe.....	VALLÉE.....	BIOPHYS-SOLUTIONS
Margaret.....	VARKADOS-LEMARECHAL.....	EXPRESSION BIOTECH
Virginie.....	VINATIER.....	UNIVERSITE BLAISE PASCAL
Patrick.....	VITAUX.....	BERTIN PHARMA
Jean-Claude.....	YADAN.....	TETRAHEDRON

