

Stress oxydant et anti-oxydants

À la recherche d'un nouveau paradigme

Augustin Scalbert, Anthony Fardet

Le stress oxydant est inhérent à la vie en présence d'oxygène. Différentes réactions enzymatiques et non enzymatiques génèrent dans toute cellule de l'organisme des espèces oxygénées réactives (*reactive oxygen species*, ROS) à partir de l'oxygène. Certaines de ces ROS et de leurs produits de réaction sont des radicaux libres très instables qui participent à des réactions en chaîne et induisent des dommages oxydatifs à la cellule. Ces radicaux libres, s'ils ne sont pas neutralisés par les défenses anti-oxydantes endogènes, contribuent au vieillissement et au développement de nombreuses pathologies.

Différentes molécules organiques, mises en présence de ces radicaux libres, sont capables de les neutraliser et d'interrompre les réactions en chaîne. Elles sont qualifiées pour cela d'« anti-oxydants ». Ces anti-oxydants, naturellement présents dans les aliments ou utilisés comme additifs alimentaires, participent à la préservation des aliments et limitent par exemple le rancissement des matières grasses. De la même manière, on admet généralement aujourd'hui que les mêmes anti-oxydants consommés par l'homme, renforcent les défenses anti-oxydantes de notre organisme, limitent l'oxydation des lipides, protéines et acides nucléiques, et participent à la pré-

vention de pathologies telles que cancers, maladies cardiovasculaires, ostéoporose ou maladies neurodégénératives. Les effets sur la santé sont cependant beaucoup plus incertains qu'il n'y paraît.

Divers essais de supplémentation par des anti-oxydants ou des cocktails d'anti-oxydants ont été réalisés chez l'homme. Les résultats ont été très irréguliers, certaines études ayant montré une diminution du risque de développer différentes pathologies, d'autres une absence d'effet, voire une augmentation du risque. Un bilan de ces études a été réalisé par une commission d'experts de l'OMS [1]. La seule conclusion qualifiée de « convaincante » est l'absence d'effets de supplémentation de vitamine E (doses supranutritionnelles) sur le risque cardiovasculaire. Une augmentation du risque de cancer par le β -carotène à des doses supranutritionnelles est jugée « possible ». À l'opposé, des effets protecteurs « possibles » sont avancés pour les flavonoïdes contre les maladies cardiovasculaires. Plus récemment, une méta-analyse des essais randomisés de supplémentation de vitamine E ayant porté sur un total de plus de 130 000 personnes a montré que des doses supranutritionnelles de vitamine augmenteraient même la mortalité générale [2].

En France, les apports nutritionnels conseillés (ANC) en vitamine C ont été revus à la hausse (110 mg/j) [3], sur la base d'une synthèse des résultats d'études épidémiologiques d'observation et d'essais cliniques [4]. Pour la plupart des autres pays, les ANC n'ont pas été augmentés et ne dépassent pas 80 mg/j.

Globalement, ces conclusions issues de plusieurs années d'efforts de recherche peuvent paraître décevantes et les hypothèses sur les mécanismes d'action qui ont justifié les études d'intervention apparaissent aujourd'hui quelque peu simplistes. Elles soulignent les difficultés à établir de manière convaincante les effets des anti-oxydants sur la prévention de pathologies données ou de manière plus générale sur l'état de santé. Elles soulignent aussi la nécessité de considérer les risques potentiels que pourraient induire une supplémentation d'anti-oxydants à des doses supranutritionnelles [5]. Au-delà des résultats de ces études d'intervention, il importe de faire le point sur ce qui reste acquis et sur les mécanismes d'action des anti-oxydants qui pourraient avoir une incidence sur la santé.

Espèces oxygénées réactives et défenses anti-oxydantes endogènes

Les ROS sont produites par réduction de l'oxygène d'une part, lors de la production par la mitochondrie d'énergie mobilisable par la cellule, d'autre part dans diverses réactions enzymatiques. Ces ROS sont le radical anion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée). Le peroxyde d'hydrogène est aussi formé par dismutation de radical anion superoxyde. L'eau oxygénée, en présence de métaux, ions ferreux ou cuivreux, est décomposée en radical hydroxyle extrêmement réactif, qui réagit avec tout substrat organique (lipide, protéine, acide nucléique, etc.) présent là où il est formé. Une autre source importante de radicaux

libres est le monoxyde d'azote (NO), un médiateur cellulaire qui forme par réaction avec le radical anion superoxyde de l'acide peroxy-nitrique, lui-même décomposé en radical hydroxyle et dioxyde d'azote. Ces oxydes d'azote sont des espèces radicalaires également susceptibles d'endommager des constituants cellulaires, et sont appelées « espèces azotées réactives » (*reactive nitrogen species, RNS*).

Toutes les cellules de notre organisme sont inévitablement exposées aux ROS et RNS produites par le métabolisme. Leur formation peut néanmoins être augmentée par l'exposition au rayonnement UV ou à des molécules toxiques (médicaments, fumée de cigarette, etc.).

Pour se protéger de ces ROS et RNS, notre organisme dispose de nombreuses défenses anti-oxydantes. La superoxyde dismutase catalyse la dismutation du radical anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène, lui-même très efficacement décomposé par la catalase et la glutathion peroxydase. Lors de cette dernière réaction, deux molécules de glutathion sont oxydées et sont régénérées par la glutathion réductase.

Le glutathion présent en concentrations élevées dans la cellule joue un rôle essentiel dans le contrôle du statut redox de la cellule. D'autres petites molécules organiques, notamment les molécules lipophiles telles que les tocophérols (vitamine E) ou l'ubiquinol, jouent aussi un rôle important en neutralisant les radicaux libres formés à partir des lipides. La vitamine C contribue à régénérer les tocophérols oxydés. Enfin, différentes protéines, comme la ferritine, permettent de complexer le fer libre et de limiter ses effets pro-oxydants.

Stress oxydant et vieillissement

Plusieurs théories ont été avancées pour expliquer le vieillissement. Une des hypothèses qui suscite encore beaucoup d'inté-

rêt est celle du vieillissement induit par les radicaux libres. La longévité de différents mammifères est inversement corrélée à leur activité métabolique et à la production de radical anion superoxyde par les mitochondries [6]. Une vache ou un cochon ont ainsi une production de ROS plus faible et une espérance de vie plus longue que la souris. Des corrélations inverses sont aussi observées entre la longévité et certains marqueurs d'oxydation tels que la 8-oxo-deoxyguanosine [7, 8]. Un des éléments jugé le plus convaincant est l'augmentation de l'espérance de vie induite chez la drosophile par la surexpression conjointe de la superoxyde dismutase et de la catalase [9]. Certains doutes subsistent néanmoins quant à cette théorie. Les auteurs à l'origine de ces résultats ont émis récemment quelques réserves sur l'interprétation de leur propre travail et n'excluent pas un artefact induit par la transgénèse [10]. L'administration d'anti-oxydants à divers animaux de laboratoire n'a souvent pas eu d'effets sur la longévité [11-13].

Stress oxydant et maladies chroniques

De très nombreux travaux ont souligné les liens existant entre le stress oxydant et les mécanismes physiopathologiques de maladies telles que cancers, maladies cardiovasculaires, maladies neurodégénératives, diabète, ostéoporose, arthrose, cataracte ou dégénérescence maculaire liée à l'âge [14]. Un des exemples les plus étudiés concerne l'athérosclérose. Les lipoprotéines de faible densité (*low density lipoproteins*, LDL), oxydées dans la paroi des artères, sont phagocytées par les macrophages. Ces macrophages sont ainsi transformés en cellules spumeuses qui s'accumulent dans l'intima de l'artère et aboutissent à l'épaississement de la paroi de l'artère [15].

Anti-oxydants et stress oxydant

Le terme « anti-oxydant » est souvent uti-

lisé sans être proprement défini. La plupart du temps, il est confondu avec les molécules capables de piéger les radicaux libres (ces molécules sont des réducteurs chimiques). Il s'agit alors principalement de vitamine E, vitamine C, polyphénols ou caroténoïdes. Cependant, le terme « anti-oxydant » doit être étendu à tout composé susceptible de renforcer les défenses contre le stress oxydant. Il peut s'agir de précurseurs des anti-oxydants endogènes comme la N-acetylcystéine (NAC), précurseur du glutathion, de cofacteurs d'enzymes anti-oxydantes comme le sélénium, cofacteur de la glutathion peroxydase, ou encore de toute molécule susceptible d'activer les défenses anti-oxydantes endogènes. Le sulforaphane (isothiocyanate du brocoli) ou les composés organosoufrés de l'ail sont capables d'induire l'expression des enzymes de la voie de biosynthèse du glutathion sans être pour autant des réducteurs chimiques [16, 17].

De très nombreux essais cliniques ont montré que la consommation d'anti-oxydants tels que vitamine E, vitamine C, polyphénols ou caroténoïdes augmente la capacité anti-oxydante du plasma et améliore le statut de différents biomarqueurs du stress oxydant (lipides, protéines ou ADN oxydés) [18]. Si beaucoup admettent que de tels effets ont un impact sur la santé, les fondements d'une telle extrapolation sont aujourd'hui encore extrêmement fragiles. En effet, aucun de ces marqueurs du stress oxydant n'a été proprement validé comme outil d'investigation clinique [19], et les allégations autorisées sur des effets santé liés aux propriétés anti-oxydantes de micronutriments sont très rares ou inexistantes.

De nombreuses questions restent encore sans réponse. Ainsi la capacité anti-oxydante du plasma représente la capacité de la totalité des molécules présentes dans le plasma à piéger des radicaux libres ou réduire un substrat organique. Cette capacité est souvent attribuée à l'absorption à

travers la barrière intestinale des anti-oxydants consommés et circulant transitoirement dans le sang. Cependant, les concentrations atteintes en ces anti-oxydants ne dépassent parfois pas le micromolaire [20], concentrations très inférieures à celles d'anti-oxydants endogènes tels que l'acide urique (150-450 μM) [21]. De la même manière, les concentrations en glutathion, principal anti-oxydant présent dans la cellule (1-10 mM) [22], sont aussi très supérieures aux concentrations atteintes par les anti-oxydants ingérés. Les effets de ces anti-oxydants ingérés sur la capacité anti-oxydante sont très vraisemblablement expliqués par des effets métaboliques plutôt que par leur contribution propre à la capacité anti-oxydante du plasma [23]. Des anti-oxydants tels que l' α -tocophérol et le γ -tocophérol, très proches par leur structure chimique, ont la même capacité à piéger les radicaux libres. Leur capacité à inhiber des kinases et l'adhésion cellulaire sont en revanche très différentes [24].

Les anti-oxydants polyphénoliques du vin, ingérés par des souris apoE -/- (ces souris développent spontanément des lésions athéromateuses), inhibent la progression de l'athérosclérose sans inhiber la peroxydation lipidique [25, 26]. Il apparaît donc que les effets des polyphénols et autres micronutriments anti-oxydants ne peuvent se limiter à des effets protecteurs des lipides et autres macromolécules contre l'oxydation. Des approches génomiques appliquées à divers anti-oxydants ont permis de mettre en évidence des effets biologiques très variés qui dépassent largement leur impact sur le stress oxydant [12, 27].

L'oxydation des lipides, protéines et acides nucléiques pourraient n'être qu'une conséquence et non l'origine des effets délétères associés au stress oxydant, et l'on peut douter de l'intérêt des biomarqueurs du stress oxydant parfois utilisés aujourd'hui comme outils prédictifs des effets santé des anti-oxydants.

Les micronutriments anti-oxydants peuvent aussi avoir des effets pro-oxydants. Beaucoup d'auteurs le savent mais peu y prêtent suffisamment d'attention. Deux mécanismes peuvent être mis en avant :

- certains anti-oxydants montrant des effets antiradicalaires (on parlera de réducteurs chimiques) sont aussi capables de réduire le fer ferrique (Fe(III)) en fer ferreux (Fe(II)) qui catalyse la conversion du peroxyde d'hydrogène en radical hydroxyle très toxique (réaction de Fenton),
- certains anti-oxydants comme les polyphénols, quand ils sont oxydés dans la cellule, participent à des cycles redox qui génèrent le radical anion superoxyde, lui-même dimuté en peroxyde d'hydrogène. Un anti-oxydant phénolique peut ainsi avoir des effets biologiques identiques à ceux du peroxyde d'hydrogène [28] ! Une enzyme, la NAD(P)H:quinone réductase, permet de bloquer ces cycles redox en maintenant les polyphénols sous leur forme réduite. On imagine alors facilement que si la concentration en polyphénols devient excessive ou si cette enzyme est inhibée, ces « anti-oxydants » peuvent alors avoir des effets toxiques très prononcés [29].

Importance des doses d'anti-oxydants

On a souvent suggéré que l'augmentation du risque de cancer du poumon chez les fumeurs ayant consommé un supplément de β -carotène [30] serait liée aux doses utilisées (20 mg/j), correspondant à des apports environ dix fois supérieurs à ceux associés à l'alimentation. Seules les doses nutritionnelles pourraient avoir des effets protecteurs comme cela a été suggéré par les résultats récents de l'étude Suvimax (6 mg) [31]. Des études réalisées sur cellules humaines isolées ont aussi montré que différentes doses d'un même anti-oxydant pouvaient avoir des effets biologiques complètement différents. Ainsi, les isoflavones de soja induisent une différenciation de cellules souche en ostéoblastes quand elles

sont appliquées à une concentration de 1 μ M alors qu'à une concentration dix fois supérieure, les mêmes cellules souches se différencient en adipocytes [32]. De faibles doses de resveratrol augmentent la prolifération de cellules cancéreuses ou cellules endothéliales en culture alors que des doses plus élevées induisent l'apoptose et diminuent l'activité mitotique [33].

Les effets à l'échelle de l'individu sont rendus particulièrement complexes par la sensibilité très variable de différentes cellules ou tissus pour une même cible cellulaire [34] et par les concentrations locales des anti-oxydants qui varient d'un tissu à l'autre [20]. Les effets observés à l'échelle d'un individu, souvent sur des marqueurs accessibles au niveau du compartiment sanguin, ne sont que la résultante d'effets multiples et contrastés au niveau des différents tissus.

Stress oxydant et expression des gènes

Les effets du stress oxydant ne peuvent être limités aux dommages oxydatifs sur les macromolécules. Il serait trop simple de penser que toute stratégie visant à réduire le stress oxydant a des effets bénéfiques sur la santé. On connaît depuis longtemps le rôle de la genèse du radical anion superoxyde par les neutrophiles comme moyen de défense contre les bactéries. De manière tout aussi importante, on sait désormais que le peroxyde d'hydrogène et le monoxyde d'azote agissent comme messagers secondaires dans la signalisation cellulaire [35]. Sous l'effet d'un signal particulier, la cellule produit ces espèces radicalaires qui activent certaines voies de signalisation cellulaire et induisent l'expression de gènes contrôlés par ces voies. Ceci a été notamment démontré par la surexpression de catalase dans la cellule ou l'ajout d'un anti-oxydant comme le NAC dans le milieu de culture qui inhibent la transduction du signal [36, 37]. Le peroxyde d'hydrogène ou le monoxyde d'azo-

te agissent spécifiquement et de manière réversible sur certains résidus cystéine de diverses protéines impliquées dans les voies de signalisation (phosphatases, kinases, facteurs de transcription) en les activant ou en les inhibant. Ces protéines retournent à leur état initial par réduction par le glutathion ou la thiorédoxine, ou sont décomposées.

Ces protéines peuvent être vues comme des mini-interrupteurs contrôlant un tableau de commande. Leur activation par le peroxyde d'hydrogène ou le monoxyde d'azote est dépendante du statut redox de la cellule, lui-même largement déterminé par la concentration en glutathion [22]. Le statut redox conditionnerait ainsi, par son influence sur ces mini-interrupteurs, l'état physiologique de la cellule. Elle passerait successivement des états de prolifération, différenciation et apoptose à l'état de nécrose alors que le statut devient plus oxydant.

Anti-oxydants et expression des gènes

L'expression de nombreux gènes est affectée par la consommation d'anti-oxydants. Par exemple, la supplémentation d'acide lipoiique ou de coenzyme Q10 dans le régime de rats âgés de 15 à 30 mois a modifié le niveau d'expression de respectivement 181 et 471 des 9 977 gènes étudiés [12]. La nature de ces gènes traduit un impact de ces anti-oxydants notamment sur la matrice extracellulaire, les structures cellulaires et le *turn-over* des protéines. Des effets spécifiques à chacun de ces anti-oxydants ont aussi été observés. Ces effets sont le résultat d'une modification du métabolisme par les anti-oxydants sur le long terme.

Il est essentiel pour comprendre les effets métaboliques des anti-oxydants de connaître leurs cibles primaires d'action. Certaines voies de signalisation cellulaire que l'on sait activées par les ROS ont été plus particulièrement étudiées. Divers anti-oxydants inhibent l'activation du facteur de transcription

NFκB [38]. Ce facteur de transcription contrôle la synthèse de cytokines, récepteurs de cytokines, protéines de stress, molécules d'adhésion, et de molécules jouant un rôle dans la régulation de l'immunité. Il est impliqué dans les réactions inflammatoires et dans la physiopathologie de plusieurs maladies, notamment l'athérosclérose. Ces effets inhibiteurs des anti-oxydants ont été établis sur des cellules en culture stimulées par le LPS ou le TNF- α , et confirmés pour certains d'entre eux *in vivo* [39]. Les anti-oxydants modulent également la voie des MAP kinases et l'activation du facteur de transcription AP-1 impliqués dans la promotion de tumeurs et la neurodégénérescence [38, 40]. Des effets opposés (activation ou inhibition) sur la voie des MAP kinases ont été observés et seraient dépendants de la concentration en anti-oxydants [41].

Les mécanismes moléculaires par lesquels les anti-oxydants agissent sur les voies de signalisation sont encore inconnus. Interagissent-ils directement avec certaines kinases et autres protéines impliquées dans ces voies ou indirectement en modifiant le statut redox de la cellule ? Certains anti-oxydants comme les polyphénols induisent l'expression de gènes codant pour des enzymes de détoxification de phase II [NAD(P)H quinone réductase, glutathion transférase] et d'autres protéines/enzymes impliquées dans la synthèse du glutathion et le contrôle du stress oxydant, induisant ainsi une augmentation du caractère réducteur de l'environnement cellulaire [42, 43]. L'expression de ces gènes est sous le contrôle du facteur de transcription Nrf2 qui se fixe sur l'élément de réponse aux anti-oxydants (*antioxidant responsive element*, ARE) dans leur promoteur. Des études de résonance paramagnétique électronique ont montré que ce sont paradoxalement les propriétés pro-oxydantes des polyphénols qui induisent l'activation de cette voie de signalisation [44]. L'augmentation du caractère réducteur de l'environnement cellulaire entraînerait à son tour une activation ou

inhibition des autres voies de signalisation (NFκB, AP-1, etc.) sous le contrôle des ROS. Son activation pourrait donc être déterminante pour expliquer les effets biologiques des micronutriments anti-oxydants.

Conclusions

Les quelques mécanismes décrits ici mettent en lumière l'importance de l'environnement redox dans le contrôle de la machinerie cellulaire. Divers micronutriments, et pas seulement des piègeurs radicalaires, sont susceptibles de modifier ce statut redox et l'état physiologique de la cellule. Ces effets mettent en jeu l'activation ou l'inhibition de l'expression de nombreux gènes. Beaucoup de progrès ont été réalisés au cours de ces dernières années pour comprendre les mécanismes à l'origine de ces régulations. La plupart de ces études ont cependant été réalisées sur des cellules isolées. Les études *in vivo* seront déterminantes pour évaluer l'impact de ces micronutriments chez l'homme. De nombreux outils restent cependant à développer pour visualiser chez l'homme l'activation ou l'inhibition des différentes voies métaboliques dépendantes du statut redox. En particulier, l'identification de marqueurs facilement accessibles reste un enjeu de taille pour l'exploration clinique [45].

La complexité des mécanismes en jeu laisse aussi penser que les bénéfices santé attendus de la consommation de ces micronutriments anti-oxydants dépendront de l'état de chaque individu, jeune ou vieux, sain ou malade. Les essais d'intervention d'« anti-oxydants » sur la population générale n'ont apporté jusqu'à aujourd'hui que des réponses très mitigées. L'homéostasie du statut redox, de par son importance dans le contrôle du fonctionnement de la cellule, est sans aucun doute très finement régulée. Les micronutriments anti-oxydants pourraient n'avoir d'effet visible que chez les personnes chez qui les contrôles homéostatiques sont perturbés ou dépassés.

Références

1. WHO/FAO. *Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases*. World Health Organization, Geneva, Vol. 916, 149 p., 2003.
2. Miller ER, III, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. *Meta-Analysis: High-Dosage Vitamin E Supplementation May Increase All-Cause Mortality*. *Ann Intern Med* 2004, 0000605-200501040-200500110.
3. Birlouez-Aragon I, Fieux B, Potier de Courcy G, Hercberg S, Vitamine C. In : *Apports nutritionnels conseillés pour la population française* (Martin A, Ed.), Editions Tec & Doc, Londres, 2001, pp. 215-220.
4. Carr AC, Frei B. *Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans*. *Am J Clin Nutr* 1999, 69, 1086-1107.
5. Renwick AG, Flynn A, Fletcher RJ, Muller DJ, Tuijelaars S, Verhagen H. *Risk-benefit analysis of micronutrients*. *Food Chem Toxicol* 2004, 42, 1903-1922.
6. Sohal RS, Weindruch R. *Oxidative Stress, Caloric Restriction, and Aging*. *Science* 1996, 273, 59-63.
7. Sell DR, Lane MA, Johnson WA, Masoro EJ, Mock OB, Reiser KM, Fogarty JE, Cutler RG, Ingram DK, Roth GS, Monnier VM. *Longevity and the genetic determination of collagen glycoxidation kinetics in mammalian senescence*. *PNAS* 1996, 93, 485-490.
8. Barja G, Herrero A. *Oxidative damage to mitochondrial DNA is inversely related to maximum life span in the heart and brain of mammals*. *FASEB J*. 2000, 14, 312-318.
9. Orr WC, Sohal RS. *Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster**. *Science* 1994, 263, 1128-1130.
10. Orr WC, Sohal RS. *Does overexpression of Cu,Zn-SOD extend life span in *Drosophila melanogaster*?* *Experimental Gerontology* 2003, 38, 227-230.
11. Yu BP. *Aging and oxidative stress: modulation by dietary restriction*. *Free Radical Biology and Medicine* 1996, 21, 651-668.
12. Lee CK, Pugh TD, Klopp RG, Edwards J, Allison DB, Weindruch R, Prolla TA. *The impact of alpha-lipoic acid, coenzyme Q10 and caloric restriction on life span and gene expression patterns in mice*. *Free Radic Biol Med* 2004, 36, 1043-1057.
13. Jones E, Hughes RE. *Quercetin, flavonoids and the life-span of mice*. *Exp Gerontol* 1982, 17, 213-217.
14. McCord JM. *Oxidative stress related diseases, overview*. In : *Critical Reviews of Oxidative Stress and Aging: Advances in Basic Science, Diagnostics and Intervention* (Cutler RG, Rodriguez H, Eds.), World Scientific Publishing, New Jersey, 2002, 883-895.
15. Reaven P. *Role of oxidative stress and other novel risk factors in cardiovascular disease*. In : *Critical Reviews of Oxidative Stress and Aging: Advances in Basic Science, Diagnostics and Intervention* (Cutler RG, Rodriguez H, Eds.), World Scientific Publishing, New Jersey, 2002, 896-924.
16. Fahey JW, Talalay P. *Antioxidant functions of sulforaphane: a potent inducer of Phase II detoxication enzymes*. *Food Chem Toxicol* 1999, 37, 973-979.
17. Chen C, Pung D, Leong V, Hebbar V, Shen G, Nair S, Li W, Tony Kong A-N. *Induction of detoxifying enzymes by garlic organosulfur compounds through transcription factor Nrf2: effect of chemical structure and stress signals*. *Free Radical Biology and Medicine* 2004, in press.
18. Scalbert A, Manach C, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. *Dietary polyphenols and the prevention of diseases*. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005, 45, 287-306.
19. Collins AR. *Oxidative DNA damage, antioxidants, and cancer*. *Bioessays* 1999, 21, 238-246.
20. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jimenez L. *Polyphenols, Food sources and bioavailability*. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, 79, 727-747.
21. Benzie IFF, Strain JJ. *The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay*. *Anal Biochem* 1996, 239, 70-76.
22. Schafer FQ, Buettner GR. *Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple*. *Free Radical Biology and Medicine* 2001, 30, 1191-1212.
23. Azzi A, Davies KJA, Kelly F. *Free radical biology, terminology and critical thinking*. *FEBS Letters* 2004, 558, 3-6.
24. Breyer I, Azzi A. *Differential inhibition by [alpha]- and [beta]-tocopherol of human erythroleukemia cell adhesion: role of integrins*. *Free Radical Biology and Medicine* 2001, 30, 1381-1389.
25. Waddington E, Puddey IB, Croft KD. *Red wine polyphenolic compounds inhibit atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice independently of effects on lipid peroxidation*. *Am J Clin Nutr* 2004, 79, 54-61.
26. Stocker R, O'Halloran RA. *Dealcoholized red wine decreases atherosclerosis in apolipoprotein E gene-deficient mice independently of inhibition of lipid peroxidation in the artery wall*. *Am J Clin Nutr* 2004, 79, 123-130.
27. Gohil K, Schock BC, Chakraborty AA, Terasawa Y, Raber J, Farese J, Robert V., Packer L, Cross CE, Traber MG. *Gene expression profile of oxidant stress and neurodegeneration in transgenic mice deficient in [alpha]-tocopherol transfer protein*. *Free Radical Biology and Medicine* 2003, 35, 1343-1354.
28. Rushmore TH, Morton MR, Pickett CB. *The antioxidant responsive element. Activation by oxidative stress and identification of the DNA consensus sequence required for functional activity*. *J. Biol. Chem.* 1991, 266, 11632-11639.
29. Thor H, Smith MT, Hartzell P, Bellomo G, Jewell SA, Orrenius S. *The metabolism of menadione (2-methyl-1,4-naphthoquinone) by isolated hepatocytes. A study of the implication of oxidative stress in intact cells*. *J. Biol. Chem.* 1982, 257, 12419-12425.

30. Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, Rautalahti M, Hartman AM, Palmgren J, Freedman LS, Haapakoski J, Barrett MJ, Pietinen P, Malila N, Tala E, Liippo K, Salomaa ER, Tangrea JA, Teppo L, Askin FB, Taskinen E, Erozan Y, Greenwald P, Huttunen JK. *Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance.* J Natl Cancer Inst 1996, 88, 1560-1570.
31. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, Rousset AM, Favier A, Briancon S. *The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals.* Arch Intern Med 2004, 164, 2335-2342.
32. Dang ZC, Audinot V, Papapoulos SE, Boutin JA, Löwik CWGM. *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) as a molecular target for the soy phytoestrogen genistein.* J. Biol. Chem. 2003, 278, 962-967.
33. Szende B, Tyihak E, Kiraly-Veghely Z. *Dose-dependent effect of resveratrol on proliferation and apoptosis in endothelial and tumor cell cultures.* Exp Mol Med 2000, 32, 88-92.
34. Li N, Karin M. *Is NF-(kappa)B the sensor of oxidative stress?* FASEB J. 1999, 13, 1137-1143.
35. Forman HJ, Torres M, Fukuto J. *Redox signaling.* Mol Cell Biochem 2002, 234-235, 49-62.
36. Heeneman S, Haendeler J, Saito Y, Ishida M, Berk BC. *Angiotensin II induces transactivation of two different populations of the platelet-derived growth factor beta receptor. Key role for the p66 adaptor protein. Shc.* J. Biol. Chem. 2000, 275, 15926-15932.
37. Ushio-Fukai M, Alexander RW, Akers M, Yin Q, Fujio Y, Walsh K, Griendling KK. *Reactive oxygen species mediate the activation of akt/protein kinase B by angiotensin II in vascular smooth muscle Cells.* J. Biol. Chem. 1999, 274, 22699-22704.
38. Sen CK, Packer L. *Antioxidant and redox regulation of gene transcription.* FASEB J 1996, 10, 709-720.
39. Yang F, de Villiers WJ, McClain CJ, Varilek GW. *Green tea polyphenols block endotoxin-induced tumor necrosis factor- production and lethality in a murine model.* J Nutr 1998, 128, 2334-2340.
40. Williams RJ, Spencer JPE, Rice-Evans C. *Flavonoids: antioxidants or signalling molecules?* Free Radical Biology and Medicine 2004, 36, 838-849.
41. Kong AN, Yu R, Chen C, Mandlekar S, Primiano T. *Signal transduction events elicited by natural products: role of MAPK and caspase pathways in homeostatic response and induction of apoptosis.* Arch Pharm Res 2000, 23, 1-16.
42. Lee J-M, Calkins MJ, Chan K, Kan YW, Johnson JA. *Identification of the NF-E2-related factor-2-dependent genes conferring protection against oxidative stress in primary cortical astrocytes using oligonucleotide microarray analysis.* J. Biol. Chem. 2003, 278, 12029-12038.
43. Moskaug JO, Carlsen H, Myhrstad MCW, Blomhoff R. *Polyphenols and glutathione synthesis regulation.* Amer. J. Clin. Nutr. 2004.
44. Pinkus R, Weiner LM, Daniel V. *Role of oxidants and antioxidants in the induction of AP-1, NF-kappaB, and glutathione S-transferase gene expression.* J Biol Chem 1996, 271, 13422-13429.
45. Van den Berg R, Haenen GR, van den Berg H, Bast A. *Transcription factor NF-kappaB as a potential biomarker for oxidative stress.* Br J Nutr 2001, 86 Suppl 1, S121-127.

Les auteurs

Augustin Scalbert, Anthony Fardet
 Unité de nutrition humaine, Inra
 63122 Saint-Genès-Champanelle
 scalbert@clermont.inra.fr