

QUELLE PLACE POUR LE STRESS OXYDANT ET LES ANTIOXYDANTS DANS LE PROCESSUS DU VIEILLISSEMENT ?

J. PINCEMAIL (1), C. RICOUR (2), J-O. DEFRAIGNE (3), J. PETERMANS (4)

RÉSUMÉ : Les compléments antioxydants sont présentés, en tant que piègeurs des «radicaux libres», comme étant capables de ralentir le processus du vieillissement. Cette idée se base sur la théorie radicalaire du vieillissement («Free Radical Theory of Ageing (FRTA)»), initialement émise par Harman en 1956. Dans cet article, nous mettons en évidence divers arguments en défaveur de cette théorie dont le plus pertinent est que les «radicaux libres» (ou espèces oxygénées activées, EOA) jouent des rôles biologiques très importants dans certains mécanismes de défense de l'organisme. Étonnamment, diverses expériences réalisées chez l'animal montrent même qu'une augmentation modérée de la production d'EOA peut augmenter la durée de vie. Ceci est particulièrement bien mis en évidence par le processus de l'hormésie.

MOTS-CLÉS : Antioxydants - Stress oxydant - Vieillissement - Théorie radicalaire - Hormésie

OXIDATIVE STRESS, ANTIOXYDANTS AND THE AGEING PROCESS

SUMMARY : Antioxidant supplementation in the form of pills is thought to slow down the aging process through the «free radical» scavenger activity of these compounds. The idea arose from the «Free Radical Theory of Ageing» (FRTA), initially developed by Harman in 1956. In the present paper, we present some arguments against this theory. One of the most pertinent is that «free radicals», more properly renamed as reactive oxygen species (ROS), play important biological roles in defense mechanisms of the organism as illustrated, in particular, by the hormesis phenomenon. Surprisingly, a moderate production of ROS has been shown to extend the life span in animals.

KEYWORDS : Antioxidants - Oxidative stress - Ageing process - Free radical theory - Hormesis

INTRODUCTION

Plus de trois cents théories ont été avancées pour expliquer le processus du vieillissement. Celles-ci se répartissent en trois grandes catégories : les théories de l'usure (wear and tear), les théories de mutation génétique et les théories d'accumulation de déchets cellulaires. La théorie radicalaire du vieillissement mieux connue sous le nom de «Free Radical Theory of Ageing» fait partie des deux derniers groupes. Historiquement, cette théorie trouve son origine dans les recherches menées par l'Argentine Rebeca Gerschman (1). En 1954, celle-ci montre que l'oxygène peut exercer des effets toxiques sur les tissus vivants via la production de radicaux libres*. Inspiré ou pas par ces travaux (l'Histoire n'est pas claire à ce sujet), l'Américain Denis Harman propose en 1956, pour la première fois, la théorie du vieillissement («ageing theory») selon laquelle ce sont les radicaux libres oxygénés qui sont à l'origine du processus du vieillissement cellulaire (2). En 1960, Harman donnera officiellement à sa théorie le nom de «Free Radical Theory of Ageing» (FRTA), suite à ses travaux montrant que les protéines thiols sériques, qui ont la capacité de piéger les radicaux libres, diminuent avec l'âge.

ÉTUDES ACCRÉDITANT LA FRTA

En 1969, les Américains McCord et Fridovich (3) isolent, dans les globules rouges, la 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). Cette découverte démontrait, pour la première fois, de manière irréfutable, que des EOA* étaient bel et bien produites dans l'organisme. En 1980, Miquel et al. (4) mettent expérimentalement en évidence que c'est la mitochondrie qui est le siège principal de la production d'EOA ainsi que l'avait déjà suggéré Harman en 1972. Dix ans plus tard, Ku et al. (5) montrent que les mitochondries isolées d'espèces ayant une courte vie produisent plus de peroxyde d'hydrogène que celles ayant une longue durée de vie. Apparaît ainsi la notion de la «Mitochondrial Free Radical Theory of Ageing» ou MFRTA. En 1980, l'Américain Richard Cutler (6) met en évidence qu'il existe,

*Un radical libre est une entité chimique qui se caractérise par la présence d'un électron libre ou célibataire. Ceci lui confère une grande instabilité chimique et, donc, une très grande réactivité avec divers substrats biologiques comme les lipides, les protéines et l'ADN. L'anion superoxyde et le radical hydroxyle sont deux entités radicalaires qui dérivent directement de l'oxygène fondamental. Toutefois, il existe d'autres molécules issues de l'oxygène qui présentent un caractère particulièrement oxydant tout en n'étant pas des radicaux libres. Il s'agit du peroxyde d'hydrogène, de l'oxygène singulet et de l'acide hypochloreux. Les scientifiques préfèrent reprendre l'ensemble de ces molécules sous le nom d'espèces oxygénées activées ou EOA (ROS, ou Reactive Oxygen Species). Ce sigle sera repris dans l'ensemble du texte.

(1) Maître de Recherche, (3) Professeur, Université de Liège. Chef de Service, Service de Chirurgie cardiovasculaire, CHU de Liège.

(2) Médecin Spécialiste, (4) Professeur, Université de Liège. Chef de Service, Service de Gériatrie, CHU de Liège.

chez les primates, une forte corrélation positive entre la concentration tissulaire en antioxydants (des piègeurs des radicaux libres) et l'espérance de vie. Ainsi, l'Homme présente une concentration tissulaire en SOD 17 fois supérieure à celle de la souris et 1,5 fois plus élevée que celle du chimpanzé. En 1994, Orr et Sohal (7) constatent, grâce à l'avènement de la biologie moléculaire, que la surexpression de la SOD chez la drosophile (*Drosophila melanogaster*) augmente d'un tiers de temps sa durée de vie. Chez les primates, les femelles produisent moins d'EOA que les mâles, ce qui expliquerait leur longévité (8). La raison semble être liée au fait que les oestrogènes stimulent la SOD et la glutathion peroxydase (GPx), deux enzymes clés dans la défense antioxydante de l'organisme.

REMISE EN QUESTION DE LA FRTA

Au cours de la première décennie des années 2000, la FRTA est très sérieusement remise en question (9-11). Ainsi, Miwa et al. (12) ne mettent pas en évidence chez la drosophile de corrélation entre la production mitochondriale d'EOA et la durée de vie de cette espèce. En particulier, Yang et Hekimi (13) montrent chez *Caenorhabditis elegans*, nématode de la famille des *Rhabditidae*, que la génération des EOA n'est pas la cause initiale du processus du vieillissement. En effet, les organismes mutants NUO-6 qui présentent un état de stress oxydant* beaucoup plus élevé que les sujets contrôles vivent plus longtemps que ceux-ci. Par ailleurs, lorsque ces mutants sont traités par des antioxydants comme la N-acétyl-cystéine, leur durée de vie est fortement diminuée. D'autres observations ont révélé que le rat-taupe nu (*Heterocephalus glaber*), petit rongeur vivant en Afrique de l'Est, a une durée de vie de 25 ans comparée à celle des rats ordinaires qui n'est que de 3 à 4 ans. Or, le rat-taupe nu présente des dommages oxydatifs au niveau de l'ADN liés à la production d'EOA beaucoup plus importants que les rats ordinaires. Récemment, Zhang et al. (14) viennent de constater que des souris déficientes en MnSOD et en GPx, qui ont logiquement un statut oxydant élevé et une incidence accrue de pathologies, n'ont pas spécialement une réduction de leur

longévité par rapport aux sujets contrôles pourvus de ces enzymes.

LA FRTA REVISITÉE

Comment concilier toutes ces expérimentations contradictoires sur la FRTA ? L'hypothèse émise en 1956 par Harman était basée sur le fait que ce sont les effets délétères des EOA produites en grande quantité qui sont responsables du vieillissement. Or, comme nous l'apprendra beaucoup plus tard l'avènement de la biologie moléculaire, les EOA à faible concentration jouent des rôles physiologiques très importants en agissant comme des messagers secondaires notamment dans la croissance, la différenciation et la prolifération cellulaires. Ceci s'explique par le fait qu'à faible dose, les EOA ont la capacité d'oxyder, de manière réversible, les groupements thiols (-SH) des cystéines («pool thiolate») de divers facteurs de transcription (le plus connu d'entre eux étant le facteur NFκB) ou de protéines responsables de l'expression ou non de gènes («switch on-off») impliqués dans des mécanismes de défense (15). Par contre, si les EOA sont produites et non produites en quantité excessive, l'oxydation des groupements thiols est alors irréversible, ce qui conduit à la mort de la cellule suite à une accumulation de dommages oxydatifs au niveau des lipides, des protéines et de l'ADN. D'une manière générale, les EOA sont intimement liées à la régulation rédox de la cellule. La figure 1 montre que plus la concentration intra-cellulaire d'EOA est importante, plus le potentiel rédox de

	demi-potentiel rédox de la cellule	état de la cellule
↑ augmentation de la production des EOA (pro-oxydants)	-240 mV (état réduit)	prolifération
	-200 mV	différenciation
	-170 mV	apoptose
	-150 mV (état oxydé)	nécrose

Figure 1. Le contrôle rédox cellulaire : relation entre le potentiel rédox de la cellule et l'évolution de celle-ci (Buettner GR et al. Quantitative Redox Biology : an approach to understanding the role of reactive species in defining the cellular redox environment. *Cell Biochem Biophys*, 2013).

* Le stress oxydant est défini comme étant un déséquilibre entre les EOA et les antioxydants en faveur des premières, ce qui conduit à une rupture de la signalisation rédox et de son contrôle avec ou sans dommages moléculaires.

la cellule diminue avec différentes conséquences pour celle-ci.

Illustrons ce propos en citant, parmi tant d'autres, le rôle fondamental de la protéine p53, appelée également la gardienne du génome, par sa capacité à prévenir l'apparition de tumeurs cancéreuses (16). En concentration physiologique, la protéine p53, via une production modérée d'EOA, contribue à maintenir le statut rédox de la cellule en exprimant des gènes antioxydants protecteurs (GPx, AIF, SESN 1 et 2) et métaboliques (SCO2, TIGAR). Par ailleurs, en réponse à divers stimuli (exemple, modification oxydative de l'ADN), la p53 active divers points de contrôle du cycle cellulaire qui conduisent à l'arrêt momentané de celui-ci en attendant la réparation des dégâts cellulaires ou l'élimination des cellules indésirables. Ce dernier mécanisme de défense fondamental, mieux connu sous le nom d'apoptose (suicide programmé de la cellule lorsqu'elle évolue vers un état pré-cancéreux), est étroitement lié à une production physiologique d'EOA dépendant de p53. Par contre, si la protéine p53 est surexprimée (dans le cas de mutations), elle code alors pour des gènes pro-oxydants (NQO1, BAX, PUMA) qui contrecarrent, eux, l'action des gènes antioxydants. Pour compléter les choses, ajoutons que l'activité de la protéine p53, porteuse de groupements thiols, est elle-même régulée par les EOA. Récemment, une étude de Sayn et al. (17) a montré que les antioxydants, comme la vitamine E ou la N-acétyl-cystéine, peuvent, en fait, accélérer la progression de cancer chez des souris (lignées B-RAF- and K-RAS) en inhibant l'action EOA dépendante de la protéine p53. Voilà qui est donc interpellant et qui montre que la prise d'antioxydants n'a pas toujours que des effets bénéfiques.

Comme l'ont remarquablement bien expliqué Vina et al. (9), ces différentes observations conduisent à reformuler la «Free Radical Theory of Aging» en «Cell Signaling Disruption Theory of Aging» (fig. 2). A doses physiologiques (ou modérées comme nous le verrons ci-dessous), les EOA contribuent, au niveau cellulaire, à induire des mécanismes protecteurs contre le vieillissement via un contrôle rédox (ou de signalisation) précis de la cellule. Produites en quantité excessive, les EOA perturbent totalement ce fragile réseau de signalisation cellulaire, conduisant à un débordement des systèmes antioxydants et, au final, à la nécrose cellulaire.

HORMÉSIE ET VIEILLISSEMENT

Un exemple particulièrement frappant du rôle bénéfique des EOA est le système Keap1/Nrf2/ARE. L'activité de Nrf2 —Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2— est régulée négativement dans le cytosol par la protéine Keap1 (reduced kelch-like ECH-associated protein 1), laquelle possède dans sa structure des groupements thiols (-SH). Ces groupements s'oxydent rapidement («signalisation cellulaire rédox») sous l'action des EOA aux propriétés électrophiles. Cette oxydation conduit le facteur Nrf2 à se séparer de sa protéine inhibitrice Keap1. Ainsi libéré, Nrf2 migre rapidement du cytosol dans le noyau où, se fixant à l'ADN, il contribue à l'expression de gènes codant pour des enzymes antioxydantes (Adaptative Response Elements (ARE) ou Electrophilic Response Element (EpRE) (18). Il est très important de comprendre que ce mécanisme se met en place sous l'action d'une production modérée d'EOA, légèrement supérieure à celle qui est physiologique. Il s'agit ici d'un phénomène d'adaptation mieux connu sous le nom d'hormésie (19) qui est la réponse biologique favorable de l'organisme en réaction à l'exposition à de faibles doses de toxiques («phénomène de mithridatisation»).

Dans le cadre du processus du vieillissement, il est très intéressant de mentionner des récentes expériences d'adaptation sur les vers *C. Elegans*; elles ont montré qu'en soumettant ceux-ci à des doses modérées d'EOA, il est pos-

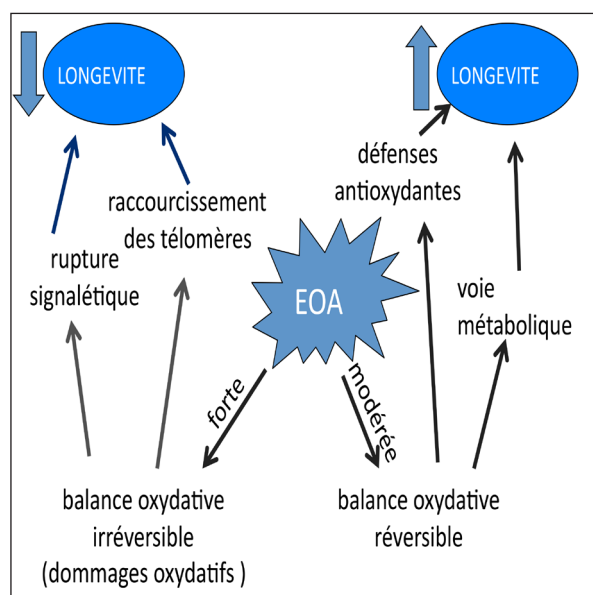


Figure 2. La «Free Radical Theory of Ageing» ou FRTA réactualisée. Rôles potentiellement néfastes et bénéfiques des espèces oxygénées activées dans le processus du vieillissement. Avec l'aimable permission du Professeur José Vina (9).

sible d'allonger leur durée moyenne de vie de 58% (20). Dans ce modèle, il a bien été mis en évidence que la production modérée d'EOA active les voies de signalisation intracellulaire qui déclenchent des mécanismes protecteurs antioxydants et de réparation des dommages oxydatifs au niveau des protéines (protéasome) via la sur-expression de certains gènes protecteurs. Des résultats similaires ont été obtenus avec de faibles doses de naphthoquinones bien connues pour générer des EOA *in vivo* (21).

COMPLÉMENTS ANTIOXYDANTS ET VIEILLISSEMENT : UTOPIE OU RÉALITÉ ?

Après la publication, fin des années 1970, d'une série d'articles par Harman montrant que les antioxydants permettent d'augmenter l'espérance de vie de souris mâles NZB (22) — ces résultats ne seront toutefois pas confirmés par la suite (23) —, cette idée surréaliste va se développer que la prise d'antioxydants permettrait de prolonger la vie. L'initiateur de ce mouvement fut incontestablement l'Américain Linus Carl Pauling, prix Nobel de Chimie en 1954 et de la Paix en 1962; il déclare, en 1968, que la prise de vitamine C, un antioxydant bien connu, peut conduire l'être humain à atteindre sa limite d'âge qui se situe vers 140 ans. Pour montrer l'exemple, il prend chaque jour de la vitamine C en comprimé à raison de 6 à 18 grammes, ce qui correspond à ... 200 verres de jus d'orange par jour. En 1986, Pauling publie un livre «How to live longer and feel better» dans lequel il fait l'apologie vibrante des bienfaits de la vitamine C. L'Américain Bruce Ames attribue, quant à lui, les effets anti-vieillessement à l'acide urique, tout simplement parce que cette molécule est beaucoup plus efficace que la vitamine C pour éliminer les radicaux libres... dans un tube à essai. Des articles de presse de l'époque décriront même l'acide urique comme étant une véritable fontaine de jouvence ! Toutes ces affirmations ne reposaient toutefois pas sur des démonstrations scientifiques très sérieuses chez l'Humain. A l'époque, beaucoup de scientifiques trouvaient même qu'il était bien dangereux de prendre des doses aussi excessives de vitamine C (les avancées de la recherche vont leur donner entièrement raison). Mais, comment pouvaient-ils alors faire entendre leur voix face à une aussi imposante personnalité ayant reçu un double prix Nobel ?

Malheureusement, l'idée totalement fautive de l'effet anti-vieillessement («anti-ageing») des antioxydants de synthèse (vitamines C et E, caroténoïdes) est encore fortement présente dans les esprits. Pour s'en rendre compte, il suffit de

voyager sur Internet et de constater que l'effet anti-âge des antioxydants est régulièrement mis en avant par certains fabricants de produits alimentaires pour des raisons de marketing.

En réalité, les grandes études d'intervention chez l'Homme menées dans les années 1980-1990 avec des antioxydants de synthèse visant à démontrer un effet de prévention de l'incidence des maladies cardiovasculaires et des cancers (deux grandes causes de mortalité dans nos sociétés occidentales), vont conduire à des échecs retentissants. Sur base d'une méta-analyse impressionnante, Bjelakoviv et al. (24) constatent une augmentation significative de la mortalité de 5% associée à la prise de β -carotène et de 3% à celle de la vitamine E, une augmentation non significative de la mortalité pour la vitamine C et un effet protecteur non significatif de 3% pour le sélénium. Il convient toutefois de préciser que cette hausse de mortalité ne s'observe qu'avec des doses élevées d'antioxydants de synthèse prises sur plusieurs années (exemple : ingestion quotidienne de vitamine E à raison de plus de 200 mg). Ces effets négatifs s'observent tout particulièrement chez les fumeurs, notamment pour la prise de β -carotène. Ceci s'explique par le fait que les antioxydants à doses élevées inhibent le mécanisme important de défense qu'est l'apoptose dont le déclenchement est régi par les EOA à doses physiologiques. Chez les fumeurs ayant pris du β -carotène à forte dose, il était évident que cette inhibition ne pouvait donc mener qu'à une catastrophe annoncée avec une augmentation conséquente de la mortalité. Mais, à l'époque de ces études, il faut préciser que les effets physiologiques des EOA n'étaient pas encore connus. Comme l'a montré par la suite la célèbre étude française SUVIMAX (SUPplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXYdants), même des doses physiologiques (proches des apports journaliers recommandés) d'un complexe d'antioxydants et d'oligo-éléments (vitamines C et E, β -carotène, zinc et sélénium) peuvent également conduire, dans certains cas, au bout de 8 ans de traitement, à une augmentation du cancer de la peau chez les femmes (25). L'explication réside dans le fait que celles-ci ont naturellement un taux sanguin adéquat en antioxydants suite à une consommation régulière de fruits et légumes. Un apport exogène en antioxydants, qui conduit à une augmentation sanguine excessive de ceux-ci, présente donc le risque d'être à la base de l'inhibition de mécanismes protecteurs régis par les EOA. Par contre, chez les hommes qui présentent un taux sanguin faible en antioxydants, une diminution significa-

tive de la mortalité de 37% avec ce même type de complément a été constatée.

LES EFFETS PROMETTEURS DES ANTIOXYDANTS ALIMENTAIRES

En matière de prévention des maladies liées au vieillissement, les résultats se sont révélés plus prometteurs avec les antioxydants naturels issus de notre alimentation. Rappelons simplement les vertus bien connues du régime crétois unanimement reconnu pour diminuer, de façon significative, la mortalité par accident cardiovasculaire (9%) et les cancers (6%), ce qui explique l'augmentation spectaculaire du nombre de centenaires dans la population crétoise (26). Les études ont montré que les polyphénols, ces antioxydants contenus dans les fruits et légumes, l'huile d'olive et le vin rouge, à dose modérée (autant d'ingrédients incontournables du régime crétois), sont en grande partie responsables de ces effets.

Dans cette optique, il est intéressant de mentionner quelques études réalisées chez l'animal et chez l'Homme. Dans le modèle de vieillissement de la drosophile, Peng et al. (27, 28) ont constaté que les polyphénols de la pomme et de la myrtille augmentent la durée de vie de l'espèce de 10% par rapport à un groupe non traité. Si les mouches traitées sont, par ailleurs, soumises de façon chronique à du paraquat, un générateur d'EOA, leur taux de survie est nettement plus élevé que les mouches non traitées. Les auteurs ont bien montré que cet effet protecteur est étroitement lié à la surexpression des enzymes antioxydantes (SOD, catalase) qui est induite par les polyphénols.

Par un mécanisme d'auto-oxydation spontanée, les polyphénols produisent, en effet, en quantité modérée, des EOA qui vont activer le système Keap1/Nrf2/ARE, responsable de l'expression de gènes antioxydants. Ce n'est donc pas par un effet antioxydant direct, au sens strict (piégeur d'EOA), que les polyphénols exercent leur action protectrice, mais bien par un effet indirect lié à une activité pro-oxydante (29). Il s'agit là d'un exemple typique du phénomène d'hormésie, décrit ci-dessus. Cet effet hormétique des polyphénols d'origine alimentaire apparaît comme étant une stratégie importante dans le cadre de la neuro-protection des sujets âgés (30). Toutes ces études montrent l'intérêt de privilégier une alimentation de type crétois dans un cadre de prévention de la santé. Nos pouvoirs publics l'ont bien compris en ne cessant de répéter l'importance de manger quotidiennement 5 fruits et légumes, soit un minimum de 400 g de

ces aliments (en Belgique, la moyenne tourne seulement aux alentours de 300 g). Récemment, l'étude InChianti (31), menée en Italie sur 1.155 sujets âgés de plus de 65 ans, a montré à l'issue d'un suivi de 12 ans que les sujets ayant un taux urinaire en polyphénols élevé (> 173 mg/urine de 24 heures) au début de l'étude présentaient une survie significativement prolongée par comparaison à ceux ayant un taux faible (< 123 mg/urine de 24 heures). Voilà qui mérite toute notre attention.

CONCLUSION

Même si une récente méta-analyse de Jacob et al. (32) vient de montrer que les dommages oxydatifs au niveau des lipides et de l'ADN augmentent bien avec l'âge tandis que la concentration sanguine de certains antioxydants (e.g. glutathion) diminue, le rôle du stress oxydant dans le processus du vieillissement et des antioxydants dans le ralentissement de celui-ci reste, à ce jour, une matière de controverse. Dans cet article, nous avons montré les limites de la FRTA initialement avancée par Harman, laquelle ne tient pas compte du fait que les EOA jouent des rôles physiologiques dans l'induction de mécanismes de défense très importants pour notre organisme. Par ailleurs, la mise en évidence du phénomène de l'adaptation à des doses modérées d'EOA (hormésie) doit nous inciter à repenser complètement notre mode d'action des EOA et des antioxydants dans le processus du vieillissement (33). Actuellement, un large consensus scientifique affirme que la prise d'antioxydants sous forme de compléments peut s'avérer délétère pour notre organisme. Il faut garder à l'esprit que la FRTA, avec sa complexité, ne reste jamais qu'une théorie. La FRTA ne peut donc servir de base aux arguments de vente anti-âge des antioxydants; l'avènement de la biologie moléculaire a, en effet, montré le rôle bénéfique des EOA dans l'induction de systèmes protecteurs. Dans des modèles animaux, une augmentation modérée des EOA peut même, de manière inattendue, conduire à une augmentation de la durée de vie (34), via le phénomène d'hormésie. Par cet effet, les polyphénols issus d'une alimentation riche en fruits sont des gages naturels «antioxydants» importants en matière de prévention des maladies cardiovasculaires et des cancers. Ajoutons-y la pratique modérée et régulière (trois fois trente minutes par semaine) d'un exercice physique qui est un autre exemple d'hormésie (35). Ces choix de vie devraient, dès lors, nous aider à vivre le plus longtemps possible en bonne santé (well-ageing au lieu d'anti-ageing).

BIBLIOGRAPHIE

1. Gerschman R.— Oxygen Poisoning and X - irradiation: a Mechanism in Common. *Science*, 1954, **119**, 623-626.
2. Harman D.— Aging : a theory based on free radical and radical chemistry. *J Gerontol*, 1956, **2**, 298-300.
3. McCord JM, Fridovich I.— Superoxide dismutase, an enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *JBC*, 1969, **244**, 6049-6055.
4. Miquel J, Economos AC, Fleming J, et al.— Mitochondrial role in cell aging. *Exp Gerontol*, 1980, **15**, 575-591.
5. Ku H, Brunk UT, Sohal RS.— Relationship between mitochondrial superoxide and hydroperoxide production and longevity of mammalian species. *Free Rad Biol Med*, 1993, **15**, 621-627.
6. Cutler RG.— Antioxidants and longevity of mammalian species. In : Woodhead AD, Blackett AD, Hollander A, eds. *Molecular biology in aging*, New York, Plenum Press, 1984, 371-428.
7. Orr WC, Sohal RS.— Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster*. *Science*, 1994, **263**, 1128-1130.
8. Vina J, Gambini J, Lopez-Grueso R, et al.— Females live longer than males : role of oxidative stress. *Curr Pharmacol*, 2011, **17**, 2959-2965.
9. Vina J, Borras C, Abdelziz KM, et al.— The free radical of aging revisited : the cells signaling disruption theory of aging. *Antiox Redox Rep*, 2013, **19**, 779-787.
10. Doonan R, McElwee JJ, Matthijssens F, et al.— Against the oxidative damage theory of aging : superoxide dismutases protect against oxidative stress but have little or no effect on life span in *Caenorhabditis elegans*. *Genes Dev*, 2008, **22**, 3236-3241.
11. Perez VI, Bokov A, Van Remmen H, et al.— Is the oxidative stress theory of aging dead ? *Biochim Biophys Acta*, 2009, **1790**, 1005-1014.
12. Miwa S, Riyahi K, Partridge L, et al.— Lack of correlation between mitochondrial reactive oxygen species production and life span *Drosophila*. *Ann NY Acad Sci*, 2004, **1019**, 388-391.
13. Yang W, Hekimi S.— A mitochondrial superoxide signal triggers increased longevity in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Biol*, 2010, **8**, e1000556.
14. Zhang Y, Ikeno Y, Qi W, et al.— Mice deficient in both Mn superoxide dismutase and glutathion peroxidase-1 have increased oxidative damage and a greater incidence of pathology but no reduction in longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2009, **64**, 1212-1220.
15. Janssen-Heininger Y, Mossman BT, Heintz NH, et al.— Redox-based regulation of signal transduction : principles, pitfalls and promises. *Free Radic Biol Med*, 2008, **45**, 1-17.
16. Liu B, Chen Y, St Clair DK.— ROS and p53: versatile partnership. *Free Rad Biol Med*, 2008, **44**, 1529-1535.
17. Sayn V, Ibrahim MX, Larsson E, et al.— Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice (B-RAF- and K-RAS). *Sci Transl Med*, 2014, **6**, 221ra15.
18. Satoh T, McKercher SR, Lipton SA.— Nrf2/ARE-mediated antioxidant actions of pro-electrophilic drugs. *Free Radic Biol Med*, 2013, **65**, 645-657.
19. Kendig EL, Le HH, Belcher SM.— Defining hormesis: evaluation of a complex concentration response phenomenon. *Int J Toxicol*, 2010, **29**, 235-246.
20. Heidler T, Hartwig K, Daniel H, Wenzel H.— *Caenorhabditis elegans* lifespan extension caused by treatment with an orally active ROS-generator is dependent on DAF-16 and SIR-2.1. *Biogerontology*, 2010, **11**, 183-195.
21. Hunt PR, Son TG, Wilson MA, et al.— Extension of lifespan in *C. elegans* by naphthoquinones that act through stress hormesis mechanisms. *PLoS ONE*, 2011, **6**, e21922.
22. Harman D.— Origin and evolution of the free radical theory of aging : a brief personal history, 1954-2009. *Biogerontol*, 2009, **10**, 773-781.
23. Selman C, McLaren JS, Collins AR, et al.— Deleterious consequences of antioxidant supplementation on lifespan in a wild-derived animal. *Biol Letters*, 2013, **9**, 20130432.
24. Bjelakoviv G, Nikolova D, Glud LL, et al.— Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012.
25. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, et al.— The SU.VI. MAX study : a randomized, placebo-controlled trial of the health effect of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Int Med*, 2004, **164**, 2335-2342.
26. Sofi F, Cesari F, Abbate R, et al.— Adherence to Mediterranean diet and health status : meta-analysis. *BMJ*, 2008, **337**, a1344
27. Peng C, Chan HY, Huang Y, et al.— Apple polyphenols extend the the mean lifespan of *Drosophila melanogaster*. *J Agric Food Chem*, 2011, **59**, 2097-2106.
28. Peng C, Zuo Y, Kwan KM, et al.— Blueberry extend the mean lifespan of *Drosophila melanogaster*. *Exp Gerontol*, 2012, **47**, 170-178.
29. Birringer M.— Hormetics : dietary triggers of an adaptive stress response. *Pharm Res*, 2011, **28**, 2680-2694.
30. Scapagnini G, Vasto S, Nader AD, et al.— Modulation of the Keap1/Nrf2/ARE pathway by food polyphenols: a nutritional neuroprotective strategy for cognition ad neurodegenerative disorders. *Mol Neurobiology*, 2011, **44**, 192-201.
31. Zamora-Ros R, Rabassa M, Cherubini A, et al.— High concentrations of a urinary biomarker of polyphenol intake are associated with decreased mortality in older adults. *J Nutr*, 2013, **113**, 1771-1772.
32. Jacob KD, Hooten NN, Trzeciak AR, et al.— Markers of Oxidant Stress that are Clinically Relevant in Aging and Age-related Disease. *Mech Ageing Dev*, 2013, **134**, 139-157.
33. Pincemail J.— Stress oxydant et antioxydants. Revue critique des processus d'action des antioxydants. *Testez Editons*, Liège, 2014.
34. Ristow M, Schmeisser S.— Extending life span by increasing oxidative stress. *Free Rad Biol Med*, 2011, **51**, 327-336.
35. Gomez-Cabrera MC, Domenech E, Vina J.— Moderate exercise is an antioxidant : upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radic Biol Med*, 2008, **44**, 126-131.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr J. Pincemail, Service de Chirurgie cardiovasculaire, CHU de Liège, Belgique.
Email : J.Pincemail@chu.ulg.ac.be